

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШИПОВСКАЯ  
Анастасия Андреевна

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ  
РАННИХ ФОРМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ –  
СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТА СЛАБОЙ АКТИВНОСТИ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук, профессор  
Дуданова Ольга Петровна

Петрозаводск – 2019

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>Задачи</b> .....	10
<b>Научная новизна</b> .....	10
<b>Практическая значимость</b> .....	11
<b>Теоретическая значимость</b> .....	12
<b>Положения, выносимые на защиту</b> .....	12
<b>Внедрение результатов</b> .....	13
<b>Личный вклад автора</b> .....	13
<b>Апробация результатов исследования</b> .....	14
<b>Публикации</b> .....	14
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАННИХ ФОРМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ – СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТА (обзор литературы)</b> .....	16
<b>1.1. Современные данные о диагностике апоптоза гепатоцитов и его влиянии на клиническое течение НАЖБП</b> .....	16
<b>1.2. Роль лабораторных методов исследования в диагностике некротически-воспалительного синдрома при СП и СГСА</b> .....	21
<b>1.2.1. Рутинные лабораторные маркеры</b> .....	21
<b>1.2.2. Современные данные о новых маркерах воспаления и их диагностической значимости в оценке клинического течения ранних форм НАЖБП</b> .....	23
<b>1.3. Современные данные о синдроме ВПХ и его влиянии на клиническое течение ранних форм НАЖБП</b> .....	27
<b>1.4. Современные данные об инсулинорезистентности и ее влиянии на клиническое течение ранних форм НАЖБП</b> .....	31
<b>1.5. Роль гистологического исследования в диагностике СП и СГ</b> .....	33
<b>1.6. Непрямой индекс для оценки фиброза при НАЖБП</b> .....	34
<b>Заключение</b> .....	35
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	39
<b>2.1. Лабораторные исследования</b> .....	39
<b>2.2. Инструментальное исследование</b> .....	41
<b>2.3. Методы статистической обработки данных</b> .....	42
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ</b> .....	43
<b>3.1. Клиническая характеристика пациентов стеатозом печени</b> .....	43

<b>3.2. Клиническая характеристика пациентов неалкогольным стеатогепатитом слабой активности.....</b>	<b>47</b>
<b>ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА АПОПТОЗА ГЕПАТОЦИТОВ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАННИХ ФОРМ НАЖБП – СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТА СЛАБОЙ АКТИВНОСТИ .....</b>	<b>54</b>
<b>ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ НИЗКОУРОВНЕВОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАННИХ ФОРМ НАЖБП – СТЕАТОЗА И СТЕАТОГЕПАТИТА СЛАБОЙ АКТИВНОСТИ .....</b>	<b>68</b>
<b>ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ВНУТРИПЕЧЁНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАННИХ ФОРМ НАЖБП – СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТА СЛАБОЙ АКТИВНОСТИ.....</b>	<b>89</b>
<b>ГЛАВА 7. ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАННИХ ФОРМ НАЖБП – СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТА СЛАБОЙ АКТИВНОСТИ.....</b>	<b>101</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>114</b>
<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>128</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>130</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>132</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает спектр дисметаболических изменений, в основе которых лежит чрезмерное внутри- и внеклеточное накопление липидов с вовлечением  $> 5\%$  гепатоцитов – так называемый стеатоз печени (СП), с последующим изменением функциональной активности гепатоцитов, появлением баллонной дистрофии, воспаления, апоптоза, развитием стеатогепатита (СГ), фиброза и цирроза печени (ЦП), а в некоторых случаях – гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [5, 25, 247]. Распространённость НАЖБП в мире составляет в среднем 20–40 % [10, 31, 135] и возрастает с каждым годом: исследование DIREG 2 показало, что в России за 7 лет распространённость НАЖБП увеличилась на 10 %, достигнув 37,3 % в общей популяции [18], а в Китае, например, за тот же период – на 11,0 % [135, 205]. Эпидемиологические данные существенно зависят от используемых методов диагностики НАЖБП. Так, при использовании визуализирующих методик: ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) – частота встречаемости НАЖБП варьирует в пределах 20–33 % [11, 208, 274], а при оценке биопсий потенциальных доноров печени в разных странах частота выявления НАЖБП составляет 16–50 % [51, 173, 204, 274].

Стеатоз печени среди больных НАЖБП диагностируется у 40 – 78 % больных и считается условно доброкачественной формой болезни, несклонной к прогрессии [25, 128, 217, 247]. Однако ряд исследований продемонстрировал, что у больных СП могут выявляться признаки фиброза уже через 6–7 лет течения болезни [130, 182]. СГ обнаруживается у 7–59 % больных НАЖБП [19, 217] и может прогрессировать в ЦП у 15 % больных [11], по разным данным, в период от 8 до 12 лет [98]. Согласно результатам Adams L. A. et al. (2005), у 5 % больных НАЖБП диагностируется уже на стадии ЦП [256]. Эксперименты на животных также подтвердили достаточно быстрое развитие микрососудистых изменений на фоне метаболического поражения печени при моделировании СГ [141]. У 7 % больных СГ в течение 10 лет данное заболевание может привести к развитию ГЦК

на фоне ЦП [11], и есть единичные сообщения о развитии ГЦК у больных СГ, мигрируя фиброз [66, 189, 242].

Несмотря на то что НАЖБП активно изучается уже несколько десятилетий, нет единых критериев диагностики данного заболевания. Общепринято, что диагноз НАЖБП является «диагнозом исключения»: должны быть исключены инфекции, вызванные гепатотропными вирусами (HBV, HCV, HDV), употребление алкоголя в гепатотоксичных дозах, аутоиммунное поражение печени, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз [33]. У 48–100 % пациентов заболевание протекает бессимптомно [23, 34]. На стадии стеатоза печени пациенты, как правило, не предъявляют жалоб, на стадии СГ появляются неспецифические проявления астеновегетативного синдрома, тяжесть или умеренной интенсивности боли в правом подреберье без чёткой связи с приёмом пищи [18, 23, 28, 133]. При физикальном обследовании гепатомегалию выявляют у 50–75 % больных [18, 23, 28, 247]. У 50–90 % пациентов со СГ выявляется синдром цитолиза (преимущественно за счёт АЛТ), не превышающий, как правило, 3–5 норм [23]. В то же время большинство исследователей указывает на то, что нормальные значения АЛТ не исключают наличия СГ, и активность АЛТ не всегда отражает степень поражения печени на морфологическом уровне [18, 22, 133, 179, 259]. Даже на стадии ЦП у больных НАЖБП показатели цитолиза ниже, чем у больных ЦП другой (вирусной и алкогольной) этиологии [117]. Чаще всего НАЖБП выявляется при обнаружении ультразвуковых признаков стеатоза печени либо при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома (МС) [25, 128, 133, 247].

Таким образом, НАЖБП представляет собой разнородную группу патологических состояний, которая склонна к «молчаливой прогрессии»: весьма скудные симптомы, характерные для субклинического течения СП и СГ, минимальные изменения со стороны основного индикатора поражения печени – аминотрансфераз – вплоть до стадии ЦП. Все эти особенности течения НАЖБП обуславливают необходимость поиска новых маркеров поражения печени, распо-

знания механизмов прогрессирования НАЖБП, особенно её ранних форм, с целью профилактики трансформации их в ЦП и ГЦК, улучшения качества жизни пациентов и снижения среди таких больных общей, печёночной смертности и смертности от ассоциированных клинических состояний.

Как показали серии исследований с парными биопсиями, у пациентов НАЖБП с признаками прогрессирования в фиброз не отмечалось значимых изменений уровня маркеров цитолиза [106, 139, 256]. В связи с этим дальнейшие исследования были направлены на изучение не некроза, а иной формы клеточной гибели гепатоцитов – апоптоза клеток печени. Этот процесс заключается в стимулированной фрагментации генетического материала и содержимого цитоплазмы клетки с формированием изолированных апоптоптических телец, ограниченных плазматической мембраной, которые в конечном итоге фагоцитируются макрофагами [55, 57, 136, 144]. Для оценки апоптоза были разработаны методики по определению различных маркеров, однако наиболее оптимальным оказалось определение концентрации в крови фрагментов цитокератина-18 (ЦК-18) – белка промежуточных филаментов цитоскелета клеток [136]. Было продемонстрировано, что ЦК-18 значительно увеличивается у больных СГ [53, 112, 152, 252], тесно связан с такими гистологическими параметрами активности как внутридольковое воспаление, баллонная, жировая дистрофия гепатоцитов [53] и фиброз [106]. Было высказано предположение, что именно наличие стеатоза печени способствует усилению апоптоза гепатоцитов, избыточной стимуляции регенерации ткани печени и, как следствие, раннему развитию фиброза и ГЦК [149]. Kitade M. et al. (2009) показали, что ЦК-18 тесно коррелирует с показателями неоваскуляризации печени у больных СГ [91]. Однако не было проведено анализа влияния ЦК-18 на суррогатные маркеры фиброза, которые могут использоваться в клинической практике, в частности, NAFLD fibrosis score. Несмотря на то что многочисленными исследованиями доказана тесная связь уровня ЦК-18 и показателей гистологической активности, в настоящее время недостаточно данных о связи данного маркера с функциональными показателями, отражающими патогенез

НАЖБП: аминотрансферазами, ЩФ и ГГТП, маркерами липидного и углеводного обмена. Кроме того, неясной остается диагностическая и клиническая роль апоптоза гепатоцитов у больных самой ранней формой НАЖБП – стеатозом печени.

Несмотря на отсутствие выраженного синдрома цитолиза как признака воспаления печёночной паренхимы, доказано наличие низкоуровневого системного воспаления при НАЖБП. В частности, было установлено значимое повышение провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), у больных СГ [62, 153, 220, 265, 273]. Что же касается СП, данные противоречивы: единичные исследования указывают на увеличение ФНО- $\alpha$  при СП по сравнению со здоровыми лицами [68, 154, 267], другие отрицают данный факт [233], большинство авторов вообще не оценивали содержание воспалительных цитокинов у больных СП по сравнению со здоровыми лицами, вероятно, учитывая известное мнение о доброкачественности данной формы НАЖБП.

Относительно ИЛ-6 при СП данные очень скудны и сводятся к отсутствию значимого повышения данного маркера по сравнению со здоровыми лицами [273]. ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  секретируются висцеральной жировой тканью и печенью [130, 134, 170, 201], и увеличение их концентрации при СГ ассоциировано с более высокой гистологической активностью процесса [153, 170, 201]. В экспериментальных исследованиях было доказано ингибирующее влияние ФНО- $\alpha$  на инсулиновые рецепторы и белки-транспортеры глюкозы, что усугубляло развитие инсулинорезистентности (ИР), которая лежит в основе патогенеза НАЖБП [97, 261], что позднее было подтверждено коррелятивными связями уровней ФНО- $\alpha$  и НОМА-IR у больных СГ [35, 154, 220]. Позднее эксперименты на животных показали, что экспрессия ФНО- $\alpha$  происходит и в жировой ткани, и в печени, при этом в печени он экспрессируется преимущественно активированными купферовскими макрофагами [197, 218]. Также была доказана способность этого цитокина к индукции апоптоза при стеатозе печени [268]. Получены данные о взаимном

влиянии ФНО- $\alpha$  и дислипидемии: с одной стороны, ФНО- $\alpha$  стимулирует активацию генов, способствующих дислипидемии [97, 137, 264]; свободные жирные кислоты (СЖК), в свою очередь, могут приводить к внутриклеточному стрессу и увеличению экспрессии рецепторов ФНО- $\alpha$  в печени, а также кристаллы свободного холестерина могут активировать купферовские клетки, усиливая синтез ФНО- $\alpha$  [105, 195, 261].

Экспериментальные исследования показали, что увеличение уровня ИЛ-6 при НАЖБП ассоциировано с развитием фиброза и воспалительных изменений в ткани печени [130], и при применении антител к ИЛ-6 у животных повышалась инсулиночувствительность [130, 261]. В ходе дальнейшего изучения низкоуровневого воспаления при СГ были получены спорные данные о взаимосвязи цитокинов с функциональными печёночными тестами: некоторые учёные указывали на связь ФНО- $\alpha$  с АЛТ, другие говорили о связи лишь с АСТ, единичные работы демонстрировали параллелизм с уровнями ГГТП [35, 87, 110, 233]. Но несмотря на пристальное изучение роли цитокинов при НАЖБП, диагностическая и патогенетическая роль маркеров воспаления при стеатозе печени остается неопределенной.

Жировая дистрофия гепатоцитов лежит в основе поражения печени при НАЖБП [18, 23, 28, 133], однако изменение внутриклеточных процессов, в частности транспорта желчных кислот, на фоне дистрофии и избыточного накопления липидов остаётся ещё недостаточно изученным. Многочисленные эксперименты *in vitro* и на животных также выявили достоверное увеличение пула желчных кислот (ЖЛК) в гепатоцитах при моделировании НАЖБП [111, 157, 160]. Доказано, что увеличение пула гидрофобных ЖЛК негативно влияет на инсулиночувствительность [69, 120]. Кроме того, внутрипечёночный холестаза (ВПХ) увеличивает восприимчивость гепатоцитов к апоптозу на фоне жировой дистрофии [125, 126, 157], что требует дальнейшей разработки. ВПХ тесно связан с гистологическими изменениями, характерными для СГ [39, 125], и применение агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR) улучшает индекс гистологической активности у



больных СГ [71]. В то же время клинических данных по влиянию ВПХ на течение ранних форм НАЖБП недостаточно. Остаётся неуточнённой частота развития ВПХ при СП и СГ: исследователи дают весьма большой диапазон от 17 % до 55 % при СГ [6, 9, 12]. Кроме того, не проводилась оценка влияния ВПХ на прогрессию НАЖБП; не оценивалось влияние ВПХ на другие показатели биохимической активности при СП; не изучалось влияние ВПХ на процессы апоптоза у пациентов с каждой из ранних форм НАЖБП по отдельности. Также имеются лишь теоретические данные о связи уровня ЖЛК с провоспалительными цитокинами: ФНО- $\alpha$  через активацию пути NF- $\kappa$ B блокирует активность FXR и, соответственно, реализацию его защитных функций в отношении углеводного и липидного обмена, с другой стороны, ЖЛК могут способствовать экспрессии цитокинов в купферовских клетках [83], однако у пациентов СП и СГСА этот вопрос не изучался.

Инсулинорезистентность является одним из ключевых звеньев патогенеза НАЖБП. Известно, что среди больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) распространённость НАЖБП достигает 60–80 % [1, 180, 186]. Не подвергается сомнению связь развития ИР и системного воспаления при НАЖБП [14, 74, 78, 163, 186, 220]. Доказана значимость ИР в развитии фиброза [257], связь ИР с дислипидемией [118, 195, 262]. Единичные исследователи также выявили связь НОМА-ИР и функциональных печёночных тестов при СГ [24, 269, 209]. Тем не менее в настоящее время недостаточно данных о роли ИР при самой ранней форме НАЖБП – СП. Малоизученным в клинической практике остаётся вопрос о предполагаемой взаимосвязи ИР с показателями печёночно-клеточного повреждения и холестаза. Более того, не установлена частота встречаемости ИР у больных СП и СГ на додиабетической стадии, то есть до развития манифестного СД 2 типа (СД2).

Предлагаемое исследование посвящено актуальной проблеме современной клинической медицины и гепатологии – ранней доклинической диагностике начальных, латентно протекающих форм НАЖБП – стеатоза печени и стеатогепатита слабой активности (СГСА) – с использованием неинвазивных методов распознавания основных синдромов, ответственных за прогрессирующее клини-

ческое течение данных заболеваний, с целью профилактики развития цирроза печени.

**Цель работы** – усовершенствовать диагностику и выявить особенности клинического течения ранних форм неалкогольной жировой болезни печени – стеатоза и стеатогепатита слабой активности.

### **Задачи**

1. Определить диагностическую роль маркера апоптоза – цитокератина-18 – и влияние апоптоза гепатоцитов на клиническое течение ранних форм НАЖБП – стеатоза печени и СГСА.

2. Определить диагностическую значимость маркера воспаления – фактора некроза опухолей-альфа – и влияние хронического низкоуровневого воспаления на клиническое течение ранних форм НАЖБП – стеатоза печени и СГСА.

3. Определить диагностическую значимость маркера воспаления – интерлейкина-6 – и его влияние на клиническое течение ранних форм НАЖБП – стеатоза печени и СГСА.

4. Определить распространённость и клиническое значение внутripечёночного холестаза при ранних формах НАЖБП – стеатозе печени и СГСА.

5. Определить распространённость и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности при ранних формах НАЖБП у больных на додиабетической стадии.

6. На основании полученных данных усовершенствовать диагностический алгоритм и оценку особенностей клинического течения ранних форм НАЖБП для разработки персонализированного лечения СП и СГСА.

### **Научная новизна**

1. При СП впервые выявлено повышение уровня маркера апоптоза гепатоцитов – ЦК-18 – и доказано его влияние на клиническое течение СП: развитие воспаления, дислипидемии, внутрипечёночного холестаза и фиброза печени. При СГСА впервые выявлено влияние апоптоза гепатоцитов на развитие инсулинорезистентности.

2. При СП впервые выявлен повышенный уровень провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , прямая связь его с маркером апоптоза гепатоцитов, индексами фиброза печени и инсулинорезистентности, что подтверждает наличие низкоуровневого хронического воспаления при данной ранней форме НАЖБП и его влияние на клиническое течение СП.

3. При СП впервые выявлен повышенный уровень ИЛ-6 и прямая связь его с показателями воспаления, некроза гепатоцитов и внутрипечёночного холестаза, что подтверждает наличие низкоуровневого воспаления при СП и его влияние на клиническое течение данного заболевания.

4. При СП впервые выявлена высокая частота внутрипеченочного холестаза (47,9 %) и его негативное влияние на клиническое течение СП: развитие дислипидемии, инсулинорезистентности и фиброза печени.

5. Впервые выявлена высокая частота инсулинорезистентности у больных СП (39,4 %) и СГСА (54,3 %) на додиабетической стадии и ее негативное влияние на клиническое течение данных форм НАЖБП: развитие печёночно-клеточного воспаления, апоптоза гепатоцитов и фиброза печени.

### **Практическая значимость**

1. Использование маркера апоптоза гепатоцитов цитокератина-18 позволяет выявлять вид печёночно-клеточного повреждения, который в клинической практике не определяется традиционными лабораторными методами и не учитывается как фактор прогрессии ранних форм НАЖБП – СП и СГСА.

2. Определение уровня провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 – повышает вероятность распознавания низкоуровневого хронического воспале-

ния, не верифицируемого общепринятыми лабораторными тестами, при ранних формах НАЖБП – СП и СГСА.

3. Распознавание внутрипечёчного холестаза повышает эффективность диагностики и оценки особенностей клинического течения ранних форм НАЖБП.

4. Обнаружение инсулинорезистентности у недиабетических пациентов, страдающих ранними формами НАЖБП, позволяет на доклинической стадии выявлять нарушение углеводного обмена.

5. Усовершенствованный алгоритм распознавания ранних форм НАЖБП с верификацией основных патогенетических механизмов прогрессии: печёчно-клеточного апоптоза, низкоуровневого воспаления, внутрипеченочного холестаза и инсулинорезистентности – позволяет на ранних этапах обосновать персонализированную терапию и предупреждать развитие цирроза и рака печени.

### **Теоретическая значимость**

1. Определена роль апоптоза гепатоцитов в развитии паренхиматозного повреждения, воспаления, внутрипечёчного холестаза, инсулинорезистентности и фиброза печени.

2. Доказано наличие низкоуровневого хронического воспаления при самой ранней форме НАЖБП – стеатозе печени – и его роль в развитии апоптоза гепатоцитов, фиброза печени, инсулинорезистентности.

3. Выявлена патофизиологическая роль внутрипечёчного холестаза при ранних формах НАЖБП – в развитии инсулинорезистентности, дислипидемии, фиброза печени и печёчно-клеточного повреждения.

4. Показана патофизиологическая роль инсулинорезистентности при ранних формах НАЖБП на додиабетической стадии – в развитии печёчно-клеточного повреждения, воспаления и фиброза печени.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Апоптоз гепатоцитов является основным механизмом печёночно-клеточного повреждения при ранних формах НАЖБП – СП и СГСА, способствует развитию воспаления, внутрипечёночного холестаза, инсулинорезистентности и фиброза печени у больных ранними формами НАЖБП – СП и СГСА.

2. Хроническое низкоуровневое воспаление, верифицируемое по содержанию провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6), выявляется уже на самой ранней стадии развития НАЖБП – стеатозе печени, становится более значительным при СГСА, вызывая прогрессивное течение данных форм НАЖБП.

3. Синдром внутрипечёночного холестаза выявляется у половины больных ранними формами НАЖБП и способствует прогрессирующему клиническому течению СП и СГСА – развитию дислипидемии, ИР, некроза гепатоцитов и фиброза печени.

4. Синдром ИР выявляется у половины недиабетических больных ранними формами НАЖБП и способствует прогрессирующему клиническому течению СП и СГСА – развитию апоптоза, некроза гепатоцитов, системного воспаления и фиброза печени.

5. Определение биомаркеров гепатоцитарного апоптоза, воспаления, внутрипечёночного холестаза и инсулинорезистентности позволяет распознавать ранние формы НАЖБП (стеатоз печени и стеатогепатит слабой активности) на доклинической стадии и определять особенности их клинического течения.

### **Внедрение результатов**

Результаты исследования внедрены в учебную работу кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», в лечебно-диагностическую работу терапевтического отделения и поликлинического отделения ОКБ на ст. Петрозаводск ОАО «РЖД».

### **Личный вклад автора**

Автором выполнено клинико-anamнестическое обследование 244 пациентов; произведена интерпретация результатов лабораторного, иммуноферментного, инструментального и гистологического исследований; рассчитаны индексы инсулинорезистентности (НОМА-IR) и фиброза (NAFLD fibrosis score); осуществлена систематизация данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов; сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения работы были представлены на 17-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней (трудный клинический случай)» в г. Санкт-Петербурге (2016 г.), 18-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2016», Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии «Санкт-Петербург – Гастросессия-2016», Международной гастроэнтерологической сессии Научного Общества гастроэнтерологов России «14-я международная гастроэнтерологическая сессия Научного Общества гастроэнтерологов России», «Санкт-Петербургский научно-медицинский форум „Врач – Провизор – Пациент-2017”», 19-м и 20-м Международных Славяно-Балтийских научных форумах «Санкт-Петербург – Гастро-2017 и 2018», VII и VIII Латвийских Гастроэнтерологических конгрессах (г. Рига, 2017, 2018 гг.). Автор является победителем конкурса «У.М.Н.И.К.» (2015 г.) с проектом «Разработка скринингового комплекса выявления неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с избыточным весом и метаболическим синдромом». Автор заняла I место в конкурсе молодых учёных на «XIII Международном конкурсе научных работ имени профессора Е. С. Рысса», «Санкт-Петербург – Гастрофорум-2018», 16–18 мая 2018 г.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 статей, из них 2 – в журналах перечня РИНЦ, 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 – в журналах из списка Scopus, 2 – Web of Science. Опубликована одна монография. Получен патент на

изобретение «Способ скрининговой диагностики риска развития неалкогольной жировой болезни печени» № RU 2 675 015 С1 (действует с 14.07.2017 по 14.07.2020 г.). Авторы: Шиповская А. А., Дуданова О. П.

## ГЛАВА 1.

# СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАННИХ ФОРМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ – СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТА (обзор литературы)

### 1.1. Современные данные о диагностике апоптоза гепатоцитов и его влиянии на клиническое течение НАЖБП

Имеются многочисленные данные о том, что апоптоз гепатоцитов является неотъемлемой патофизиологической чертой НАЖБП [106, 153, 252, 254] и его степень коррелирует с тяжестью СГ и степенью фиброза [144, 234]. Апоптоз может проходить по двум путям: внутреннему – через внутриклеточный стресс и дезорганизацию митохондриальных мембран, – и внешнему – через стимуляцию рецепторов смерти на мембранах гепатоцитов. Одним из механизмов, индуцирующих внутренний путь апоптоза, является стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР), в основе которого лежит реакция несвёрнутых белков (РНБ) [55, 112]. Внутриклеточный механизм апоптоза активируется вследствие множества стимулов (накопление жирных кислот, желчных кислот, кристаллов холестерина, свободных радикалов, повреждение ДНК), вследствие чего происходит сдвиг равновесия между про- и антиапоптотическими факторами в сторону проапоптотических белков семейства Bcl. В конечном итоге это приводит к порοобразованию во внешней мембране митохондрий и высвобождению проапоптотических факторов, в частности цитохрома C, митохондрий-зависимого активатора каспаз и формированию апоптосомы [56, 136]. Внешний путь апоптоза запускается при активации «рецепторов смерти»: Fas-рецепторов, TRAIL-рецепторов 1-го и 2-го типа, рецепторов ФНО- $\alpha$  1-го типа. Эти рецепторы представлены на мембране гепатоцитов и при взаимодействии с лигандами образуют большой сигнальный комплекс, индуцирующий клеточную гибель. Этот комплекс затем связывается с прокаспазой-8, что приводит к её активации и последующему запуску каспаз-индуцированного каскада реакций апоптоза [136]. В финальной



стадии апоптоза происходит активация каскада эффекторных каспаз, которые «нарезают» клеточные субстраты цитоскелета, включая цитокератин-18 (ЦК-18), который является основным белком промежуточных филаментов клеток печени [56, 152]. Данный маркер чаще всего применяется для оценки апоптоза при НАЖБП. Подтверждена прямая связь между сывороточным уровнем ЦК-18 и гистологическим признаком апоптоза – тельцами Маллори [234]. Некоторые зарубежные авторы выявили достоверное повышение уровня ЦК-18 у больных СГ по сравнению со здоровыми лицами и больными СП [42, 59, 94, 231, 160, 244], не обнаружили разницы в уровне ЦК-18 у больных СП и здоровых лиц [112, 152, 213], другие же, напротив, находили достоверную разницу в содержании данного протеина у вышеуказанных групп обследуемых [213], третьи находили повышенный уровень ЦК-18 у больных НАЖБП в целом, не выделяя разные формы НАЖБП [232]. Апоптоз гепатоцитов приводит к воспалению и фиброзированию паренхимы печени [56, 57, 106, 254]. Вследствие поглощения апоптотических телец в купферовских клетках увеличивается выработка лигандов рецепторов смерти (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и т. п.), которые по механизму обратной связи способствуют дальнейшему апоптозу других гепатоцитов и появлению всё новых апоптотических телец. Поглощение апоптотических телец звёздчатыми клетками печени и миофибробластами увеличивает выработку коллагена 1-го типа и трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1; содержащиеся в апоптотических тельцах нуклеотиды дополнительно стимулируют выработку коллагена через специальные рецепторы звёздчатых клеток, приводя к фиброзу [56, 57, 254]. Уровень ЦК-18 достоверно коррелирует с такими гистологическими параметрами, как воспаление, степень стеатоза и выраженность фиброза [43, 53, 106, 199, 229, 230, 254]. Однако эти данные касаются лишь больных СГ, а не СП. После апоптоза высвобождаются сигнальные молекулы, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку овальных клеток в незрелые дуктулоподобные предшественники, а затем в гепатоциты и холангиоциты, одновременно с пролиферацией клеток запускается фиброз [10]. При повышенном поступлении липидов в печёночные

клетки развивается жировая, затем баллонная дистрофия, липоапоптоз гепатоцитов, вторичный некроз (эффероцитоз) и воспаление [227, 239]. В доступной литературе крайне мало информации о степени участия в гепатоцеллюлярном повреждении разных механизмов гибели клеток – путем некроза и/или апоптоза. В основном обсуждается роль апоптоза в развитии СГ, причем практически не анализируется связь активности аминотрансфераз с уровнем ЦК-18: лишь единичные исследования на небольшом количестве пациентов демонстрируют связь АЛТ с ЦК-18 [215, 252], а также при использовании ингибитора каспаз Эмрикасана у больных СГ выявлено достоверное снижение АЛТ [214]. При СП исследователи вообще не находят лабораторных маркеров повреждения: ни гиперферментемии, ни повышенного уровня ЦК-18, ни показателей воспаления, на основании чего делается вывод о доброкачественности течения стеатоза печени.

Важный вопрос о взаимосвязи апоптоза и фиброза обсуждается исследователями также только при СГ. В эксперименте на животных со СГ продемонстрировано уменьшение степени фиброза при применении ингибитора каспаз VX-166 [56]. Имеются клинические единичные исследования, указывающие на достоверную коррелятивную связь между уровнем ЦК-18 и индексом NAFLD Fibrosis Score (NAFLD FS) при НАЖБП в целом [232]. Кроме того, предпринимаются попытки дифференцировать по уровню фрагментов ЦК-18 пациентов НАЖБП с выраженным фиброзом (F3-4) от пациентов с начальным фиброзом (F1-2) [272]. Однако этот вопрос нуждается в дальнейшей разработке. Обнаружена связь ЦК-18 с развитием неоангиогенеза при СГ [91]. Эти факты подтверждают влияние апоптоза на воспаление и фиброз при СГ, тем не менее связь ЦК-18 с маркерами этих процессов (АЛТ, АСТ, NAFLD FS), особенно при СП, изучена недостаточно. Недавние исследования на крысах показали возможность развития апоптоза, индуцирующего фиброз, уже при СП [268], хотя не была проведена оценка коррелятивных связей с другими показателями активности поражения печени.

Известно, что ФНО- $\alpha$  является одним из лигандов рецепторов смерти, и при НАЖБП этот цитокин может запускать апоптоз гепатоцитов по внешнему пути [112]. При СГ увеличивается сывороточная концентрация Fas-рецепторов, что также свидетельствует в пользу активации апоптоза гепатоцитов по внешнему пути [57, 93, 114]. Высокие титры СЖК приводят к активации Янус-киназы и фактора NF- $\kappa$ B, которые регулируют транскрипцию не менее 125 генов, активирующих провоспалительные реакции, в том числе осуществляют регуляцию секреции ФНО- $\alpha$  [3]. Выявлен при СГ параллелизм между уровнем апоптоза и циклоогеназы-2, приводящей к увеличению концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [93]. В то же время практически не изученным остаётся вопрос о взаимосвязи уровней ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 с ЦК-18 как при СГСА, так и при СП.

С учётом особенностей патогенеза НАЖБП, учёными исследовалось влияние ИР на апоптоз печёночных клеток и была выявлена достоверная коррелятивная связь между НОМА-ИР и эффекторными каспазами-3 и -8 [54], есть единичные сообщения о взаимосвязи НОМА-ИР и уровня ЦК-18 при НАЖБП [232], однако не исследовалась зависимость этих показателей отдельно при каждой из форм НАЖБП.

Накопление насыщенных длинноцепочечных СЖК в гепатоцитах и депонирование кристаллов свободного холестерина в митохондриях печёночных клеток приводят к развитию реакции несвернутых белков и, как следствие, апоптозу гепатоцитов [56, 175]. Клинические данные о связи ЦК-18 и уровней фракций липидов крайне скудны: есть единичные сообщения о положительной коррелятивной связи данного маркера с уровнем ТГ и негативной связи с уровнем ЛПВП у больных НАЖБП в целом [232], однако не изучалось взаимосвязь показателей липидного обмена и ЦК-18 отдельно у больных СП и СГ. Кроме того, в отечественной литературе отсутствуют данные о роли этого маркера апоптоза у пациентов НАЖБП.

Несмотря на то что абдоминальное ожирение и висцеральная жировая ткань являются причинами развития НАЖБП, практически не исследовано влияние сте-

пени абдоминального ожирения на интенсивность апоптоза, в том числе на уровень ЦК-18. Есть лишь единичные данные о том, что уровень ЦК-18 при НАЖБП не коррелирует со степенью ожирения [82].

Известно, что при СГ увеличивается пул гидрофобных токсичных ЖЛК [70, 111, 125]. Цитотоксическое действие ЖЛК, в частности дезоксихолевой кислоты, заключается в индукции апоптоза [266]. Дезоксихолевая кислота может инициировать апоптоз при СГ как по внешнему пути – через Fas-рецептор и рецепторы смерти 5-го типа, так и по внутреннему пути, снижая внутренний трансмембранный потенциал митохондрий и увеличивая концентрацию свободных радикалов кислорода. Экспериментальные модели на животных доказали увеличение дезоксихолевой кислоты в гепатоцитах при СГ и влияние даже небольших ее концентраций на развитие апоптоза печеночных клеток [126, 157]. Есть сообщения о том, что при снижении апоптоза уменьшается и фиброгенез на животных моделях холестаза, что косвенно подтверждает взаимосвязь ВПХ и апоптоза [96]. Исследование Alt Y. et al. (2016) впервые продемонстрировало, что уровень ЦК-18 влияет на выживаемость и качество жизни больных НАЖБП [252]. Имеются единичные результаты, выявившие слабую достоверную коррелятивную связь между ГГТП и ЦК-18 у больных НАЖБП [232, 252]. В то же время нет клинических данных о зависимости показателей холестаза и маркера апоптоза ЦК-18 отдельно при каждой форме НАЖБП, включая СП и СГСА.

Таким образом, остаются неизученными частота развития апоптоза, его патогенетическое и клиническое значение при ранних формах НАЖБП – СП и СГСА. Несмотря на имеющиеся теоретические и экспериментальные предпосылки, недостаточно данных о диагностической роли маркера апоптоза ЦК-18, его связи с другими функциональными показателями печени, маркерами углеводного и липидного обмена при ранних формах НАЖБП – стеатозе и СГСА.

## **1.2. Роль лабораторных методов исследования в диагностике некротически-воспалительного синдрома при СП и СГСА**

### **1.2.1. Рутинные лабораторные маркеры**

Большинство специалистов сходятся во мнении, что у больных СП отсутствуют какие-либо отклонения в лабораторных показателях, и эта форма диагностируется лишь с использованием инструментальных или гистологических исследований [4, 22, 67, 191]. В клиническом и биохимическом анализе крови у больных СП не выявляют отклонений от нормы, за исключением проатерогенной дислипидемии, которую обнаруживают у 20–80 % пациентов НАЖБП и без указания на ее отдельные формы [1, 2, 24, 142, 185, 190, 206]. Уровень ОХ, ЛПНП и ТГ достоверно выше, а ЛПВП ниже у больных НАЖБП, чем у здоровых лиц [142, 236]. У пациентов с повышением АЛТ показатели липидного спектра были достоверно хуже, чем у больных с нормальным уровнем АЛТ [259], что подтверждает взаимосвязь дислипидемии и некротически-воспалительных изменений при НАЖБП. Лазебник Л. Б. и соавт. (2009) показали, что при присоединении атерогенной дислипидемии у больных НАЖБП в целом достоверно повышаются показатели цитолиза и уровень ГГТП [24]. В экспериментах на животных со СГ было доказано, что при блокировании защитного механизма в виде синтеза ТГ уменьшается печёночный стеатоз, но увеличивается развитие воспаления и фиброза вследствие липотоксичности [176]. В то же время другие исследователи не нашли взаимосвязи дислипидемии и развития фиброза при НАЖБП [277].

Общеизвестно, что системное воспаление при СГ хоть и присутствует постоянно, но имеет низкую активность, вследствие чего рутинные показатели воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень лейкоцитов, белки острой фазы воспаления – увеличиваются незначительно или чаще вообще не изменяются. С другой стороны, при снижении верхней границы нормы уровня лейкоцитов крови до  $5,2-5,7 \times 10^9/\text{л}$  выявлялась чёткая взаимосвязь между числом лейкоцитов и риском развития НАЖБП [65]. Тем не менее повышение уровня лейкоцитов является малочувствительным и неспецифическим признаком и сни-

жение верхней границы нормы лейкоцитов для более точной диагностики НАЖБП не было принято научным сообществом.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) статистически достоверно повышается у пациентов с НАЖБП в целом [207, 137] и при СГ [146] по сравнению со здоровыми людьми. Есть сообщения о связи СРБ со степенью фиброза при НАЖБП [146] и возможности использования данного протеина в качестве маркера прогрессии у больных СГ в сочетании с СД2 [210]. Предполагают, что СРБ может синтезироваться не только в печени, но и в жировой ткани и провоспалительные цитокины жировой ткани стимулируют синтез СРБ в печени [137, 146, 194]. В последнее время внимание привлекает высоко чувствительный СРБ, хотя отмечают, что он достоверно повышается только у женщин НАЖБП [194]. К сожалению, его определение пока мало доступно в обычной клинической практике.

Активность сывороточных трансаминаз, отражающая клеточную дистрофию и некроз, при СГ не превышает нормальный уровень более чем в 4–5 раз. В большинстве случаев преобладает активность АЛТ [18, 249]. Было доказано, что, во-первых, цитолиз не имеет диагностического значения при СП, во-вторых, за последние десятилетия верхние границы норм АЛТ неоднократно пересматривались, что не позволяет данному критерию диагностики быть утилитарным [223, 247, 269, 274]. По данным литературы, в настоящее время рекомендуемая при диагностике НАЖБП верхняя граница нормы АЛТ составляет 30 Ед/л для мужчин и 19 Ед/л для женщин [99, 101, 247, 270]. При использовании новых норм АЛТ она прямо коррелировала с содержанием печёночного жира, ИМТ, окружностью талии (ОТ), дислипидемией и нарушением углеводного обмена [75, 185, 223]. Доказано, что АЛТ и АСТ достоверно выше у больных СГ по сравнению со СП [95], что с высоким уровнем АЛТ коррелируют высокие уровни ТГ, глюкозы, инсулина, НОМА-IR [101, 206], хотя и не у всех пациентов НАЖБП [171]. Одни авторы выявляют параллелизм между уровнем АЛТ и гистологическими изменениями при НАЖБП – стеатозом, фиброзом [1, 47, 101, 147], другие отмечают, что прогрессирование НАЖБП, вплоть до развития фиброза, может происходить

практически без повышения уровня аминотрансфераз и их повышение либо нормальный уровень не вносят различий в течение НАЖБП [52, 106, 115, 139, 251]. Кроме того, находят связь фиброза с уровнем АСТ, а не с АЛТ [139].

Таким образом, использование рутинных лабораторных тестов для выявления некротически-воспалительного синдрома при НАЖБП недостаточно информативно. Это диктует необходимость поиска новых маркеров для выявления воспаления при НАЖБП, особенно при начальных формах НАЖБП – СП и СГСА.

### ***1.2.2. Современные данные о новых маркерах воспаления и их диагностической значимости в оценке клинического течения ранних форм НАЖБП***

Многие исследователи рассматривают ФНО- $\alpha$  как медиатор ИР при ожирении. У пациентов СГ обнаружена экспрессия ФНО- $\alpha$  не только в жировой ткани, но и в печени, что проявляется более высокими плазменными концентрациями ФНО- $\alpha$  [15]. Избыточное накопление ТГ, как в жировой ткани, так и эктопически, сопровождается неоангиогенезом и повреждением гипертрофированных клеток – адипоцитов и гепатоцитов. В результате к ним мигрируют активированные макрофаги, которые при фагоцитозе выделяют цитокины и первично активируют иммунные реакции замедленного типа – развивается системное воспаление [4, 170, 197, 218], которое при НАЖБП характеризуется хроническим течением и слабой степенью повышения лабораторных маркеров [245]. Воспаление является одним из ведущих механизмов прогрессирования НАЖБП от СП к СГ и ЦП [238]. Экспрессия ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 достоверно увеличивается в жировой ткани и в печени у больных СГ по сравнению со здоровыми лицами [76, 87, 198, 201] и пациентами СП [263]. Уровень данных цитокинов коррелирует со степенью фиброза при СГ [233]. Однако мало известно о возможности повышения цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 при стеатозе печени.

Экспрессия ФНО- $\alpha$  и его растворимых рецепторов, а также ИЛ-6 в адипоцитах больных ожирением значительно повышена, и оба эти цитокина прямо

коррелируют с ИМТ [110, 261, 263]. С другой стороны, Poniachik J. et al. (2006) указывают на отсутствие значимой связи между уровнем ФНО- $\alpha$  и ИМТ [154]. У мышей на высокожировой диете, искусственно лишённых рецепторов к ИЛ-6 и TNFR1, аккумуляция липидов в гепатоцитах и воспаление в печени происходят в значительно меньшей степени, с меньшей инфильтрацией макрофагами и нейтрофилами, чем у нативных животных [261]. Стеатоз печени может развиваться вследствие первичного воспаления у мышей с ожирением [158]. У пациентов НАЖБП уровень ФНО- $\alpha$  был тесно связан со степенью стеатоза [201]. Применение пентоксифиллина у больных СГ вызывало снижение уровня ФНО- $\alpha$  и уменьшение степени стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии [170].

Несмотря на то что ФНО- $\alpha$  является индикатором воспаления при НАЖБП, мало работ посвящено роли ФНО- $\alpha$  в развитии печёчно-клеточного повреждения и холестаза. В отдельных исследованиях показана прямая связь между ФНО- $\alpha$  и аминотрансферазами и ГГТП при СГ [35, 110, 233]. Использование антител к ФНО- $\alpha$  у мышей с индуцированной НАЖБП вызывало гистологически подтверждённое снижение стеатоза печени, уровня АЛТ и повышение инсулиночувствительности [44, 158]. Эксперименты на животных показали, что ФНО- $\alpha$  влияет на холестеринный обмен, способствуя снижению уровня ЛПВП, увеличению ЛПНП, усилению экспрессии генов холестерогенеза и снижению выведения холестерина с желчью [264]. ФНО- $\alpha$  ингибирует липогенез и стимулирует липолиз, увеличивая концентрацию циркулирующих СЖК и сывороточный уровень ТГ [97, 177]. Также известно, что аккумуляция холестерина в макрофагах приводит к повышению секреции ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, которые индуцируют развитие воспаления [195]. СЖК могут приводить к увеличению экспрессии ФНО- $\alpha$  [263]. Другими исследователями не было выявлено значимых коррелятивных связей ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 с показателями липидного спектра у больных СГ [35]. Данных о связи ФНО- $\alpha$  с показателями липидного обмена у больных СП в доступной литературе мы не нашли.



Среди прочих эффектов ФНО- $\alpha$  приводит к атипичному фосфорилированию по серину субстратной части инсулинового рецептора 1-го типа [261], ингибирует активность тирозинкиназы инсулинового рецептора [87], блокирует перемещение транспортёра глюкозы 4-го типа к плазматической мембране, приводя к периферической ИР [44]. Кроме непосредственного действия на инсулиновый рецептор, ФНО- $\alpha$  увеличивает резистентность клеток к действию инсулина внутриклеточно, активируя стрессовые протеазы, в частности Янус-киназы и ИКК $\beta$  [97]. Это подтверждают данные о позитивной корреляции ФНО- $\alpha$  с индексом НОМА [154] и уровнем ТГ, а также со степенью стеатоза печени у больных НАЖБП в целом [220].

Практически нет информации в современной литературе о влиянии ФНО- $\alpha$  на течение СП. Некоторые исследователи указывают на отсутствие разницы в уровне этого цитокина у больных СП и здоровых лиц, единичные авторы находят повышение ФНО- $\alpha$  у больных СП по сравнению со здоровыми [62, 220], однако все эти данные были получены на очень малых группах больных. В экспериментах *in vitro* показано, что резистин, вырабатываемый жировой тканью, может приводить к развитию стеатоза печени посредством увеличения уровня ФНО- $\alpha$  и активации пути NF- $\kappa$ B [248]. В то же время имеется информация об отсутствии роста ФНО- $\alpha$  при СП и СГ [45, 150], отсутствии разницы в уровне ФНО- $\alpha$  при СП и СГ [68].

Известно, что ФНО- $\alpha$  является лигандом к трём рецепторам клеточной гибели, инициирующим апоптоз по внешнему пути: TNFR1, DR4 и DR5 [46, 55, 176]. ФНО- $\alpha$  способен активировать и внутренний путь апоптоза посредством смещения равновесия в пользу проапоптотических белков семейства Bcl-2 и активации прокаспазы-8 [143, 268]. В эксперименте на животных с ожирением выявлено, что уровень ФНО- $\alpha$  коррелирует со степенью фиброза по данным биопсий [201]. В результате апоптоза стимулируются звёздчатые клетки и развивается фиброз [268]. В то же время клинических данных о связи уровня ФНО- $\alpha$  с маркерами апоптоза (каспазы, ЦК-18) и фиброза при ранних формах НАЖБП в

доступной литературе нами не было обнаружено. Кроме того, ряд авторов отрицает связь ФНО- $\alpha$  с лабораторными и гистологическими показателями активности при СГ [167, 235].

ИЛ-6 – это многофункциональный цитокин со множеством эффектов, который синтезируется адипоцитами, макрофагами, гепатоцитами. [44]. Многие исследователи нашли при СГ более высокий уровень ИЛ-6, чем у здоровых лиц, [62, 153, 201, 245, 273] и даже у пациентов вирусными гепатитами [196]. Мало сведений об уровне ИЛ-6 при СП: единичные авторы указывают на сопоставимые уровни ИЛ-6 у больных СП и здоровых лиц [273], другие – на более высокие уровни ИЛ-6 при СП, чем у доноров [153], третьи – на отсутствие разницы в уровне ИЛ-6 при СП и СГ [44]. При СГ уровень ИЛ-6 был тесно связан с показателями абдоминального ожирения и ИР, но не был связан с гистологическими показателями – внутридольковым, портальным воспалением и баллонной дистрофией [273]. ИЛ-6 является одним из маркеров сердечно-сосудистого риска и ИР, в том числе печёночной ИР [263]. В эксперименте на мышах при введении антител к ИЛ-6 происходило улучшение инсулиночувствительности. Выявлена прямая связь данного интерлейкина с показателями углеводного обмена – натощаковой глюкозой, инсулином и НОМА-IR [153, 273], а также со степенью воспаления и фиброза [157, 239], уровнем АСТ, высокочувствительного СРБ [153, 273]. В то же время другие авторы при СГ не находили коррелятивных связей ИЛ-6 с АСТ, показателями углеводного и липидного обмена, но выявляли таковую с уровнем ГГТП [35]. Имеются и противоположные данные об отсутствии роста и даже снижении уровня ИЛ-6 при СГ по сравнению со СП [146, 150], отсутствии связи ИЛ-6 с показателями активности при СГ [60, 193, 235]. Кроме того, исследователи в эксперименте наблюдали антифибротический, антиапоптотический, регенераторный эффект ИЛ-6 [155, 178], что отрицает влияние данного цитокина на прогрессирование НАЖБП. Однако эти сведения чаще касаются НАЖБП в целом или СГ, а роль ИЛ-6 в патогенезе и прогрессировании СП, его связь с основными синдромами поражения печени, включая воспаление, апоптоз и фиброз, при ран-

них формах НАЖБП, особенно при СП, остаётся малоизученной [191]. В связи с этим существует реальная потребность в дальнейшей оценке значения данных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6), особенно при ранних формах НАЖБП.

### **1.3. Современные данные о синдроме ВПХ и его влиянии на клиническое течение ранних форм НАЖБП**

При неалкогольном стеатогепатите, по данным различных авторов, внутрипеченочный холестаз носит внутريدольковый гепатоцитарный и каникулярный характер и выявляется с частотой от 2,5 до 63 % [6, 9, 12, 70, 84]. Информации о частоте обнаружения холестатического синдрома при самой ранней форме НАЖБП – стеатозе, – в литературе недостаточно. Для СГ характерно слабое увеличение уровня ГГТП и ЩФ, гипербилирубинемия встречается значительно реже [4, 26, 28, 34, 62, 160, 225]. Предполагают, что повышение уровня ГГТП происходит в качестве защитного механизма в ответ на развитии ИР вследствие антиоксидантной активности данного фермента [122, 166]. Ряд авторов указывает на одинаково повышенный уровень ГГТП как при СГ, так и при СП [91], другие находят увеличение показателей ВПХ лишь при СГ [201].

Большинство авторов отмечают увеличение пула гидрофобных токсичных желчных кислот в целом при НАЖБП, не выделяя ее формы и не анализируя связи ЖЛК с другими клинико-лабораторными показателями [4, 70, 111, 157, 160, 200, 246]. В нормальных условиях ЖЛК, поступая из кровотока через синусоидальную мембрану в гепатоцит, связываются с фарнезоидным X рецептором (FXR), который увеличивает экспрессию короткого гетеродимерного белка (SHP) [160]. Тот, в свою очередь, угнетает захват ЖЛК из крови в гепатоциты, а также ингибирует ферменты синтеза ЖЛК *de novo*, что является адаптивным механизмом защиты гепатоцитов от токсического действия избытка гидрофобных ЖЛК [36, 138]. Ауторегуляция синтеза ЖЛК происходит и в ходе их энтерогепатической циркуляции: ЖЛК активируют FXR, локализующиеся в энтероцитах, что приводит к увеличению плазменного уровня фактора роста фибробластов-19

(ФРФ-19), который через свои рецепторы на поверхности гепатоцитов подавляет синтез ЖЛК [176]. При увеличении концентрации СЖК в гепатоцитах нарушается работа оси «FXR-SHP» и не происходит активации защитного механизма, что опосредует гепатоцитарный механизм билиотоксичности при холестазах [125].

Ось «FXR-SHP» контролирует печёночный липогенез – синтез липидов *de novo*, экспорт ЛПОНП и плазменный уровень триглицеридов [71, 72]. При её активации происходит ингибирование стерол-регуляторного элемент-связывающего протеина-1с, что снижает синтез ТГ [176, 237]. Эксперименты на животных также подтверждают снижение уровня липотоксичных соединений в гепатоцитах при применении синтетического аналога ФРФ-19 [113]. Несмотря на эти данные, в литературе практически нет сведений о патогенетическом влиянии ВПХ на липидный обмен при СП.

Также ЖЛК активируют поверхностный мембранный рецептор TGR-5, который экспрессируется в клетках бурой жировой ткани и скелетных мышц. При его активации стимулируется выработка глюкагоноподобного пептида 1-го типа энтероэндокринными клетками, что облегчает иницированную глюкозой выработку инсулина [246, 278]. TGR5 играют роль в стимулировании энергетического метаболизма, защите клеток печени и кишечника от воспаления и стеатоза, повышении чувствительности к инсулину [8, 71, 246]. При развитии ВПХ активация TGR5 снижается. В частности, было показано, что уровень ЩФ у больных СГ в сочетании с СД2 достоверно выше, нежели у пациентов аналогичного профиля без сахарного диабета [48]. У пациентов СГ была выявлена тесная корреляционная связь ЖЛК с уровнем инсулина, глюкозы и НОМА-IR, но в то же время было обнаружено, что пул ЖЛК увеличивается при развитии ИР и присоединении СД2, однако это не зависело от наличия либо отсутствия СГ [69]. Тем не менее недостаточно клинических данных о влиянии ВПХ на углеводный обмен у больных при ранних формах НАЖБП.

Известно, что в ответ на воспаление, опосредуемое провоспалительными цитокинами (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и др.), снижается экспрессия транспортёров желчи

Ntcp и BSEP [58, 77]. Это приводит к увеличению концентрации ЖЛК в крови. У крыс с ожирением был выявлен низкоуровневый холестаза, который ассоциировался со снижением в гепатоцитах одного из белков-экспортёров ЖЛК (Mrp2) [73, 77]. У пациентов с ожирением и СП экспрессия генов транспортёров захвата ЖЛК из синусоидов была увеличена, однако снижалась по мере нарастания активности СГ, вероятно, вследствие действия СЖК и увеличения экспрессии SHP под действием ЖЛК [218]. Полученные экспериментальные данные *in vitro* и на животных говорят о том, что активация FXR приводит к ингибированию ядерного фактора NF-κB, и, таким образом, защищает гепатоциты от развития воспаления и некроза [119, 121, 237]. В висцеральной жировой ткани активация FXR ЖЛК ассоциировалась с повышением экспрессии адипонектина и снижением таковой FHO-α [129].

При СГ с ВПХ отмечаются более выраженные гистологические изменения по сравнению со СГ без ВПХ [39]. В печени пациентов СГ морфологически выявляются признаки реактивного поражения эпителия внутрипечёночных желчевыводящих путей [13, 21, 129, 161, 226]. Новейшие исследования демонстрируют, что насыщенные СЖК могут вызвать липоапоптоз холангиоцитов при СГ, индуцируя холестаза [226]. Экспериментальные данные на животных демонстрируют более выраженное поражение печени, в том числе более значимый фиброз и миграцию нейтрофилов, а также более высокие уровни ЖЛК в плазме при сочетании холестаза со стеатозом [240]. В то же время данные о влиянии холестаза на развитие фиброза у пациентов НАЖБП в настоящее время крайне скудны: известно, что гидрофобные ЖЛК коррелируют со степенью фиброза и воспаления (по данным биопсии) у больных СГ [70, 125]. Jahnel J. et al. (2015) сообщают, что уровень ЖЛК у детей с НАЖБП и фиброзом был достоверно выше, чем у пациентов без фиброза [228]. Новейшие исследования демонстрируют снижение уровня экспрессии SHP при СГ вследствие активации Янус-киназы, а введение гепатотропного SHP уменьшает печёночное воспаление и фиброз, но не стеатоз [145]. В развитии фиброза основную роль играют звёздчатые клетки, функция которых регулируется печёночными X рецепторами, лигандами для ко-

торых являются ЖЛК. При нарушении функции данных рецепторов происходит усиленная трансформация звёздчатых клеток в миофибробласты, которые синтезируют коллаген и белки внеклеточного матрикса, вызывая капилляризацию, дефенестрацию синусоидов, развитие фиброза [124, 172].

В последние годы было доказано, что ЖЛК в экспериментальной модели СГ индуцируют развитие апоптоза гепатоцитов, как по внешнему рецепторопосредованному пути, так и по внутреннему митохондриальному [100, 157, 211]. *In vitro* в присутствии избытка СЖК даже низкие уровни холестаза способствовали развитию апоптоза гепатоцитов [125, 126]. Однако в литературе остаётся практически не изученным вопрос о вероятном влиянии ВПХ на интенсивность апоптоза при ранних формах НАЖБП. По данным ряда авторов, применение УДХК при СГ вызывало снижение уровня аминотрансфераз, ГГТП, липидов, токсичных жирных кислот в печени и белой жировой ткани, однако приводило к увеличению пула ТГ в гепатоцитах [29, 30, 271]. Полусинтетический агонист FXR – обетихолевая кислота (ОХК) – продемонстрировала улучшение гистологической картины при СГ по всем основным параметрам активности, включая фиброз [69, 176], усиление инсулиночувствительности [37], но отмечалось увеличение уровня ЛПНП и снижение ЛПВП [69].

В результате синдром ВПХ при ранних формах НАЖБП остаётся практически не освещённым в зарубежной и отечественной литературе. Несмотря на обширные данные о том, что ожирение и избыток СЖК приводят к увеличению ЖЛК, нет информации о влиянии показателей абдоминального ожирения на выраженность ВПХ, взаимном влиянии дислипидемии и синдрома ВПХ при ранних формах НАЖБП. Доказано, что ЖЛК влияют на углеводный обмен и ИР приводит к увеличению ЖЛК, однако мало данных об изменении показателей ВПХ при развитии ИР у больных ранними формами НАЖБП. То же касается выраженности ВПХ в зависимости от уровня провоспалительных цитокинов. Неизученным остаётся и влияние ВПХ на развитие апоптоза печёночных клеток при СП и СГСА.

Подводя итог, необходимо отметить, что большинство лабораторных тестов, применяемых в рутинной диагностике, не способны идентифицировать ни СП, ни СГСА, а новые показатели, отражающие многосторонние звенья патогенеза НАЖБП, требуют дальнейшего изучения в условиях клинической практики.

#### **1.4. Современные данные об инсулинорезистентности и ее влиянии на клиническое течение ранних форм НАЖБП**

Под инсулинорезистентностью понимают отсутствие должной реакции тканей на нормальный уровень циркулирующего в крови инсулина. ИР является неотъемлемым механизмом патогенеза НАЖБП. По данным исследований, НАЖБП выявляется у 34–75 % пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а ИР при НАЖБП обнаруживается в 70–100 % случаев [1, 159]. НАЖБП диагностируется у 43 % людей, страдающих нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и у 62 % пациентов с СД2 (СД2 встречается у 22,7–30 % больных НАЖБП) [100, 127]. По данным Kitade H. et al. (2017), у 70–80 % людей, страдающих ожирением и СД2, имеется НАЖБП [186]. В то же время связь ИР с абдоминальным ожирением при НАЖБП на додиабетической стадии в настоящее время проанализирована недостаточно полно: есть единичные данные о том, что НОМА-ИР коррелирует с ИМТ у больных ожирением, не страдающих СД2 [81]. Среди больных НАЖБП учёные обращают внимание лишь на частоту СД2, в то время как остаётся неизученной распространенность ИР и ее влияние на клиническое течение ранних форм НАЖБП – СП и СГСА.

При ожирении висцеральная жировая ткань инфильтрирована макрофагами М1-фенотипа, которые секретируют ФНО- $\alpha$  [186]. Именно этот цитокин и избыток СЖК приводят к нарушению работы инсулинового рецептора за счет патологического серинового фосфорилирования субстратной части рецептора 1-го типа и, как следствие, развитию адипоцитарной, мышечной и печёночной ИР [20, 224, 262]. Метаболиты СЖК, диацилглицеролы (ДАГ) также негативно влияют на инсулиновый сигнальный путь через протеинкиназу С, нарушая работу

инсулинового рецептора 2-го типа, в результате чего усиливается глюконеогенез, снижается синтез гликогена в печени, в ответ на гипергликемию увеличивается выработка инсулина поджелудочной железой, а гиперинсулинемия стимулирует липогенез [74, 108, 181, 163, 258]. Kumashiro N. et al. (2011) показали, что уровень ДАГ тесно коррелирует с НОМА-IR у больных ожирением [81].

Гиперинсулинемия и часто наблюдаемая при ожирении активация симпатoadrenalовой системы вызывают усиленный липолиз в жировой ткани с повышенным высвобождением СЖК, что потенцирует синтез ТГ гепатоцитами. Гипергликемия и гиперинсулинемия стимулируют печёночный липогенез *de novo* [18, 116, 118, 159, 185]. Несмотря на обширную теоретическую базу, недостаточно клинических данных об особенностях влияния ИР на функциональные печёночные тесты при разных формах НАЖБП. Имеются единичные работы, демонстрирующие связь ИР и показателей липидного обмена у больных НАЖБП в целом, без выделения ее форм [185, 212], и нет информации о взаимосвязях НОМА-IR и показателей липидного спектра у больных начальными формами НАЖБП – СП и СГСА, особенно без клинических симптомов СД2.

Kitade M. et al. (2009) показали, что НОМА-IR тесно коррелирует с показателями неоваскуляризации при СГ [91], а другие авторы не выявили связи между данным индексом и степенью фиброза у больных ожирением [17] и НАЖБП в целом [1]. Всё это обуславливает необходимость анализа возможной связи НОМА-IR и показателей фиброза печени при разных формах НАЖБП.

При ожирении увеличивается активность NF-κB, экспрессия ФНО-α и ИЛ-6, которые нарушают работу инсулинового рецептора и повышают активность стерол-регуляторного элемент-связывающего протеина – ключевого регулятора синтеза жирных кислот [41, 118]. Снижение веса у больных ожирением приводит к параллельному уменьшению уровня ИЛ-6 и улучшению инсулиночувствительности [151]. Эксперименты на животных тоже подтверждают взаимовлияние ИР и провоспалительных цитокинов: введение антител к ИЛ-6 и ФНО-α мышам с ожирением приводило к улучшению инсулиночувствительности [156, 262]. Ряд



авторов показал, что экспрессия ИЛ-6 в печени коррелировала с системной ИР у больных СГ [153, 196]. Информация о связи ИР с активностью СГ противоречива: одни исследователи подтверждают ее [1], другие – отрицают [192]. Недостаточно клинических данных о влиянии цитокинового профиля на уровень НОМА-IR при СП и СГСА.

НОМА-IR является чувствительным маркером ИР и повышается раньше и чаще, чем натощаковая гипергликемия, гликированный гемоглобин, и ее использует большинство авторов при изучении ИР у больных НАЖБП [17, 114, 142, 212]. НОМА-IR коррелирует с показателями неоваскуляризации [91], с АЛТ [259], ГГТП [24, 101], гистологическими признаками повреждения желчных проточков при СГ [13]. В то же время имеются и противоположные данные об отсутствии связи НОМА-IR с АЛТ [179], фиброзом [1, 17]. Большинство авторов представляют информацию о роли ИР при СГ и особенно часто при имеющемся СД 2 типа, [156, 262]. Практически нет результатов исследования о роли ИР при СП без ассоциированного СД2 типа, корреляции НОМА-IR с показателями апоптоза гепатоцитов, иммунного воспаления, индекса фиброза при данной форме НАЖБП. В то же время важным является раннее выявление ИР на стадии СП, уточнение патофизиологических механизмов влияния ИР на процессы печёчно-клеточного повреждения и прогрессии СП в СГ, что позволит своевременно предупредить эволюцию начальных форм НАЖБП в фиброз и ЦП.

### **1.5. Роль гистологического исследования в диагностике СП и СГ**

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является биопсия печени с гистологической оценкой паренхимы и стромы. Ранняя морфологическая оценка НАЖБП ведёт к более ранней диагностике заболевания и при подключении лечения позволяет предотвратить развитие тяжёлых осложнений, снизить процент нуждающихся в трансплантации печени. С помощью биопсии печени была подтверждена возможность развития печёчно-клеточного повреждения,

инфильтрации высокой интенсивности и даже фиброза при нормальном уровне аминотрансфераз [85, 219].

Изменения, развивающиеся в ткани печени при НАЖБП, были подробно описаны Brunt E. et al. (1999) и легли в основу созданного ею индекса морфологической оценки активности НАЖБП с определением выраженности жировой и баллонной дистрофии гепатоцитов, внутридольковой и портальной инфильтрации, а также фиброза, перисунусоидального, перицеллюлярного, портального, перипортального и мостовидного некроза [50, 80, 183]. Однако метод биопсии печени имеет ряд противопоказаний и ограничений. Во-первых, даже при адекватном проведении процедуры в биоптат попадает лишь 1/50000 печёночной ткани, 6–8 портальных триад, что делает высокой вероятность отсутствия участков фиброза в полученном образце либо заниженной оценки степени стеатоза и фиброза. У пациентов СГ при проведении единовременных парных биопсий несовпадение в определении степени стеатоза, воспаления и стадии фиброза встречается в 40 % случаев. При проведении процедуры имеется риск весьма серьёзных осложнений: кровотечения, длительного некупируемого болевого синдрома, потенциально летального осложнения воспалительного генеза [162]. Всё это опосредует целесообразность разработки новых неинвазивных маркеров пареоенхиматозного повреждения, воспаления и фиброза, которые могли бы быть использованы не только при научных исследованиях, но и в рутинной клинической практике.

### **1.6. Непрямой индекс для оценки фиброза при НАЖБП**

NAFLD Fibrosis Score (NAFLD FS) – индекс, который оценивает 7 независимых параметров: ИМТ, возраст, наличие либо отсутствие нарушений толерантности к глюкозе или СД2, уровень АСТ, АЛТ, тромбоцитов и альбумина. Индекс рассчитывается по следующей формуле:  $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{натошаксовая гипергликемия/диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$ , либо

доступен расчёт через онлайн-калькулятор. При этом уровень NAFLD FS ниже – 1,455 свидетельствует об отсутствии значительного фиброза, выше +0,676 – о наличии значительного фиброза (F3–F4), от (–1,455) до +0,676 – так называемая «серая зона» [253]. Проведено более десятка клинических исследований с использованием этого маркера, в том числе при сопоставлении его с результатами биопсии печени. Все они выявили высокую чувствительность и прогностическую способность данного теста для исключения либо установления наличия выраженного фиброза у больных НАЖБП, а также предсказующую значимость NAFLD FS в качестве предиктора высокого риска смертности при НАЖБП [32, 133, 187, 247, 275]. Последние исследования показали, что NAFLD FS может отражать риск развития таких системных осложнений НАЖБП, как сердечно-сосудистые события, что влияет на выживаемость пациентов [162].

### **Заключение**

Механизмы прогрессирования СП и СГСА остаются до конца не выясненными. Если СГ является формой НАЖБП с признанным реальным потенциалом трансформации в фиброз и цирроз печени, то в отношении СП сохраняется мнение о доброкачественности его течения. В то же время в клинической практике дифференциальный диагноз между СП и СГ часто представляется сложной задачей. Традиционные способы отличия СГ от СП, включающие гипертрансаминаземию и показатели воспаления (СОЭ, лейкоцитоз, СРБ), характерные для СГ и нетипичные для СП, встречаются достаточно редко. Как показали многочисленные исследования, СГ может протекать с нормальным уровнем aminotransferases и «золотым» способом дифференциального диагноза между СП и СГ является гистологическое исследование биоптата печени, который не может широко использоваться в клинической практике по известным причинам. В связи с этим часто клиницистами адекватно не оценивается тяжесть поражения печени при НАЖБП и не диагностируются ранние формы этого заболевания – СП и СГСА, не выявляются признаки прогрессии СП в СГ, а СГ в ЦП.

Многочисленные исследования, особенно зарубежных авторов, демонстрируют значительный 1,5–2-кратный рост заболеваемости НАЖБП и ассоциированной с ней смертности. Такие результаты явно убеждают в недооценке тяжести течения ранних потенциально обратимых форм НАЖБП, в гиподиагностике и неадекватности или вовсе отсутствии лечения данных заболеваний. С целью улучшения выявления и раннего обоснования терапии НАЖБП учёными ведутся поиски более совершенных методов распознавания основных синдромов поражения печени при НАЖБП, минимальных проявлений печеночно-клеточного повреждения, воспаления, фиброза. Но имеющаяся информация часто противоречива и требует дальнейшей разработки и подтверждения своей объективности. Значительную роль в оценке печёночно-клеточной гибели при НАЖБП играет метод оценки апоптоза гепатоцитов по уровню в крови фрагментов ЦК-18. Большинство авторов подтвердили значение данного маркера только при СГ, а отечественные исследователи вообще не имеют опыта по диагностической ценности данного маркера. Недостаточно апробирован данный способ в клинической практике, полностью не определена патогенетическая роль апоптоза в развитии иммуно-воспалительного и холестатического синдрома, ИР и фиброза. Имеется необходимость исследования роли апоптоза не только при СГ, но и при СП.

Воспаление является ключевым звеном патогенеза НАЖБП, его роль доказана при СГ и ЦП, но не при СП. Трудно представить, что при самой ранней форме НАЖБП – СП – нет признаков минимального воспаления в печени. Ведь СП, как и другие формы НАЖБП, формируется при метаболическом синдроме, характеризующемся висцеральным ожирением, воспалением этой ткани с циркуляцией в крови провоспалительных цитокинов, которые, попадая по воротной вене в печень, могут инициировать воспаление в ней. При СП более 30 % всех гепатоцитов находится в состоянии жировой дистрофии и в окружении купфферовских клеток, которые очень быстро реагируют на любые метаболические нарушения, происходящие в гепатоцитах, на образование так называемых DAMP-молекул из поврежденных клеток и PAMP-молекул, поступающих из ки-

печенки. Поэтому и при СП должны быть минимальные признаки воспаления, которые просто не улавливаются традиционными способами их детекции, и требуется поиск более чувствительных маркеров воспаления, которые могут быть мишенями терапевтического воздействия уже при самой ранней форме НАЖБП – СП. Это позволит предупредить эволюцию СП в СГ.

Фибрирование является важным патофизиологическим процессом прогрессирующего НАЖБП. Существуют разные лабораторные способы оценки фиброза: определение содержания в крови коллагенов разного типа, белков внеклеточного матрикса, которые подтвердили свою диагностическую значимость, но могут представлять определенные трудности для использования в клинической практике. В то же время имеется простой способ оценки фиброза – NAFLD FS, включающий в себя рутинные лабораторные тесты (уровень альбумина, аминотрансфераз, тромбоцитов), ИМТ пациента и наличие/отсутствие нарушений углеводного обмена. Он продемонстрировал хорошую чувствительность и специфичность и должен использоваться практическими врачами как для первичной диагностики фиброза, так и для мониторинга этого процесса в динамике и определения эффективности проводимой терапии.

Исследователи выявляют разную частоту обнаружения внутрипечёночного холестаза при НАЖБП. Патогенетическая роль ВПХ хорошо определена при аутоиммунных, лекарственных, токсических гепатитах, в то же время при ранних формах НАЖБП распространённость, патофизиологическая роль данного синдрома, его связь с печёночно-клеточным повреждением, воспалением, фиброзом до конца неясна, и данная проблема требует дальнейшего изучения и анализа.

Высокая частота СД 2 типа и его роль в прогрессировании НАЖБП является доказанным фактом, но вопрос раннего распознавания ИР до появления гипергликемии при начальных формах НАЖБП – СП и СГСА – и влияния ИР на особенности течения данных заболеваний остается недостаточно изученным. Как часто встречается ИР, как она влияет на процессы печёночно-клеточного повреждения, воспаления, внутрипеченочного холестаза, фиброза, особенно при СП, до

формирования явного СД2 – решение данных задач имеет и теоретическое, и практическое значение, так как позволит лучше понять механизмы, влияющие на развитие ранних форм НАЖБП, своевременно корректировать синдром ИР и ассоциированные с ним патологические процессы.

Данное исследование выполнено для усовершенствования ранней диагностики начальных форм НАЖБП с использованием неинвазивных способов распознавания печёночно-клеточного повреждения, воспаления, фиброза, для определения особенностей клинического течения СП и СГСА с целью выработки персонализированного лечения.

## **ГЛАВА 2.**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Было обследовано 244 пациента НАЖБП и 43 практически здоровых человека, составивших группу контроля. Обследование и лечение пациентов проводилось на базе терапевтического отделения и поликлиники НУЗ ОКБ на станции Петрозаводск ОАО «РЖД». Все пациенты подписывали информированное согласие на медицинское вмешательство до начала исследования. Протокол исследования соответствовал Хельсинкской декларации 1975 г. и был одобрен этическим комитетом Петрозаводского государственного университета и Министерства здравоохранения РК. Диагноз «НАЖБП» устанавливался на основании комплексного клинико-лабораторного, инструментального, гистологического методов исследования.

Из исследования исключались пациенты с алкогольным, вирусным, аутоиммунным генезом поражения печени, пациенты с острыми и хроническими бактериальными и вирусными инфекциями, страдающие СД 1 и 2 типов, онкопатологией, перенесшие инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, имеющие признаки хронической сердечной недостаточности 3–4 ФК.

#### **2.1. Лабораторные исследования**

Клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического анализатора Micro-SS b Micro-SS Plus (НТИ, США) с оценкой количества эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, средней концентрации гемоглобина, числа тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. Биохимические показатели исследовались на автоматических анализаторах Random Access A-15 и A-25 (BioSystems, Испания) с определением АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и его фракций, общего белка, альбумина, С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, натощаковой глюкозы. Активность АЛТ и АСТ определялась кинетическим УФ-методом («АЛТ-УФ и АСТ-УФ – новая жидкая форма», «Вектор-Бест», Новосибирск). Референтный уровень АЛТ составлял 19

Ед/л для женщин и 30 Ед/л для мужчин. Уровень общего билирубина в крови определялся колориметрическим методом («Вектор-Бест» «Билирубин общий – Ново-А», Новосибирск); активность ЩФ – кинетическим методом («Вектор-Бест» «Щелочная фосфатаза-Ново (жидкая форма)»). Общий белок оценивался биуретовым методом («Вектор-Бест» «Протеин-ново»); альбумин – фотометрическим методом («Вектор-Бест» «Альбумин-Ново»); СРБ – иммунотурбодиметрическим методом («Вектор-Бест» «С-реактивный белок-Ново (латекс)»); ГГТП – спектрофотометрическим методом («Гамма-глутамилтрансфераза», BioSystems, Испания); глюкоза – глюкозооксидазным методом («Вектор-Бест» «Глюкоза-Ново»); общий холестерин – ферментативным методом («Вектор-Бест» «Холестерин-Ново»), ЛПВП – ферментативным методом («Липопротеиды высокой плотности», BioSystems, Испания), триглицериды – ферментативным колориметрическим методом («Вектор-Бест» «Триглицериды-Ново (жидкая форма)»). ЛПНП рассчитывались по формуле Фридвальда:  $ХС - ЛПНП = ОХ - 0,46 \times ТГ - ЛПВП$ , ммоль/л.

Уровень инсулина определялся методом ИФА («Insulin TEST System», США). Рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле:  $\frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$ ; за верхнюю границу нормы принимался показатель в 2,6.

Методом ИФА определялись следующие показатели: цитокератин-18 – показатель апоптоза гепатоцитов (тест-система «TPS ELISA», «Biotech», Швеция), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) (тест-система «Human TNF $\alpha$  Platinum ELISA», «eBioscience», Австрия) и интерлейкин-6 (тест-система «Интерлейкин-6 ИФА-БЕСТ», Вектор-Бест, г. Новосибирск).

Рассчитывался индекс фиброза NAFLD fibrosis score (NAFLD FS) по формуле:  $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{натощаковая гипергликемия/диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСАТ/АЛАТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9\text{/л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$ . Индекс NAFLD FS ниже  $-1,455$



свидетельствовал об отсутствии значительного фиброза, выше 0,676 – о наличии значительного фиброза (F3–F4).

У всех пациентов методом ИФА определялись серологические маркеры вируса гепатита В (HBsAg, AbHBcorIgG) и вируса гепатита С (AbHCV суммарные), (тест-системы «Вектор-Бест» III поколения, г. Новосибирск). Результаты были отрицательными, что исключало вирусный генез поражения печени. По показаниям исключался аутоиммунный генез поражения печени на основании отсутствия АМА и ANA, гемохроматоз – на основании нормального уровня ферритина в крови и болезнь Вильсона – Коновалова – на основании нормального уровня церулоплазмينا крови и экскреции меди с мочой.

## 2.2. Инструментальное исследование

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на ультразвуковых сканерах «Philips En Visor» (Нидерланды) и «Siemens Acuson x300» (Германия). Оценивалась эхоструктура паренхимы печени, размеры правой и левой долей печени (мм), диаметр воротной и селезёночной вен (мм).

Слепая чрескожная и лапароскопическая прицельная биопсия печени выполнена 19 (7,8 %) больным. Ткань печени фиксировалась в 10 %-м растворе формалина, заливалась в парафин, готовились срезы толщиной 3–4 микрометра, которые окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по методу Ван Гизона. Исследование проводилось с помощью светового микроскопа «ЛОМО Микмед-2». Оценка гистологических параметров проводилась согласно Nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS), который включает балльную оценку выраженности жировой дистрофии, баллонной дистрофии, воспалительной инфильтрации и (отдельно) фиброза [19, 183].

### 2.3. Методы статистической обработки данных

Полученные данные подвергались математической обработке на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и StatGraphics 2.1 для Windows OS. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью непараметрических методов исследования с использованием расчёта рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ). Достоверность различий показателей между группами оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона – Манна - Уитни. Сравнение номинальных признаков осуществлялось с использованием критерия  $\chi^2$ . Различия между изучаемыми группами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Обследовано 244 пациента с ранними формами НАЖБП: 71 (29,1 %) стеатозом печени (СП) и 173 (70,9 %) стеатогепатитом слабой активности (СГСА) (рисунок 1).

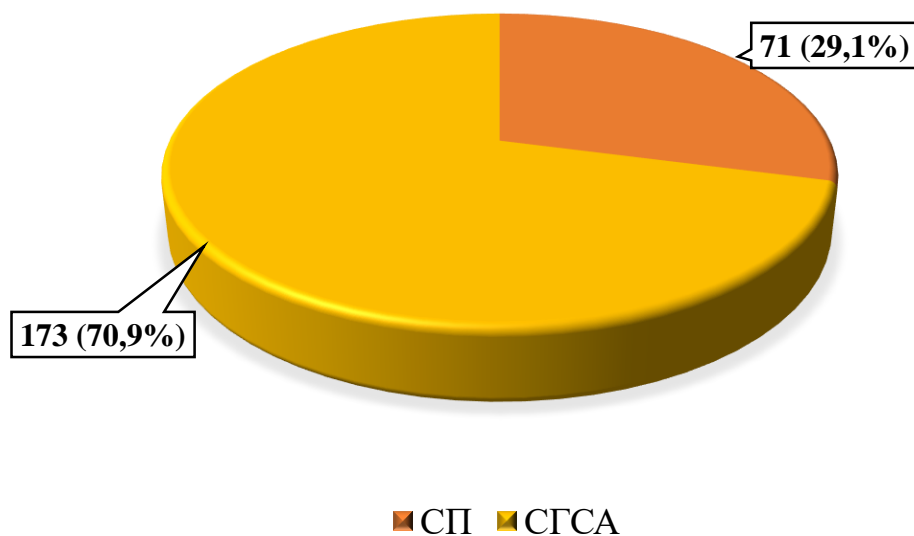


Рисунок 1 – Распределение обследованных больных по формам НАЖБП

Группу контроля составили 43 здоровых человека в возрасте  $46,8 \pm 5,3$  года, среди них женщин было 23 (53,5 %) и 20 (46,5 %) мужчин.

#### 3.1. Клиническая характеристика пациентов стеатозом печени

Среди 71 пациента стеатозом печени (СП) было 34 (47,9 %) мужчины и 37 (52,1 %) женщин, средний возраст составил  $53,3 \pm 12,7$  года (рисунок 2).

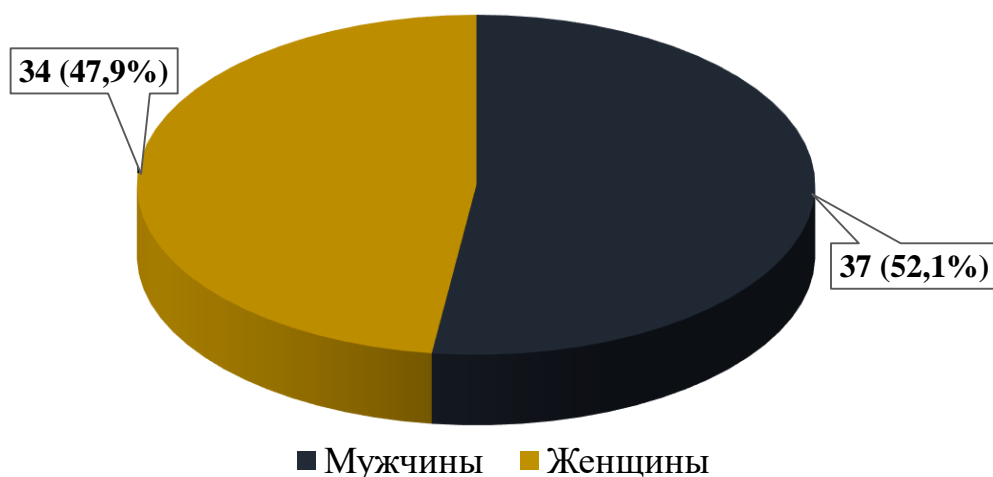


Рисунок 2 – Гендерное распределение пациентов стеатозом печени

Субъективная симптоматика у пациентов СП была очень скудной: лишь у 11 (15,5 %) отмечались признаки астеновегетативного синдрома, представленные общей слабостью, снижением работоспособности, повышенной утомляемостью, и у 4 (5,6 %) пациентов отмечалась тяжесть в правом подреберье. Других жалоб не было. При объективном осмотре увеличение печени выявлялось у 16 (22,5 %) больных, печеночные ладони – у 5 (7,0 %) пациентов. У всех (100,0 %) пациентов СП выявлялось увеличение окружности талии –  $109,0 \pm 13,4$  см, у 67 (94,4 %) – увеличение ИМТ, средний уровень составил  $32,9 \pm 7,1$  кг/м<sup>2</sup>. Избыточный вес отмечался у 21 (29,4 %) больных, ожирение 1-й степени – у 25 (35,3%), 2-й степени – у 13 (17,6 %) и 3-й степени – у 8 (11,8 %) пациентов (рисунок 3). Таким образом, у всех пациентов со стеатозом печени были выявлены антропометрические признаки абдоминального ожирения.

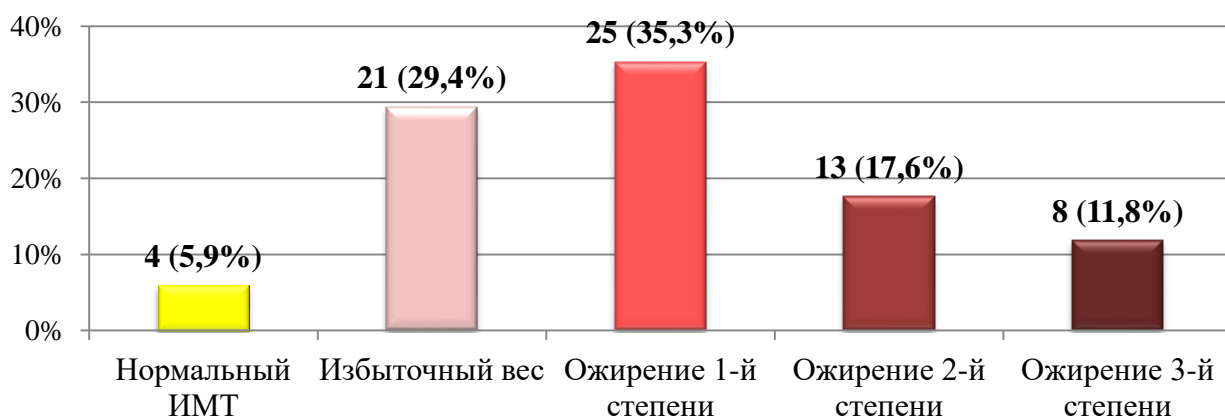


Рисунок 3 – Частота встречаемости различных нарушений веса у больных СП

Средние показатели гемограммы пациентов СП не выходили за пределы нормы (таблица 1), однако уровень гемоглобина достоверно превышал таковой в группе контроля ( $p < 0,05$ ), что, по-видимому, объяснялось преобладанием мужчин и тем фактом, что в группе СП женщины были в состоянии менопаузы. Число лейкоцитов было достоверно выше в группе СП по сравнению с группой контроля, что отражало возможный минимальный воспалительный процесс в печени.

Таблица 1 – Показатели гемограммы у лиц группы контроля и пациентов СП ( $M \pm m$ )

Показатель	Лица группы контроля, n = 43	Пациенты СП, n = 71	p
Эритроциты, $n \times 10^{12}/л$	$4,8 \pm 0,9$	$4,7 \pm 0,7$	0,43
Гемоглобин, г/л	$132,8 \pm 16,4$	$139,3 \pm 16,5$	0,028
Лейкоциты, $n \times 10^9/л$	$5,8 \pm 0,7$	$6,6 \pm 2,4$	0,016
Лимфоциты, %	$31,9 \pm 5,5$	$30,7 \pm 8,5$	0,33
Моноциты, %	$6,0 \pm 2,4$	$6,3 \pm 2,6$	0,28
Тромбоциты, $n \times 10^9/л$	$233,6 \pm 20,3$	$231,2 \pm 45,9$	0,56
СОЭ, мм/ч	$5,8 \pm 2,6$	$11,2 \pm 7,5$	0,18

Отмечались изменения многих биохимических показателей у пациентов СП по сравнению со здоровыми лицами (таблица 2).

Таблица 2 – Основные биохимические показатели в группе контроля и пациентов СП ( $M \pm m$ )

Показатель	Лица группы контроля, n = 43	Пациенты СП, n = 71	p
1	2	3	4
СРБ, мг/л	$1,7 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,4$	0,07
АЛТ, Ед/л	$16,4 \pm 4,8$	$16,4 \pm 5,8$	0,53
АСТ, Ед/л	$18,3 \pm 4,5$	$20,8 \pm 6,3$	0,46
Билирубин общий, мкмоль/л	$13,9 \pm 4,9$	$14,7 \pm 6,9$	0,34
Билирубин связанный, мкмоль/л	$4,2 \pm 1,6$	$6,2 \pm 2,1$	0,47

Окончание табл. 2

1	2	3	4
ЩФ, Ед/л	123,5 ± 49,4	194,2 ± 50,9	0,002
ГГТП, Ед/л	21,0 ± 5,1	34,9 ± 16,9	0,17
Общий белок, г/л	71,7 ± 5,1	70,4 ± 7,1	0,14
Альбумин, г/л	47,9 ± 3,8	39,1 ± 8,9	0,14
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	93,2 ± 5,1	0,42
Холестерин общий, ммоль/л	5,0 ± 1,0	5,6 ± 1,2	0,20
ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	1,2 ± 0,3	0,033
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	3,5 ± 1,1	0,036
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	2,2 ± 1,0	0,019
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,5	5,4 ± 0,4	0,02
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	5,3 ± 1,3	0,033
ИЛ-6, пг/мл	1,03 ± 0,4	5,3 ± 2,0	0,012
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	154,8 ± 41,7	0,041
Инсулин, мкЕд/мл	5,2 ± 2,5	18,6 ± 7,9	0,039
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	4,0 ± 1,3	0,031
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-1,069 ± 0,512	0,017

Достоверно повышались маркеры холестаза, дислипидемии, гликемии, воспаления, инсулинорезистентности и фиброза у больных СП по сравнению со здоровыми лицами. У 34 (47,9 %) больных выявлялся синдром внутривнутрипечёночного холестаза, при этом увеличение ЩФ было выявлено у 34 (47,9 %), ГГТП – у 22 (31,0%) больных. Отмечалось снижение уровня альбумина по сравнению с группой контроля, однако средние значения данного показателя не выходили за пределы нормы. Дислипидемия наблюдалась у 45 (63,4 %) пациентов, чаще за счет увеличения уровня триглицеридов – у 42 (59,2 %) и общего холестерина – у 36 (50,7 %) пациентов (рисунок 4).

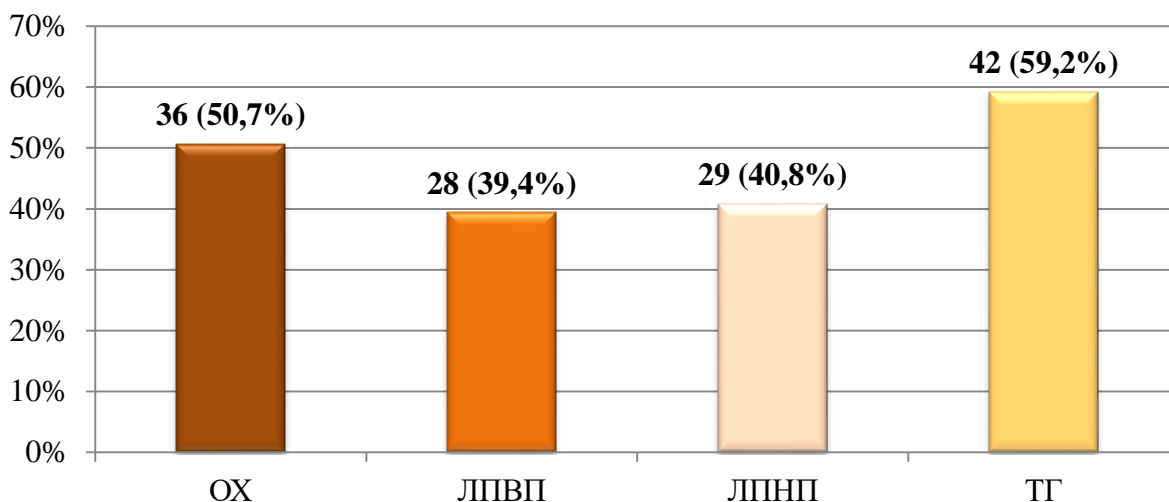


Рисунок 4 – Частота отклонения от нормы показателей липидного спектра у больных СП

Увеличение уровня глюкозы выявлено у 12 (16,9 %) больных, НОМА-IR превышал нормальный у 28 (39,4 %) пациентов СП. Уровень ФНО- $\alpha$  был увеличен у 53 (74,6 %) больных, в то время как интерлейкин-6 (ИЛ-6) лишь у 34 (47,8 %). Показатель апоптоза гепатоцитов ЦК-18 превышал норму у 53 (74,7 %) пациентов. Индекс фиброза превышал нормальный уровень у 44 (62,0 %) больных.

При ультразвуковом исследовании у всех (100,0 %) пациентов со СП выявлено усиление эхогенности печёночной паренхимы и у 41 (57,7 %) – достоверное увеличение размеров обеих долей печени.

### **3.2. Клиническая характеристика пациентов неалкогольным стеатогепатитом слабой активности**

У 173 пациентов диагностирован СГСА, среди них преобладали мужчины – 118 (68,2 %), средний возраст составил  $47,0 \pm 10,8$  года (рисунок 5).



Рисунок 5 – Гендерное распределение пациентов со стеатогепатитом слабой активности

Субъективная симптоматика у пациентов СГСА была слабо выражена: 103 (59,5 %) пациента жаловались на общую слабость и снижение работоспособности и 68 (39,3 %) – на тяжесть в правом подреберье. При объективном осмотре увеличение печени выявлено у 48 (27,7 %) пациентов, печёночные ладони – у 25 (14,5 %) и телеангиэктазии – у 16 (9,2 %) пациентов. У всех (100,0%) больных наблюдалось увеличение окружности талии до  $106,6 \pm 12,4$  см, у 168 (97,1 %) – увеличение ИМТ, в среднем он составил  $33,0 \pm 5,2$  кг/м<sup>2</sup>. В отношении нарушения веса картина была сходной с таковой при СП: избыточный вес отмечался у 44 (25,4 %) больных, ожирение 1-й степени – у 66 (38,2 %), 2-й степени – у 40 (23,1 %) и 3-й степени – у 23 (13,3 %) больных (рисунок 6). Таким образом, практически у всех пациентов СГСА имелись признаки абдоминального ожирения.



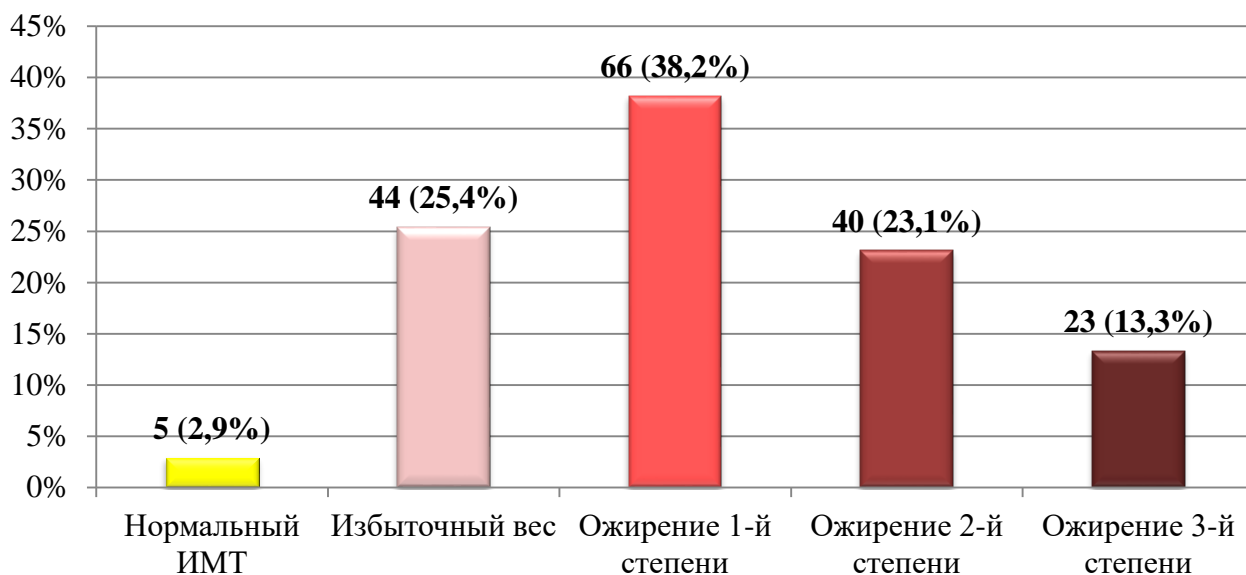


Рисунок 6 – Частота встречаемости различных нарушений веса у больных СГСА

Среди показателей гемограммы у пациентов СГСА уровень гемоглобина был достоверно выше, чем у больных СП и у здоровых лиц (за счет преобладания мужчин и женщин в менопаузе), а также число лейкоцитов было выше, чем в группе контроля, и СОЭ была достоверно выше, чем в группе СП и в группе контроля ( $p < 0,05$ ) (таблица 3). Кроме того, у больных СГСА был достоверно выше уровень СРБ, чем у здоровых лиц и пациентов СП ( $p < 0,05$ ) (таблица 4). Эти показатели отражали воспалительный процесс, характерный для СГСА.

Таблица 3 – Показатели гемограммы у пациентов стеатозом печени и стеатогепатитом слабой активности ( $M \pm m$ )

Показатель	Лица группы контроля, n = 43	Пациенты СП, n = 71	Пациенты СГСА, n = 173	p	
				СГСА–контроль	СГСА–СП
1	2	3	4	5	6
Эритроциты, $n \times 10^{12}/л$	$4,8 \pm 0,9$	$4,7 \pm 0,7$	$4,9 \pm 0,6$	0,59	0,48
Гемоглобин, г/л	$132,8 \pm 16,4$	$139,3 \pm 16,5$	$149,8 \pm 12,5$	0,016	0,008
Лейкоциты, $n \times 10^9/л$	$5,8 \pm 0,7$	$6,6 \pm 2,4$	$6,4 \pm 1,4$	0,043	0,26
Лимфоциты, %	$31,9 \pm 5,5$	$30,7 \pm 8,5$	$32,3 \pm 8,5$	0,21	0,53

1	2	3	4	5	6
Моноциты, %	6,0 ± 2,4	6,3 ± 2,6	6,8 ± 2,5	0,46	0,58
Тромбоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 ± 20,3	231,2 ± 45,9	234,7 ± 68,3	0,57	0,66
СОЭ, мм/ч	5,8 ± 2,6	11,2 ± 2,5	17,0 ± 4,5	0,08	0,013

У всех пациентов СГСА был выявлен синдром цитолиза различной интенсивности преимущественно за счёт АЛТ (таблица 4).

Таблица 4 – Основные биохимические у пациентов стеатозом печени и стеатогепатитом слабой активности (M ± m)

Показатель	Лица группы контроля, n = 43	Пациенты СП, n = 71	Пациенты СГ, n = 173	p	
				СГ– Контроль	СГ– СП
1	2	3	4	5	6
СРБ, мг/л	1,7 ± 0,4	2,6 ± 0,4	8,0 ± 3,2	0,006	0,017
АЛТ, Ед/л	16,4 ± 4,8	16,4 ± 5,8	62,3 ± 12,3	0,001	0,001
АСТ, Ед/л	18,3 ± 4,5	20,8 ± 6,3	45,8 ± 13,6	0,0001	0,001
Билирубин об- щий, мкмоль/л	13,9 ± 4,9	14,7 ± 6,9	15,1 ± 3,5	0,09	0,14
Билирубин свя- занный, мкмоль/л	4,2 ± 1,6	6,2 ± 2,1	3,8 ± 1,6	0,17	0,21
ЩФ, Ед/л	123,5 ± 49,4	194,2 ± 50,9	229,1 ± 36,9	0,0002	0,044
ГГТП, Ед/л	21,0 ± 5,1	34,9 ± 16,9	98,2 ± 32,3	0,0016	0,032
Общий белок, г/л	71,7 ± 5,1	70,4 ± 7,1	74,4 ± 6,2	0,14	0,23
Альбумин, г/л	47,9 ± 3,8	39,1 ± 8,9	41,9 ± 7,0	0,13	0,26
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	93,2 ± 5,1	91,2 ± 4,8	0,09	0,52
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,0	5,6 ± 1,2	5,9 ± 0,7	0,035	0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,5	0,05	0,57
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	3,5 ± 1,1	3,7 ± 1,2	0,05	0,05

1	2	3	4	5	6
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	2,2 ± 1,0	2,5 ± 0,6	0,001	0,06
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,5	5,4 ± 0,4	5,4 ± 0,6	0,001	0,11
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	5,3 ± 1,3	6,9 ± 1,8	0,02	0,03
ИЛ-6, пг/мл	1,0 ± 0,4	5,3 ± 2,0	10,0 ± 2,8	0,006	0,012
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	154,8 ± 41,7	268,4 ± 82,1	0,016	0,002
Инсулин, мкЕд/мл	5,2 ± 2,5	18,6 ± 7,9	36,8 ± 11,4	0,021	0,034
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	4,0 ± 1,3	13,5 ± 4,3	0,007	0,011
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-1,069 ± 0,312	-1,053 ± 0,207	0,014	0,31

Синдром внутрпечёночного холестаза при СГСА выявлялся чаще, чем при СП – у 99 (57,2 %) больных – по сравнению с 34 (47,9 %) при СП. Дислипидемия также чаще отмечалась при СГСА – у 140 (80,9 %), чем при СП – у 45 (63,4 %) больных и в основном за счет общего холестерина и ТГ (рисунок 7).

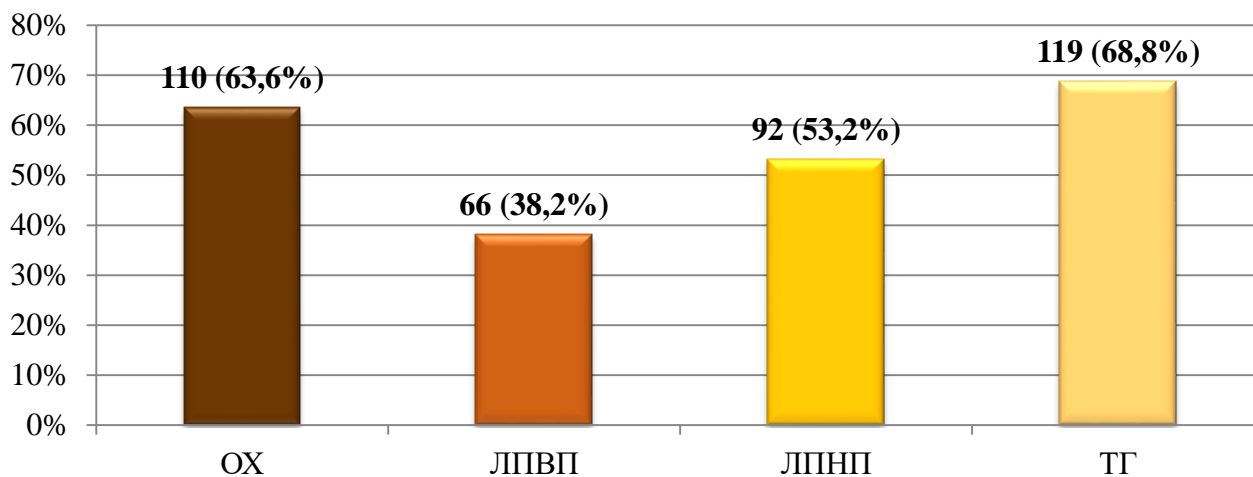


Рисунок 7 – Частота отклонения от нормы показателей липидного спектра у больных СГСА

Увеличение уровня глюкозы выявлено у 64 (37,0 %) больных СГСА, НОМА-IR был выше нормы у 94 (54,3 %), что подтверждало более высокую частоту нарушений углеводного обмена при СГСА по сравнению с таковыми при СП – 16,9 % и 39,4 % соответственно.

Уровень ФНО- $\alpha$  при СГСА был увеличен у 145 (83,8 %) больных, в то время как ИЛ-6 лишь у 88 (50,7 %), однако частота обнаружения гиперцитокинемии была выше, чем при СП, – 74,6 % и 47,8 % для ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 соответственно.

Показатель апоптоза гепатоцитов ЦК-18 превышал пороговое значение в 100 Ед/л у 145 (83,8 %) пациентов СГСА, что было выше, чем в группе СП (74,7 %). У 49 (28,3 %) больных СГСА было выявлено снижение уровня альбумина, у 16 (9,2 %) больных был снижен уровень ПТИ, в то время как у пациентов со СП белковосинтетическая функция оставалась неизменной.

Индекс NAFLD FS у пациентов СГСА варьировал от (–3,740) до (+1,092), у 90 (52,0 %) пациентов превышая нормальное значение, однако средние показатели недостоверно различались между группами СП и СГСА: (–1,069  $\pm$  1,512) и (–1,053  $\pm$  1,207),  $p = 0,31$ .

При проведении ультразвукового исследования у всех (100,0 %) пациентов выявлено усиление эхогенности печёночной паренхимы и у 136 (78,6 %) пациентов – увеличение размеров печени за счёт обеих долей, что превышало частоту обнаружения размеров долей печени при СП – у 57,7 % ( $\chi^2 = 0,07$ ) больных.

Таким образом, больные СГСА были достоверно моложе, чем больные СП: 47,0  $\pm$  10,8 года против 53,3  $\pm$  12,7 года ( $p < 0,05$ ), среди них было больше мужчин – 68,2 % против 52,1 % ( $p > 0,05$ ) при СП. В обеих группах преобладали пациенты с ожирением 1-й степени – 35,3 % в группе СП и 38,2 % в группе СГСА. Среди пациентов СП не было выявлено больных с синдромом цитолиза, в то время как в группе СГСА у 100 % больных выявлялся слабый цитолиз, преимущественно за счёт АЛТ либо за счёт обеих аминотрансфераз. ВПХ встречался почти на 10 % чаще, чем в группе СП, уровень ГГТП и ЩФ был достоверно выше у больных СГСА по сравнению с пациентами СП: 98,2  $\pm$  37,3 Ед/л против 34,9  $\pm$  16,9 Ед/л ( $p < 0,05$ ) и 229,1  $\pm$  36,9 Ед/л против 194,2  $\pm$  50,9 Ед/л ( $p < 0,05$ ) соответственно. Дислипидемия у пациентов СГСА встречалась почти на 20 % чаще. Преобладающими фракциями, которые чаще других отклонялись от нормы, были ТГ – 59,2 % при СП и 68,8 % при СГСА и холестерин – 50,7 % при СП и 63,6 % при СГСА. У

больных СГСА уровни специфических маркеров воспаления (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) и апоптоза (ЦК-18) были достоверно выше, чем в группе СП: ФНО- $\alpha$  –  $6,9 \pm 2,2$  пг/мл при СГ против  $5,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) при СП; ИЛ-6 –  $10,0 \pm 2,8$  пг/мл против  $5,3 \pm 2,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и ЦК-18 –  $268,4 \pm 82,1$  Ед/л против  $154,8 \pm 41,7$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) соответственно. Синдром ИР встречался на 15 % чаще у пациентов СГСА, чем при СП, уровни инсулина и НОМА-IR также были достоверно выше у больных СГСА по сравнению с пациентами СП: инсулин –  $36,8 \pm 11,4$  мкМЕ/мл против  $18,6 \pm 7,9$  мкМЕ/л ( $p < 0,05$ ) и НОМА-IR –  $13,5 \pm 4,3$  против  $4,0 \pm 1,3$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

## ГЛАВА 4.

### ДИАГНОСТИКА АПОПТОЗА ГЕПАТОЦИТОВ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАННИХ ФОРМ НАЖБП – СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТА СЛАБОЙ АКТИВНОСТИ

Для оценки апоптоза гепатоцитов и его роли в прогрессирующем течении ранних форм НАЖБП исследовался уровень фрагментов цитокератина-18 (ЦК-18) в крови обследуемых пациентов, который сопоставлялся с другими показателями печёночно-клеточного повреждения, воспаления, холестаза, инсулинорезистентности. При сравнительном анализе маркеров печёночно-клеточного повреждения было выявлено, что ЦК-18 достоверно чаще и более значимо повышался при СП, чем показатели цитолиза АЛТ и АСТ (рисунок 8).

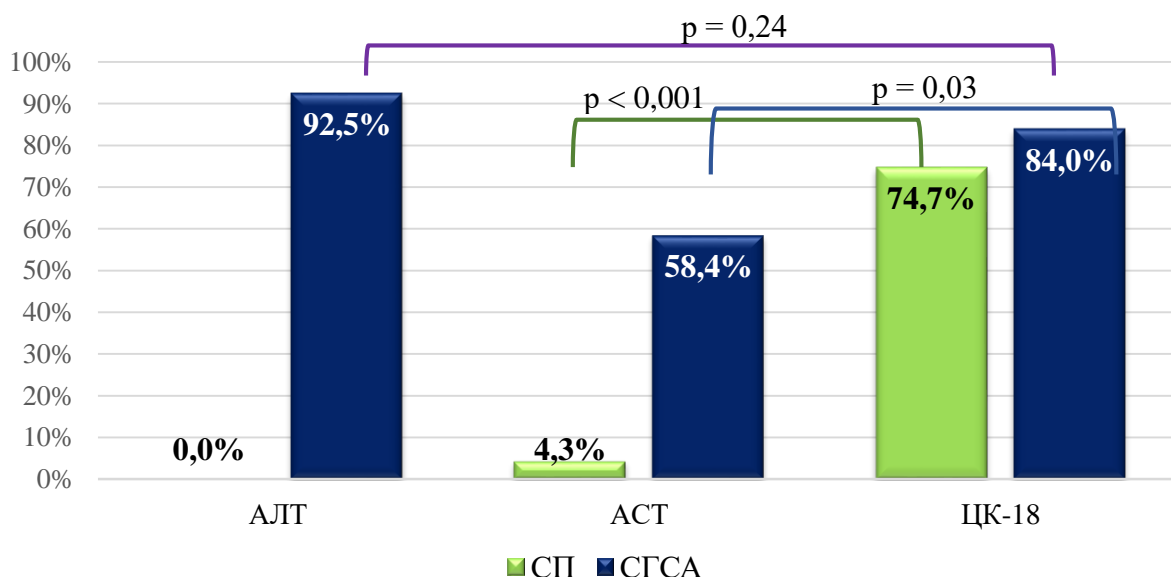
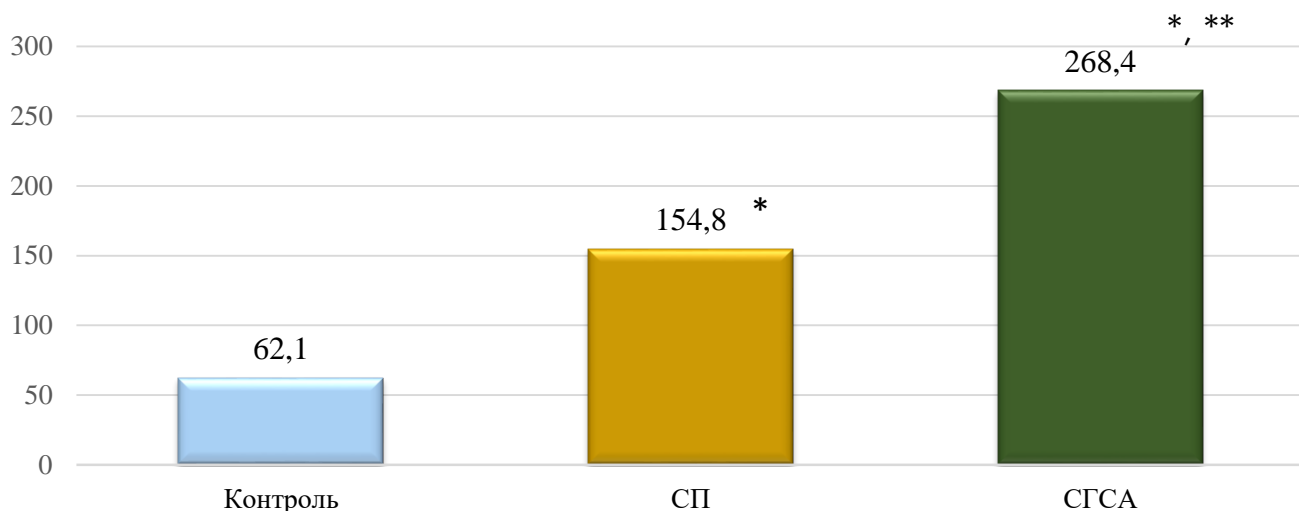


Рисунок 8 – Частота увеличения показателей печёночно-клеточного повреждения у больных СП и СГСА

При СП уровень АЛТ был нормальным у всех пациентов, а АСТ превышал норму только у 4,3 % больных, в то время как уровень ЦК-18 повышался у 74,7 % больных. При СГСА частота повышения АЛТ и ЦК-18 была сопоставимой – 92,5 % и 84,0 % соответственно, АСТ повышалась у 58,4 % пациентов (см. рисунок 8, см. таблицу 2). При СП активность аминотрансфераз не выходила за границы нормы: АЛТ –  $16,4 \pm 5,8$  Ед/л, АСТ –  $20,8 \pm 6,3$  Ед/л (см. таблицу 4), в то время как ЦК-18 повышался в 2,5 раза по сравнению с группой контроля:  $154,8 \pm 41,7$

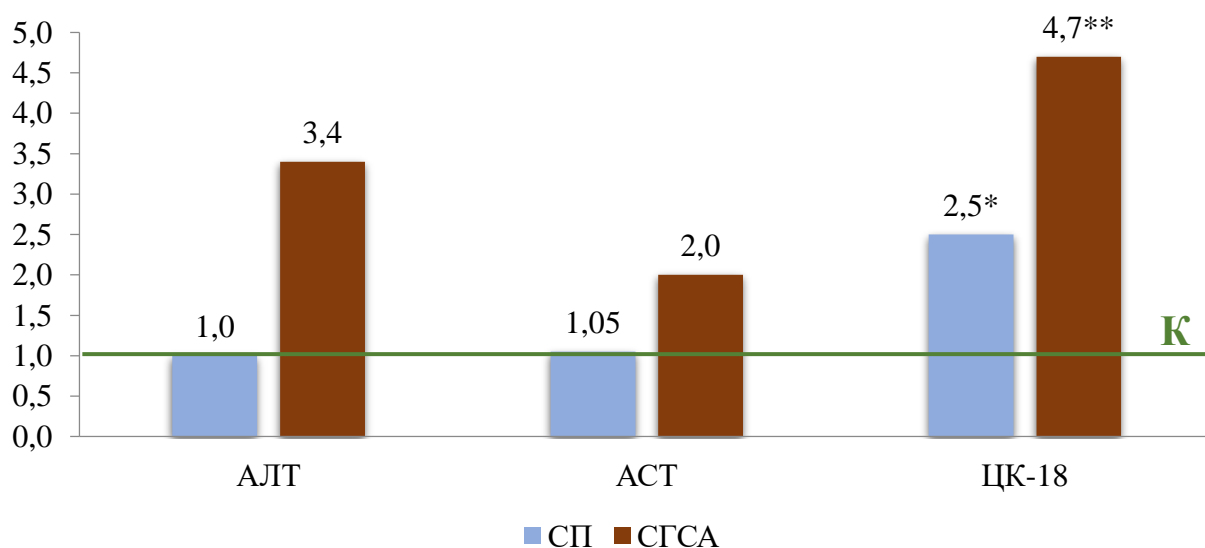
Ед/л против  $62,1 \pm 15,0$  Ед/л ( $p < 0,05$ ). При СГСА уровень ЦК-18 возростал более, чем в 4 раза, составив  $268,4 \pm 82,1$  Ед/л (рисунок 9), то время как АЛТ – лишь в 3 раза, составив  $62,3 \pm 12,3$  Ед/л, АСТ – в 2 раза, составив  $45,8 \pm 13,6$  Ед/л по сравнению с группой контроля, где АЛТ равнялась  $16,4 \pm 4,8$  Ед/л, АСТ –  $18,3 \pm 4,5$  Ед/л (рисунок 10).



\* - разница достоверна между группами контроля и стеатоза печени;

\*\* - разница достоверна между группами СП и СГСА.

Рисунок 9 – Уровни ЦК-18 (Ед/л) в группе контроля, у больных СП и СГСА



\* -разница достоверна между АЛТ и ЦК-18 в группе СП;

\*\* - разница достоверна между АЛТ и ЦК-18 в группе СГСА.

Рисунок 10 – Кратность повышения показателей печёночно-клеточного повреждения при СП и СГСА по отношению к показателям лиц группы контроля

Учитывая тот факт, что маркер апоптоза был увеличен не у всех пациентов СП, а только у 74,7 %, был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных в 2 группах: I группу (n = 18) составили пациенты с нормальным уровнем ЦК-18 (СП + НЦК-18), II группу (n = 53) – с повышенным уровнем данного маркера (СП + ↑ЦК-18) (таблица 5).

Таблица 5 – Клинико-лабораторные данные у больных стеатозом печени в зависимости от уровня ЦК-18 (M±m)

Показатель	Контрольная группа	I группа, СП + N ЦК-18	II группа, СП + ↑ЦК-18
1	2	3	4
Кол-во, n (%)	43 (100)	18 (25,3)	53 (74,7)
Ср. возраст, годы	46,8 ± 10,3	53,8 ± 12,3*	54,3 ± 11,7*
Мужчины, n (%)	23 (53,5)	11 (61,1)	29 (54,7)
ОТ, см	83,7 ± 6,6	111,0 ± 22,6*	109,2 ± 10,4*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 ± 3,8	33,9 ± 6,2*	32,2 ± 4,1*
Лейкоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	5,8 ± 0,7	6,6 ± 1,9	7,7 ± 2,5*
Лимфоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	1,7 ± 0,2	1,9 ± 0,5	2,2 ± 0,7*
Моноциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,2*
Тромбоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 ± 20,3	229,7 ± 36,8	231,3 ± 41,8
СОЭ, мм/ч	5,8 ± 2,6	7,4 ± 3,6*	16,1 ± 5,3*, **
СРБ, мг/л	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,7	2,1 ± 0,8
АЛТ, Ед/л	16,4 ± 4,8	16,5±5,5	16,3±5,7
АСТ, Ед/л	18,3 ± 4,5	23,1 ± 8,2	21,8 ± 4,1
ЩФ, Ед/л	123,5 ± 49,4	172,0 ± 55,1*	246,6 ± 45,3*, **
ГГТП, Ед/л	21,0 ± 5,1	44,2 ± 5,7*	50,6 ± 11,2*
Общий белок, г/л	71,7 ± 5,1	74,9 ± 5,4	71,5 ± 0,7
Альбумин, г/л	45,2 ± 3,8	49,1 ± 14,9	43,3 ± 6,7



Окончание табл. 5

1	2	3	4
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,0	5,2 ± 0,5	6,0 ± 1,2*, **
ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	1,7 ± 0,7	1,1 ± 0,3
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	2,5 ± 0,7	3,6 ± 0,9*, **
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	2,3 ± 1,1	1,9 ± 0,7
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,6	5,3 ± 0,4	5,5 ± 0,4*
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	96,3 ± 5,2	93,4 ± 6,8
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	6,0 ± 1,0*	7,9 ± 1,3*, **
ИЛ-6, пг/мл	1,0 ± 0,4	1,8 ± 0,6	2,0 ± 0,7
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	55,4 ± 18,4	244,3 ± 107,9*, **
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	2,6 ± 1,0*	4,6 ± 2,1*
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-1,208 ± 0,349*	-0,808 ± 0,298*, **

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с I группой (СП с нормальным уровнем ЦК-18).

В I группе преобладали мужчины, а во II группе гендерное распределение было одинаковым. Пациенты в обеих группах были одного возраста. Антропометрические показатели ОТ и ИМТ были закономерно выше в обеих группах СП по сравнению со здоровыми лицами: ОТ –  $111,0 \pm 22,6$  см (I группа) и  $109,2 \pm 10,4$  см (II группа) против  $83,7 \pm 6,6$  см ( $p < 0,05$ ) (контроль); ИМТ –  $33,9 \pm 6,2$  кг/м<sup>2</sup> и  $32,2 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup> против  $21,7 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) соответственно. То же касалось и большинства лабораторных показателей: СОЭ –  $7,4 \pm 3,6$  мм/ч (I группа) и  $16,1 \pm 5,3$  мм/ч (II группа) против  $5,8 \pm 2,6$  мм/ч (контроль) ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $172,0 \pm 85,1$  Ед/л и  $239,6 \pm 65,3$  Ед/л против  $123,5 \pm 49,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $44,2 \pm 5,7$  Ед/л и  $50,6 \pm 11,2$  Ед/л против  $21,0 \pm 5,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ФНО-α –  $6,0 \pm 1,0$  пг/мл и  $7,9 \pm 1,3$  пг/мл против  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $2,6 \pm 1,0$  и  $4,6 \pm 2,1$  против  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-1,208 \pm 0,349)$  и  $(-0,808 \pm 0,298)$  против  $(-2,879 \pm 0,500)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Кроме того, во II группе по сравнению со здоровыми лицами были достоверно выше уровни лейкоцитов:  $7,7 \pm 2,5 \times 10^9$ /л против  $5,8 \pm 0,7 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ),

лимфоцитов –  $2,2 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$  против  $1,7 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) и моноцитов –  $0,5 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  против  $0,3 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ); общего холестерина –  $6,0 \pm 1,2$  ммоль/л против  $5,0 \pm 1,0$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЛПНП –  $3,6 \pm 0,9$  ммоль/л против  $2,7 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $244,3 \pm 107,9$  Ед/л против  $55,4 \pm 18,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При сравнении лабораторных тестов у пациентов I (с нормальным уровнем ЦК-18) и II (с повышенным уровнем ЦК-18) групп выявлялась достоверная разница в следующих показателях: СОЭ –  $7,4 \pm 3,6$  мм/ч (I группа) против  $16,1 \pm 5,3$  мм/ч (II группа) ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $172,0 \pm 55,1$  Ед/л против  $246,6 \pm 45,3$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); холестерин –  $5,2 \pm 0,9$  ммоль/л против  $6,0 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ЛПНП –  $2,5 \pm 0,7$  ммоль/л против  $3,6 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $6,0 \pm 1,0$  пг/мл против  $7,9 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $55,4 \pm 18,4$  Ед/л против  $244,3 \pm 107,9$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); NAFLD FS –  $(-1,208 \pm 0,349)$  против  $(-0,808 \pm 0,298)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При анализе корреляционных связей ЦК-18 с другими лабораторными показателями в целом у всех больных СП ( $n = 71$ ) были выявлены достоверные позитивные корреляции его с СОЭ –  $r = 0,54$  ( $p = 0,015$ ), холестерином –  $r = 0,51$  ( $p = 0,022$ ), ЛПНП –  $r = 0,54$  ( $p = 0,035$ ), ФНО- $\alpha$  –  $r = 0,62$  ( $p = 0,016$ ), NAFLD FS –  $r = 0,60$  ( $p = 0,0001$ ) (таблица 6).

Таблица 6 – Корреляции ЦК-18 с лабораторными показателями при СП

Показатели	СП, n = 71	p	СП + N ЦК-18, n = 18	p	СП + ↑ЦК-18, n = 53	p
СОЭ	<b>0,54</b>	0,015	0,42	0,29	0,44	0,11
Холестерин	<b>0,51</b>	0,022	-0,39	0,34	<b>0,58</b>	0,035
ЛПНП	<b>0,54</b>	0,035	-0,25	0,56	0,04	0,89
ФНО- $\alpha$	<b>0,62</b>	0,016	0,001	0,99	0,39	0,24
NAFLD FS	<b>0,60</b>	0,0001	-0,31	0,53	<b>0,86</b>	0,001

При оценке взаимосвязей ЦК-18 с лабораторными тестами отдельно в I и II группах были обнаружены только во II группе корреляции ЦК-18 с уровнем общего холестерина:  $r = 0,58$  ( $p = 0,035$ ) и NAFLD FS –  $r = 0,86$  ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, уровень ЦК-18 у больных СП и СГСА повышался чаще и значительнее, чем традиционные маркеры печёночно-клеточного повреждения – аминотрансферазы. При СП маркер апоптоза возрастал у 74,7 % больных и в среднем в 2,5 раза по сравнению со здоровыми донорами, в то время как АЛТ не увеличивалась ни у одного пациента (0 %), а АСТ – лишь у 4,3 % больных и только в 1,05 раза. У пациентов СГСА ЦК-18 был увеличенным не у всех – у 84,0 %, но его уровень значительно превышал (в 4,3 раза) таковой у здоровых лиц, в то время как активность АЛТ была увеличена практически у всех (92,5 %) больных, но превышала нормальный уровень лишь в 3,2 раза. Это свидетельствовало о том, что гибель гепатоцитов при СП происходила за счет апоптоза, а при СГСА участвовали оба процесса – и апоптоз, и некроз, но интенсивность апоптоза была в 2,5 раза более выраженной, чем интенсивность некроза.

У пациентов СП с увеличенным уровнем ЦК-18 по сравнению с пациентами с нормальным уровнем данного маркера достоверно более выраженной была дислипидемия, увеличивались маркеры воспаления – СОЭ, ФНО- $\alpha$ . Выявлялась тесная связь ЦК-18 с уровнем холестерина, маркерами воспаления (СОЭ, ФНО- $\alpha$ ) и фиброза.

При СГСА, как и при СП, уровень ЦК-18 был повышенным не у всех пациентов, а только у 83,8%, поэтому были выделены 2 группы: I группу ( $n = 28$ ) составили пациенты с нормальным уровнем ЦК-18 (СГ + N ЦК-18), II группу ( $n = 145$ ) – с повышенным уровнем ЦК-18 (СГ +  $\uparrow$ ЦК-18) (таблица 7).

Таблица 7 – Клинико-лабораторные данные у больных СГСА в зависимости от уровня ЦК-18 ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа	I группа, СГ + N ЦК-18	II группа, СГ + $\uparrow$ ЦК-18
1	2	3	4
Кол-во, n (%)	43 (100)	28 (16,0)	145 (83,8)

Окончание табл. 7

1	2	3	4
Ср. возраст, годы	36,8 ± 10,3	47,2 ± 12,3	46,7 ± 11,4
Мужчины, n (%)	23 (53,5)	15 (53,6)	100 (69,0)
ОТ, см	83,7 ± 6,6	101,7 ± 13,4*	106,8 ± 12,5*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 ± 3,8	32,4 ± 7,2*	32,6 ± 4,2*
Лейкоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	5,8 ± 0,7	5,8 ± 1,4	5,8 ± 1,4
Лимфоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,4	1,9 ± 0,2*, **
Моноциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,2*, **
Тромбоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 ± 20,3	251,9 ± 29,6	225,5 ± 19,3**
СОЭ, мм/ч	5,8 ± 2,6	16,0 ± 6,0*	16,4 ± 6,4*
СРБ, мг/л	1,7 ± 0,4	3,9 ± 1,7*	4,3 ± 2,3*
АЛТ, Ед/л	16,4 ± 4,8	51,2 ± 14,1*	65,0 ± 7,3*, **
АСТ, Ед/л	18,3 ± 4,5	33,0 ± 12,7*	49,1 ± 5,3*, **
ЩФ, Ед/л	123,5 ± 49,4	222,1 ± 93,3*	221,5 ± 92,9*
ГГТП, Ед/л	21,0 ± 5,1	57,7 ± 11,3*	54,6 ± 12,7*
Общий белок, г/л	71,7 ± 5,1	76,5 ± 8,2	74,9 ± 5,9
Альбумин, г/л	45,2 ± 3,8	47,8 ± 3,2	41,7 ± 4,5
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,0	5,8 ± 1,2*	6,0 ± 1,0*
ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	1,0 ± 0,2*	1,3 ± 0,4*
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	4,3 ± 1,3*	3,8 ± 1,2*
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	1,9 ± 0,8	3,0 ± 1,1*, **
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,6	5,3 ± 0,3*	5,4 ± 0,1*
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	94,2 ± 5,6	95,1 ± 3,8
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	6,2 ± 0,9*	7,2 ± 0,8*
ИЛ-6, пг/мл	1,0 ± 0,4	5,7 ± 2,0*	9,6 ± 3,4*
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	68,8 ± 16,3	289,3 ± 44,9*, **
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	2,4 ± 0,6*	8,2 ± 3,1*, **
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-1,618 ± 0,310*	-0,721 ± 0,246*, **

\* – p &lt; 0,05 по сравнению с контролем;

\*\* – p &lt; 0,05 по сравнению с I группой (СГ с нормальным уровнем ЦК-18).

Гендерное распределение в I группе было равномерным, во II группе преобладали мужчины; возраст пациентов обеих групп был одинаковым. Антропометрические данные: ОТ и ИМТ были закономерно выше в обеих группах СГСА по сравнению с группой контроля: ОТ –  $101,7 \pm 13,4$  см (I группа) и  $106,8 \pm 12,5$  см (II группа) против  $83,7 \pm 6,6$  см в группе контроля ( $p < 0,05$ ), ИМТ –  $32,4 \pm 7,2$  кг/м<sup>2</sup> и  $32,6 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup> против  $21,7 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) соответственно. Такая же закономерность отмечалась в отношении большинства лабораторных показателей, которые были выше в I и II группе по сравнению со здоровыми лицами: СОЭ –  $16,0 \pm 6,0$  мм/ч и  $16,4 \pm 6,4$  мм/час против  $5,8 \pm 2,6$  мм/час ( $p < 0,05$ ); СРБ –  $3,9 \pm 1,7$  мл/л и  $4,3 \pm 2,3$  мг/л против  $1,7 \pm 0,4$  мг/л ( $p < 0,05$ ); АЛТ –  $51,2 \pm 14,1$  Ед/л и  $65,0 \pm 7,3$  Ед/л против  $16,4 \pm 4,8$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); АСТ –  $33,0 \pm 12,7$  Ед/л и  $49,1 \pm 5,3$  Ед/л против  $18,3 \pm 4,5$  ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $222,1 \pm 93,3$  Ед/л и  $221,5 \pm 92,9$  Ед/л против  $123,5 \pm 49,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $57,7 \pm 11,3$  Ед/л и  $54,6 \pm 12,7$  Ед/л против  $21,0 \pm 5,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); холестерин –  $5,8 \pm 1,2$  ммоль/л и  $6,0 \pm 1,0$  ммоль/л против  $5,0 \pm 1,0$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЛПНП –  $4,3 \pm 1,3$  ммоль/л и  $3,8 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); глюкоза –  $5,3 \pm 0,3$  ммоль/л и  $5,4 \pm 0,1$  ммоль/л против  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $6,2 \pm 0,9$  пг/мл и  $7,2 \pm 0,8$  пг/мл против  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 –  $5,7 \pm 2,0$  пг/мл и  $9,6 \pm 3,4$  пг/мл против  $1,0 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $2,4 \pm 0,6$  и  $8,2 \pm 3,1$  против  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-1,618 \pm 0,310)$  и  $(-0,721 \pm 0,246)$  против  $(-2,879 \pm 0,500)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень ЛПВП был достоверно ниже в I и II группах СГСА по сравнению с группой контроля:  $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л и  $1,3 \pm 0,4$  ммоль/л против  $1,8 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Во II группе по сравнению со здоровыми лицами были выше число лимфоцитов –  $1,8 \pm 0,2 \times 10^9$ /л против  $1,7 \pm 0,2 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ), моноцитов –  $0,4 \pm 0,2 \times 10^9$ /л против  $0,3 \pm 0,1 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $3,0 \pm 2,1$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ЦК-18 –  $289,3 \pm 44,9$  Ед/л против  $62,1 \pm 15,0$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При сравнении лабораторных показателей у пациентов СГСА I и II групп выявлялась достоверная разница в следующих показателях: числе лимфоцитов –  $1,4 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$  (I группа) против  $1,9 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  (II группа) ( $p < 0,05$ ); моноцитов –  $0,3 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$  против  $0,4 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ); тромбоциты –  $251,9 \pm 29,6 \times 10^9/\text{л}$  против  $225,5 \pm 19,3 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ); АЛТ –  $51,2 \pm 14,1$  Ед/л против  $65,0 \pm 7,3$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); АСТ –  $33,0 \pm 12,7$  Ед/л против  $49,1 \pm 5,3$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $1,9 \pm 0,8$  ммоль/л против  $3,0 \pm 1,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $68,8 \pm 16,3$  Ед/л против  $289,3 \pm 44,9$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $2,4 \pm 0,6$  против  $8,2 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ), NAFLD FS –  $(-1,618 \pm 0,310)$  против  $(-0,721 \pm 0,246)$  ( $p < 0,05$ ).

При анализе коррелятивных связей между уровнем ЦК-18 и лабораторными тестами у пациентов СГСА в целом (I + II группы,  $n = 173$ ) было выявлено, что он прямо и достоверно коррелировал с числом лимфоцитов –  $r = 0,23$  ( $p = 0,017$ ), АЛТ –  $r = 0,26$  ( $p = 0,007$ ), АСТ –  $r = 0,32$  ( $p = 0,006$ ), НОМА-IR –  $r = 0,30$  ( $p = 0,004$ ) и NAFLD FS –  $r = 0,31$  ( $p = 0,042$ ) и отрицательно коррелировал с уровнем тромбоцитов –  $r = -0,33$  ( $p = 0,001$ ) (таблица 8).

Таблица 8 – Коррелятивные связи ЦК-18 с лабораторными показателями при СГСА

Показатели	СГ, $n = 173$	$p$	СГ + N ЦК-18, $n = 28$	$p$	СГ + ↑ЦК-18, $n = 145$	$p$
Лимфоциты	<b>0,23</b>	0,017	0,04	0,57	0,17	0,44
Тромбоциты	<b>-0,33</b>	0,001	-0,17	0,61	<b>-0,30</b>	0,005
АЛТ	<b>0,26</b>	0,007	-0,01	0,76	<b>0,20</b>	0,045
АСТ	<b>0,32</b>	0,006	0,20	0,34	0,33	0,17
НОМА-IR	<b>0,30</b>	0,017	-0,08	0,83	0,06	0,17
NAFLD FS	<b>0,31</b>	0,042	-0,16	0,44	0,03	0,38

При оценке корреляций ЦК-18 с лабораторными тестами отдельно в I и II группах были обнаружены достоверные корреляции только во II группе с АЛТ –  $r = 0,20$  ( $p = 0,045$ ) и уровнем тромбоцитов –  $r = -0,30$  ( $p = 0,005$ ).

Таким образом, у пациентов СГСА с повышенным уровнем ЦК-18 по сравнению с пациентами с нормальным уровнем данного маркера были более

выражены синдромы цитолиза, дислипидемии, воспаления, инсулинорезистентности, достоверно снижалось количество тромбоцитов. Выявлялась тесная взаимосвязь апоптоза с показателями клеточного воспаления, некроза гепатоцитов, индексом ИР и фиброза.

**Обсуждение полученных данных.** Апоптоз является одной из форм энергозависимой клеточной гибели при НАЖБП. В последние годы роль апоптоза в прогрессировании НАЖБП широко обсуждается в литературе и для детекции данного процесса используются различные лабораторные показатели: уровень каспаз, белка p53, Vcl-2, ЦК-18 и другие [53, 55]. Нами для выявления апоптоза при ранних формах НАЖБП определялся уровень ЦК-18. При апоптозе клетки эффекторная каспаза 3 расщепляет белки – актин, кератин, микротрубочки и промежуточные филаменты, в результате происходит полная дезорганизация цитоскелета, разрушается ядерная оболочка, ядро, клетка теряет форму, фрагментируется и распадается на отдельные апоптозные тельца. ЦК-18 является продуктом распада промежуточных микрофиламентов, и его фрагменты появляются в крови даже раньше, чем обнаруживаются морфологические признаки апоптоза гепатоцитов в виде телец Каунсильмена. Этим определяется высокая диагностическая значимость данного показателя в детекции апоптоза. В то же время мнения исследователей о роли ЦК-18 при НАЖБП немногочисленны и противоречивы. Некоторые авторы выявляют рост уровня ЦК-18 при СГ или НАЖБП в целом, и связь его с морфологическими признаками гистологической активности и фиброза [63, 88, 229]. Большинство исследователей отмечают высокий уровень ЦК-18 при СГ, а не при стеатозе печени и предлагают использовать данный маркер как независимый предиктор СГ [86, 104, 112, 144, 230, 231]. Кроме того, нет единого мнения о том, повышается ли данный маркер при стеатозе печени [90, 152, 213, 215].

Нами выявлен достоверный рост ЦК-18 у больных уже на стадии СП по сравнению со здоровыми лицами, а при СГ его уровень значимо увеличивался по сравнению с таковым при СП (см. рисунок 9, 10). Известно, что апоптоз индуци-

руется неблагоприятными факторами внешней или внутренней среды клетки и осуществляется внешним (рецепторным) и/или внутренним (митохондриальным) путем. Внешний путь опосредуется главным образом через взаимодействие белков семейства ФНО- $\alpha$  с клеточными рецепторами смерти, а внутренний – освобождением цитохрома С из митохондрий. При НАЖБП создаются условия для реализации обоих механизмов клеточной гибели, так как имеет место как гиперцитокинемия, так и эндоплазматический стресс, приводящий к повышенной проницаемости мембран митохондрий.

Наличие признаков хронического воспаления выявлено нами и при СП и тем более при СГСА, о чем свидетельствовали увеличенные уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6: при СП ФНО- $\alpha$  –  $5,3 \pm 1,3$  пг/мл и при СГСА –  $6,9 \pm 2,2$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); при СП ИЛ-6 –  $5,3 \pm 2,0$  пг/мл и при СГСА –  $10,0 \pm 2,8$  ( $p < 0,05$ ) (см. таблицу 4). Инициатором внешнего пути апоптоза, как уже упоминалось, является ФНО- $\alpha$ , однако нами обнаружены значимые коррелятивные связи между данным цитокином и ЦК-18 лишь при СП (см. таблицу 6). При СП у пациентов с повышенным уровнем ЦК-18 выявлялась достоверно более высокий уровень холестерина, ЛПНП, ТГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ЦК-18 (см. таблицу 5). Высокое содержание данных липидных соединений в крови косвенно свидетельствовало о задержке их в гепатоцитах, а накопление липидов в клетке вызывает снижение внутреннего трансмембранного потенциала митохондрий и освобождение цитохрома С, а также усиливает экспрессию рецепторов смерти на мембране гепатоцитов [176]. Кроме того, при перегрузке гепатоцитов жирными кислотами истощается митохондриальный путь окисления кислот и подключается микросомальное и пероксисомальное окисление, сопровождающееся образованием большого количества свободных радикалов, повреждающих структуру мембран митохондрий и других органелл клетки [169].

У больных СП с высоким уровнем ЦК-18 выявлялись признаки внутрипечёночного холестаза. Доказано, что холестаз – накопление в гепатоцитах желчных кислот – приводит к эндоплазматическому стрессу, повышению проницаемости



митохондриальных мембран, нарушению функции противоапоптотических Bcl-белков, выходу цитохрома С и последовательной активации каспаз, осуществляющих апоптотический процесс [211]. Кроме того, под действием жирных кислот усиливается лиганднезависимая олигомеризация Fas-рецепторов с образованием апоптосом, активацией каспазы-8, эффекторных каспаз и лизосомального катепсина В, реализующих апоптоз гепатоцитов [266].

С другой стороны, реорганизация цитоскелета и мембраны во время апоптоза гепатоцитов способствует внутрипеченочному холестазу, так как транспорт желчи в норме осуществляется по этим структурам, а при их повреждении секреция желчи из печеночной клетки существенно страдает. Таким образом, процессы апоптоза и холестаза находятся во взаимосвязанных и взаимозависимых отношениях, инициируя и поддерживая друг друга [57, 124]. Это подтверждается более высоким уровнем ЩФ у больных СП с повышенным уровнем ЦК-18, чем с нормальным:  $246,6 \pm 45,3$  Ед/л против  $172,0 \pm 55,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) соответственно (см. таблицу 5).

Апоптоз в отличие от некроза не сопровождается выходом цитоплазматического содержимого в окружающее пространство и в меньшей степени инициирует ответную воспалительную реакцию. В то же время конечной фазой апоптозного процесса является фагоцитоз апоптозных телец макрофагами. В печени эту функцию выполняют купферовские клетки. При поглощении и переваривании апоптозных телец происходит активация купферовских клеток, они выделяют провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1) и факторы роста, в частности трансформирующий ростовой фактор TGF-бета, под влиянием которых происходит пролиферация и трансформация звёздчатых клеток в миофибробласты, которые синтезируют коллаген и другие белки внеклеточного матрикса, приводя к фиброзу печени [124, 268]. Также выявлен усиленный синтез TGF- $\beta$  самими гепатоцитами в период апоптоза [144, 229], что тоже вносит свой вклад в фенотипическое преобразование клеток Ито в миофибробласты. В свою очередь, звёздчатые клетки способны секретировать хемокины, цитокины, факторы адге-

зии, привлекая клетки иммунной системы в очаг поражения. У пациентов СП II группы отмечался достоверный рост NAFLD FS по сравнению с таковым в I группе, то есть процессы апоптоза и фиброза были связаны и происходили параллельно. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей [144, 199, 213].

При СП были выявлены тесные связи ЦК-18 с уровнем СОЭ, что подтверждает взаимозависимость процессов апоптоза и воспаления: с одной стороны, при воспалении активируется синтез цитокинов семейства ФНО- $\alpha$ , ответственных за развитие апоптоза, с другой стороны, апоптоз вызывает активацию клеток врожденного и приобретенного иммунитета.

При СГСА во II группе с повышенным уровнем ЦК-18 отмечался достоверный рост показателей цитолиза (АЛТ и АСТ), свидетельствуя о параллельно идущих процессах апоптоза и некроза. Кроме того, известно, что при недостатке энергии для завершения апоптоза гибель клетки осуществляется путем некроза [55], а также в период апоптоза и дезорганизации цитоскелета происходит повышение проницаемости клеточных мембран, выход цитоплазматического содержимого во внеклеточное пространство, получившее название вторичного некроза [239].

С увеличением уровня ЦК-18 при СГСА развивалась инсулинорезистентность. Хотя апоптоз гепатоцитов прямо не связан с развитием ИР, но, как упоминалось выше, при апоптозе происходит рост функциональной активности Купферовских клеток, увеличение ими синтеза и секреции ФНО- $\alpha$ , который нарушает работу инсулиновых рецепторов, приводя к формированию ИР. Кроме того, в гепатоцитах, перегруженных липидами, активируется стрессовая JNK-киназа, которая способствует развитию ИР [224]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования других авторов [54].

У пациентов СГСА выявлялась обратная зависимость между ЦК-18 и уровнем тромбоцитов. Данный факт может быть связан с тем, что апоптоз печёночных клеток активирует звёздчатые клетки, происходит изменение их фенотипа на

миофибробласты, синтезирующие белки соединительной ткани [227], в результате происходит капилляризация синусоидов, повышается внутрисосудистое сопротивление в печени, формируется синдром портальной гипертензии. С этим может быть связано снижение количества тромбоцитов у пациентов СГСА с выраженным апоптотическим процессом.

## ГЛАВА 5.

### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ НИЗКОУРОВНЕВОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАННИХ ФОРМ НАЖБП – СТЕАТОЗА И СТЕАТОГЕПАТИТА СЛАБОЙ АКТИВНОСТИ

Учитывая тот факт, что хроническое воспаление является главным инициирующим фактором прогрессирования НАЖБП, нами анализировалась диагностическая значимость различных лабораторных показателей воспаления при СП и СГСА и роль воспаления в клиническом течении данных заболеваний. При оценке частоты повышения маркеров воспаления выявлено, что уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 повышались чаще, чем такие рутинные показатели, как число лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, уровни СОЭ и СРБ при СП и СГСА (рисунок 11, таблицу 9).

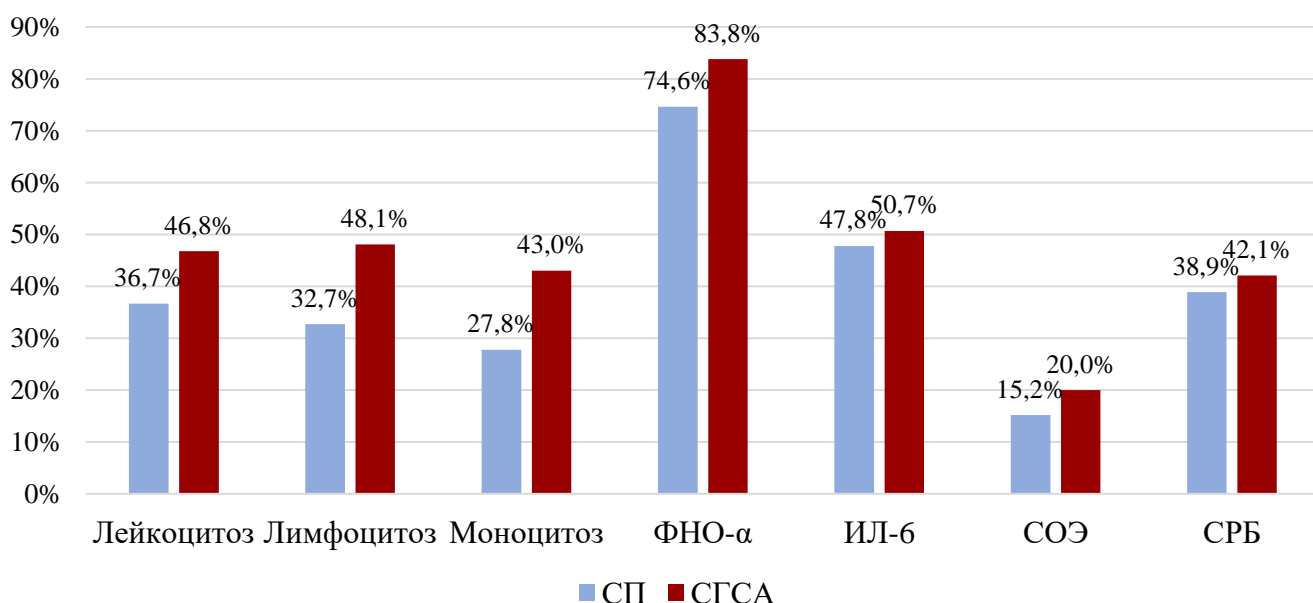


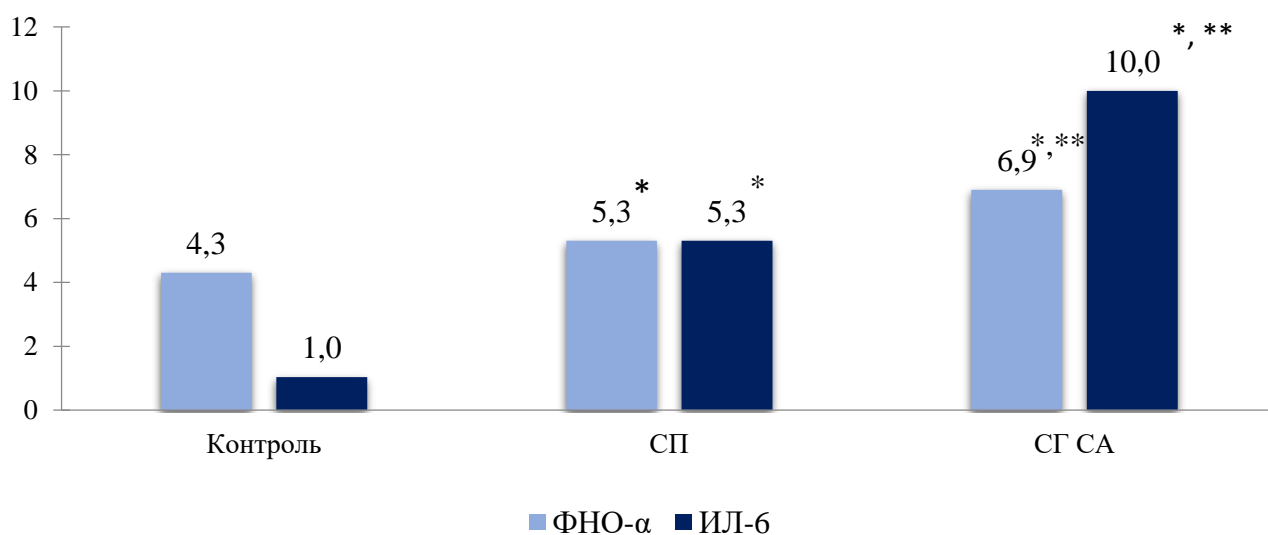
Рисунок 11 – Частота повышения маркеров воспаления у больных СП и СГСА

Таблица 9 – Сравнение частоты повышения ( $\chi^2$ ) провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 с частотой повышения других маркеров воспаления

Показатели	ФНО- $\alpha$ (СП)	ФНО- $\alpha$ (СГ)	ИЛ-6 (СП)	ИЛ-6 (СГ)
1	2	3	4	5
Лейкоцитоз	0,0000052	0,0012	0,23	0,69

1	2	3	4	5
Лимфоцитоз	0,0000051	0,0018	0,09	0,79
Моноцитоз	0,0000004	0,00029	0,021	0,35
ФНО- $\alpha$			0,0154	0,0043
ИЛ-6	0,0154	0,0043		
СОЭ	< 0,0000001	< 0,0000001	0,000004	0,00023
СРБ	0,00081	0,00020	0,339	0,36

У здоровых лиц уровень ФНО- $\alpha$  составил  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл, он достоверно возрастал у пациентов СП до  $5,3 \pm 1,3$  пг/мл и у пациентов СГСА – до  $6,9 \pm 2,2$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) (рисунок 12).



\* – разница достоверна по сравнению с группой контроля;

\*\* – разница достоверна по сравнению с группой стеатоза печени.

Рисунок 12 – Уровни ФНО- $\alpha$  (пг/мл) и ИЛ-6 (пг/мл) в контрольной группе, у больных СП и СГСА

В связи с тем что содержание ФНО- $\alpha$  превышало норму не у всех пациентов СП (74,6 %), были выделены 2 группы: I группу ( $n = 18$ ) составили больные СП с нормальным уровнем ФНО- $\alpha$  (СП + N ФНО- $\alpha$ ) и II группу ( $n = 53$ ) – больные с повышенным уровнем ФНО- $\alpha$  (СП +  $\uparrow$ ФНО- $\alpha$ ) (таблица 10).

Таблица 10 – Клинико-лабораторные данные у больных стеатозом печени в зависимости от нормального или повышенного уровня ФНО- $\alpha$  (M  $\pm$  m)

Показатель	Контрольная группа	I группа, СП + N ФНО- $\alpha$	II группа, СП + $\uparrow$ ФНО- $\alpha$
1	2	3	4
Кол-во, n (%)	43 (100)	18 (25,4)	53 (74,6)
Ср. возраст, лет	46,8 $\pm$ 10,3	49,9 $\pm$ 13,1	53,9 $\pm$ 9,9*
Мужчины, n (%)	23 (53,5)	8 (44,4)	38 (71,7)
ОТ, см	83,7 $\pm$ 6,6	108,0 $\pm$ 9,6*	111,1 $\pm$ 16,1*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 $\pm$ 3,8	36,7 $\pm$ 4,7*	33,9 $\pm$ 4,6*
Лейкоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	5,8 $\pm$ 0,7	5,5 $\pm$ 1,1	7,2 $\pm$ 1,9*, **
Лимфоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	1,7 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,5*, **
Моноциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	0,3 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2*
Тромбоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 $\pm$ 20,3	212,1 $\pm$ 30,3	224,1 $\pm$ 45,3
СОЭ, мм/ч	5,8 $\pm$ 2,6	13,9 $\pm$ 5,9*	16,8 $\pm$ 7,5*
СРБ, мг/л	1,7 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 1,0	7,0 $\pm$ 2,3*, **
АЛТ, Ед/л	16,4 $\pm$ 4,8	17,6 $\pm$ 5,7	17,2 $\pm$ 6,2
АСТ, Ед/л	18,3 $\pm$ 4,5	18,7 $\pm$ 3,7	24,6 $\pm$ 3,0*, **
ЩФ, Ед/л	123,5 $\pm$ 49,4	194,0 $\pm$ 42,1*	190,4 $\pm$ 45,7*
ГГТП, Ед/л	21,0 $\pm$ 5,1	68,6 $\pm$ 22,5*	73,0 $\pm$ 29,3*
Общий белок, г/л	71,7 $\pm$ 5,1	74,0 $\pm$ 4,2	67,8 $\pm$ 3,5
Альбумин, г/л	45,2 $\pm$ 3,8	44,6 $\pm$ 5,3	35,9 $\pm$ 8,4*, **
Холестерин, ммоль/л	5,0 $\pm$ 1,0	4,8 $\pm$ 0,8	6,2 $\pm$ 0,7*, **
ЛПВП, ммоль/л	1,8 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,9	1,3 $\pm$ 0,6*, **
ЛПНП, ммоль/л	2,7 $\pm$ 0,9	3,5 $\pm$ 1,7*	3,3 $\pm$ 1,1*
ТГ, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,8*	2,7 $\pm$ 1,3*, **
Глюкоза, ммоль/л	4,8 $\pm$ 0,6	5,4 $\pm$ 0,4*	5,5 $\pm$ 0,2*
ПТИ, %	99,3 $\pm$ 2,7	95,3 $\pm$ 2,4	86,9 $\pm$ 6,4*, **
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	4,3 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 1,2	6,8 $\pm$ 1,5*, **
ИЛ-6, пг/мл	1,0 $\pm$ 0,4	4,0 $\pm$ 1,9*	4,8 $\pm$ 1,5*

1	2	3	4
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	92,2 ± 15,0*	248,3 ± 92,8*, **
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	1,3 ± 0,5*	3,6 ± 1,4*, **
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-1,351 ± 0,452*	-0,877 ± 0,278*, **

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с СП с нормальным уровнем ФНО- $\alpha$ .

В I группе гендерное распределение было примерно одинаково, во II группе преобладали мужчины, они были незначительно старше пациентов I группы. Антропометрические показатели ОТ и ИМТ были закономерно выше в обеих группах СП по сравнению с группой контроля: ОТ – 108,0 ± 9,6 см (I группа) и 111,1 ± 16,1 см (II группа) против 83,7 ± 6,6 см ( $p < 0,05$ ) у здоровых лиц; ИМТ – 36,7 ± 4,7 кг/м<sup>2</sup> и 33,9 ± 4,6 кг/м<sup>2</sup> против 21,7 ± 3,8 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) соответственно. То же касалось большинства лабораторных показателей: СОЭ – 13,9 ± 5,9 мм/ч (I группа) и 16,8 ± 7,5 мм/ч (II группа) против 5,8 ± 2,6 мм/ч ( $p < 0,05$ ) (контроль), ЩФ – 194,0 ± 42,1 Ед/л и 190,4 ± 45,7 Ед/л против 123,5 ± 49,4 Ед/л ( $p < 0,05$ ), ГГТП – 68,6 ± 22,5 Ед/л и 73,0 ± 29,3 Ед/л против 21,0 ± 5,1 Ед/л ( $p < 0,05$ ), ЛПНП – 3,5 ± 1,7 ммоль/л и 3,3 ± 1,1 ммоль/л против 2,7 ± 0,9 ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ТГ – 2,5 ± 1,0 ммоль/л и 2,8 ± 1,3 ммоль/л против 1,2 ± 0,5 ммоль/л ( $p < 0,05$ ); глюкоза – 5,4 ± 0,4 ммоль/л и 5,5 ± 0,2 ммоль/л против 4,8 ± 0,6 ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 – 4,0 ± 1,9 пг/мл и 4,8 ± 1,5 пг/мл против 1,0 ± 0,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ), ЦК-18 – 92,2 ± 15,0 Ед/л и 248,3 ± 122,8 Ед/л против 62,1 ± 15,0 Ед/л ( $p < 0,05$ ), НОМА-IR – 1,3 ± 0,5 и 3,6 ± 1,4 против 1,1 ± 0,6 ( $p < 0,05$ ), NAFLD FS – (-1,351 ± 0,452) и (-0,877 ± 0,278) против (-2,879 ± 0,500) ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Кроме того, во II группе по сравнению со здоровыми лицами были достоверно выше следующие показатели: число лейкоцитов – 7,2 ± 1,9 × 10<sup>9</sup>/л против 5,8 ± 0,7 × 10<sup>9</sup>/л ( $p < 0,05$ ), лимфоцитов – 2,3 ± 0,5 × 10<sup>9</sup>/л против 1,7 ± 0,2 × 10<sup>9</sup>/л ( $p < 0,05$ ), моноцитов – 0,5 ± 0,22 × 10<sup>9</sup>/л против 0,3 ± 0,12 × 10<sup>9</sup>/л ( $p < 0,05$ ); уровень СРБ – 7,0 ± 2,3 мг/л против 1,7 ± 0,4 мг/л ( $p < 0,05$ ); АСТ – 24,6 ± 3,0 Ед/л против 18,3 ± 4,5 Ед/л ( $p < 0,05$ ); холестерин – 6,2 ± 0,7 ммоль/л против 5,0 ± 1,0

ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $1,4 \pm 0,8$  ммоль/л и  $2,7 \pm 1,3$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $6,8 \pm 1,5$  пг/мл против  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), ниже был уровень альбумина –  $35,9 \pm 8,4$  г/л против  $45,2 \pm 3,8$  г/л ( $p < 0,05$ ); ЛПВП –  $1,3 \pm 0,6$  ммоль/л против  $1,8 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и ПТИ –  $86,9 \pm 6,4$  % против  $99,3 \pm 2,7$  % ( $p < 0,05$ ).

При сравнении лабораторных тестов у пациентов СП I и II групп выявлялась достоверная разница в следующих показателях: числе лейкоцитов  $5,5 \pm 1,1 \times 10^9$ /л (I группа) против  $7,2 \pm 1,9 \times 10^9$ /л (II группа) ( $p < 0,05$ ), лимфоцитов –  $1,7 \pm 0,3 \times 10^9$ /л против  $2,3 \pm 0,5 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ); СРБ –  $2,5 \pm 1,0$  мг/л против  $7,0 \pm 2,3$  мг/л ( $p < 0,05$ ); АСТ –  $18,7 \pm 3,7$  Ед/л против  $24,6 \pm 3,0$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); уровне альбумина –  $44,6 \pm 5,3$  г/л против  $35,9 \pm 8,4$  г/л ( $p < 0,05$ ); холестерина –  $4,8 \pm 0,8$  ммоль/л против  $6,2 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЛПВП –  $1,8 \pm 0,9$  ммоль/л против  $1,3 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $1,4 \pm 0,8$  ммоль/л против  $2,7 \pm 1,3$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ПТИ –  $95,3 \pm 2,4$  % против  $86,9 \pm 6,4$  % ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $3,9 \pm 1,2$  пг/мл против  $6,8 \pm 1,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), ЦК-18 –  $92,2 \pm 15,0$  Ед/л против  $248,3 \pm 122,8$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $1,3 \pm 0,5$  против  $3,6 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-1,351 \pm 0,452)$  против  $(-0,877 \pm 0,278)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При анализе коррелятивных связей между уровнем ФНО- $\alpha$  и лабораторными тестами у пациентов СП в целом (I + II группы) ( $n = 71$ ) было выявлено, что он обратно коррелировал с уровнем альбумина –  $r = -0,72$  ( $p = 0,04$ ), ЛПВП –  $r = -0,42$  ( $p = 0,04$ ), позитивно коррелировал с числом лейкоцитов –  $r = 0,59$  ( $p = 0,002$ ), НОМА-IR –  $r = 0,64$  ( $p = 0,003$ ) и с уровнем ЦК-18 –  $r = 0,66$  ( $p = 0,008$ ) (таблица 11).

Таблица 11 – Коррелятивные связи ФНО- $\alpha$  с лабораторными показателями при СП

Показатели	СП, n = 71	p	СП + НФНО- $\alpha$ , n = 18	p	СП + $\uparrow$ ФНО- $\alpha$ , n = 53	p
1	2	3	4	5	6	7
Лейкоциты	<b>0,59</b>	0,002	0,17	0,51	<b>0,65</b>	0,004
Альбумин	<b>-0,72</b>	0,04	0,01	0,90	-0,17	0,74



1	2	3	4	5	6	7
Холестерин	0,17	0,35	0,36	0,43	<b>0,70</b>	0,002
ЛПВП	<b>-0,42</b>	0,04	-0,18	0,82	-0,41	0,23
ТГ	-0,01	0,96	0,63	0,38	<b>0,68</b>	0,031
НОМА-IR	<b>0,64</b>	0,003	0,13	0,39	<b>0,83</b>	0,017
ЦК-18	<b>0,66</b>	0,008	0,53	0,19	<b>0,61</b>	0,02
NAFLD FS	-0,34	0,63	-0,06	0,47	<b>0,84</b>	0,035

При оценке связей ФНО- $\alpha$  с лабораторными тестами отдельно в I и II группах было обнаружено, что значимые коррелятивные связи в I группе отсутствовали, а во II группе данный цитокин позитивно и тесно коррелировал с числом лейкоцитов –  $r = 0,65$  ( $p = 0,004$ ), уровнем общего холестерина –  $r = 0,70$  ( $p = 0,002$ ), ТГ –  $r = 0,68$  ( $p = 0,031$ ), НОМА-IR –  $r = 0,83$  ( $p = 0,017$ ), ЦК-18 –  $r = 0,61$  ( $p = 0,02$ ) и NAFLD FS –  $r = 0,84$  ( $p = 0,035$ ).

Таким образом, при оценке значимости ФНО- $\alpha$  при СП было выявлено, что он чаще повышался у больных СП, чем традиционные маркеры воспаления (СРБ, лейкоциты, СОЭ), прямо коррелировал с данными маркерами воспаления, а также с уровнем апоптоза гепатоцитов, уровнем холестерина, ТГ, индексом фиброза и обратно коррелировал с маркерами белковосинтетической функции печени – уровнем альбумина и ЛПВП. Также среди больных СП ФНО- $\alpha$  влиял на уровень ИР, что подтверждается особенно тесной связью НОМА-IR и данного цитокина у больных СП с повышенным ФНО- $\alpha$ . Кроме того, у пациентов СП с повышенным уровнем ФНО- $\alpha$  достоверно ниже был уровень альбумина и протромбина по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ФНО- $\alpha$ . В литературе мы нашли единственную работу, в которой авторы обнаружили пониженный уровень альбумина у больных НАЖБП, находящихся на диализе по поводу ХПН [216], при этом уровень альбумина негативно коррелировал со степенью стеатоза. Пониженный уровень ЛПВП при СП находят многие исследователи, это является одним из причинных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП [170].

Ухудшение синтеза белков гепатоцитами при самой ранней форме НАЖБП – стеатозе печени – может быть связано с эндоплазматическим стрессом и нарушенным процессом сворачивания белков, формирования их третичной структуры. Необходимо отметить, что в доступной литературе нами не было обнаружено исследований белково-синтетической функции печени у больных СП. Полученные данные подтверждали диагностическую роль ФНО- $\alpha$  при СП в качестве маркера воспаления, а также патогенетическую роль в механизмах прогрессии СП посредством апоптоза, фиброза и печёчно-клеточной белковосинтетической недостаточности.

При СГСА, как и при СП, уровень ФНО- $\alpha$  повышался не у всех пациентов – у 83,8 %, поэтому провели сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, выделив две группы: I группа (n = 28) с нормальным ФНО- $\alpha$  (СГ + N ФНО- $\alpha$ ) и II группа (n = 145) с повышенным уровнем ФНО- $\alpha$  (СГ +  $\uparrow$ ФНО- $\alpha$ ) (таблица 12).

Таблица 12 – Клинико-лабораторные данные у больных СГСА в зависимости от нормального или повышенного уровня ФНО- $\alpha$  (M  $\pm$  m)

Показатель	Контрольная группа	I группа, СГ + N ФНО- $\alpha$	II группа, СГ + $\uparrow$ ФНО- $\alpha$
1	2	3	4
Кол-во, чел. (%)	43 (100,0)	28 (16,2)	145 (83,8)
Ср. возраст, лет	46,8 $\pm$ 10,3	48,4 $\pm$ 8,5	46,9 $\pm$ 11,3
Мужчины, n (%)	23 (53,5)	14 (50)	99 (68,2)
ОТ, см	83,7 $\pm$ 6,6	95,8 $\pm$ 8,4*	111,7 $\pm$ 9,7*, **
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 $\pm$ 3,8	29,5 $\pm$ 2,0*	34,6 $\pm$ 3,6*, **
Лейкоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	5,8 $\pm$ 0,7	5,1 $\pm$ 0,7	6,6 $\pm$ 0,7*, **
Лимфоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	1,7 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3*, **
Моноциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	0,3 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,43 $\pm$ 0,2
Тромбоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 $\pm$ 20,3	227,9 $\pm$ 84,2	231,3 $\pm$ 66,5
СОЭ, мм/ч	5,8 $\pm$ 2,6	17,4 $\pm$ 7,2*	18,2 $\pm$ 8,1*
СРБ	1,7 $\pm$ 0,4	5,5 $\pm$ 2,3*	4,8 $\pm$ 4,2*
АЛТ, Ед/л	16,4 $\pm$ 4,8	35,6 $\pm$ 6,2*	66,2 $\pm$ 22,8*, **

1	2	3	4
АСТ, Ед/л	18,3 ± 4,5	47,7 ± 9,3*	50,2 ± 10,8*
ЩФ, Ед/л	123,5 ± 49,4	200,5 ± 44,5*	212,1 ± 46,1*
ГГТП, Ед/л	21,0 ± 5,1	136,3 ± 46,2*	143,0 ± 42,4*
Общий белок, г/л	71,7 ± 5,1	75,9 ± 6,6	73,6 ± 5,4
Альбумин, г/л	45,2 ± 3,8	40,5 ± 7,9	40,2 ± 3,8*
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,0	6,4 ± 1,5*	6,1 ± 1,3*
ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,6*
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	4,5 ± 1,0*	3,9 ± 0,9*
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,6*	2,6 ± 0,8*, **
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,6	5,1 ± 0,9*	5,6 ± 0,7*
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	95,8 ± 3,2	83,1 ± 7,7*, **
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	3,9 ± 0,5	7,0 ± 2,0*, **
ИЛ-6, пг/мл	1,0 ± 0,4	12,9 ± 5,2*	14,3 ± 5,6*
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	172,4 ± 66,7*	257,2 ± 81,4*, **
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	3,6 ± 1,1*	6,9 ± 1,3*, **
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-1,113 ± 0,463*	-1,174 ± 0,252*

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с СГ с нормальным уровнем ФНО-α.

Возраст пациентов обеих групп был практически одинаковым –  $48,4 \pm 8,5$  года в I группе и  $46,9 \pm 11,3$  года во II; в I группе гендерное распределение было равномерным, тогда как во II группе преобладали мужчины (68,2 %). Антропометрические показатели ОТ и ИМТ были закономерно выше в обеих группах СГСА по сравнению с группой контроля: ОТ –  $95,8 \pm 8,4$  см (I группа) и  $111,7 \pm 9,7$  см (II группа) против  $83,7 \pm 6,6$  см в группе контроля ( $p < 0,05$ ); ИМТ –  $29,5 \pm 2,0$  кг/м<sup>2</sup> и  $34,6 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup> против  $21,7 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> в группе здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Та же закономерность была в отношении большинства лабораторных показателей: СОЭ –  $17,4 \pm 7,2$  мм/ч (I группа) и  $18,2 \pm 8,1$  мм/ч (II группа) против  $5,8 \pm 2,6$  мм/ч ( $p < 0,05$ ), СРБ –  $5,5 \pm 2,3$  мг/л и  $4,8 \pm 4,2$  мг/л против  $1,7 \pm 0,4$  мг/л ( $p < 0,05$ ), АЛТ –  $35,6 \pm 6,2$  Ед/л и  $66,2 \pm 22,8$  Ед/л против  $16,4 \pm 4,8$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); АСТ –

47,7 ± 9,3 Ед/л и 50,2 ± 10,8 Ед/л против 18,3 ± 4,5 Ед/л (p < 0,05); ЩФ – 200,5 ± 44,5 Ед/л и 212,1 ± 46,1 Ед/л против 123,5 ± 49,4 Ед/л (p < 0,05); ГГТП – 136,3 ± 46,2 Ед/л и 143,0 ± 42,4 Ед/л против 21,0 ± 5,1 Ед/л (p < 0,05); холестерин – 6,4 ± 1,5 ммоль/л и 6,1 ± 1,3 ммоль/л против 5,0 ± 1,0 ммоль/л (p < 0,05); ЛПНП – 4,5 ± 1,0 ммоль/л и 3,9 ± 0,9 ммоль/л против 2,7 ± 0,9 ммоль/л (p < 0,05), ТГ – 1,4 ± 0,6 ммоль/л и 2,6 ± 0,8 ммоль/л против 1,2 ± 0,5 ммоль/л (p < 0,05); глюкоза – 5,1 ± 0,9 ммоль/л и 5,6 ± 0,7 ммоль/л против 4,8 ± 0,6 ммоль/л (p < 0,05), ИЛ-6 – 12,9 ± 5,2 пг/мл и 14,3 ± 5,6 пг/мл против 1,0 ± 0,4 пг/мл (p < 0,05), ЦК-18 – 172,4 ± 66,7 Ед/л и 257,2 ± 81,4 Ед/л против 62,1 ± 15,0 Ед/л (p < 0,05), НОМА-IR – 3,6 ± 1,1 и 6,9 ± 1,3 против 1,1 ± 0,6 (p < 0,05) и индекс NAFLD FS – (-1,113 ± 0,463) и (-1,174 ± 0,252) против (-2,879 ± 0,500) (p < 0,05) соответственно.

Кроме того, во II группе по сравнению со здоровыми лицами были выше показатели воспаления: число лейкоцитов – 6,6 ± 0,7 × 10<sup>9</sup>/л (во II группе) против 5,1 ± 0,7 × 10<sup>9</sup>/л в контрольной группе (p < 0,05) и число лимфоцитов – 2,1 ± 0,3 × 10<sup>9</sup>/л против 1,7 ± 0,2 × 10<sup>9</sup>/л (p < 0,05), ниже уровни ПТИ – 83,1 ± 7,7 % против 99,3 ± 2,7 % (p < 0,05), альбумина – 40,2 ± 3,8 г/л против 45,2 ± 3,8 г/л (p < 0,05) и ЛПВП – 1,3 ± 0,6 ммоль/л против 1,8 ± 0,7 ммоль/л (p < 0,05) соответственно.

При сравнении лабораторных тестов у пациентов I (с нормальным уровнем ФНО-α) и II (с повышенным уровнем ФНО-α) групп выявлялась достоверная разница в следующих показателях: ОТ – 95,8 ± 8,4 см против 111,7 ± 9,7 см (p < 0,05); ИМТ – 29,5 ± 2,0 кг/м<sup>2</sup> против 34,6 ± 3,6 кг/м<sup>2</sup> (p < 0,05); в числе лейкоцитов – 5,1 ± 0,7 × 10<sup>9</sup>/л против 6,6 ± 0,7 × 10<sup>9</sup>/л (p < 0,05), лимфоцитов – 1,7 ± 0,2 × 10<sup>9</sup>/л против 2,1 ± 0,3 × 10<sup>9</sup>/л (p < 0,05); уровне АЛТ – 35,6 ± 6,2 Ед/л против 66,2 ± 22,8 Ед/л (p < 0,05); ТГ – 1,4 ± 0,6 ммоль/л против 2,6 ± 0,8 ммоль/л, (p < 0,05), НОМА-IR – 3,6 ± 1,1 против 6,9 ± 1,3 (p < 0,05); ЦК-18 – 172,4 ± 66,7 Ед/л и 257,2 ± 81,4 Ед/л (p < 0,05) и ПТИ – 95,8 ± 3,2 % против 83,1 ± 7,7 % (p < 0,05) соответственно.

При анализе коррелятивных связей между уровнем ФНО-α и лабораторными тестами у пациентов СГСА в целом (I и II группы) было выявлено, что он

прямо коррелировал с ОТ –  $r = 0,33$  ( $p = 0,04$ ), уровнем АЛТ –  $r = 0,23$  ( $p = 0,04$ ), НОМА-IR –  $r = 0,67$  ( $p = 0,004$ ) и NAFLD FS –  $r = 0,60$  ( $p = 0,016$ ) (таблица 13).

Таблица 13 – Коррелятивные связи ФНО- $\alpha$  с лабораторными показателями при СГСА

Показатели	СГСА, n = 173	p	СГ + N ФНО- $\alpha$ , n = 28	P	СГ + $\uparrow$ ФНО- $\alpha$ , n = 145	p
ОТ	<b>0,33</b>	0,04	0,03	0,17	0,19	0,22
АЛТ	<b>0,23</b>	0,04	0,19	0,52	<b>0,27</b>	0,02
ЛПНП	-0,05	0,71	0,2	0,40	<b>0,38</b>	0,016
НОМА	<b>0,67</b>	0,004	0,80	0,17	0,19	0,63
NAFLD FS	<b>0,60</b>	0,016	0,43	0,58	0,03	0,44

При оценке корреляции ФНО- $\alpha$  с лабораторными тестами отдельно в I и II группах было обнаружено, что значимые коррелятивные связи в I группе отсутствовали, а во II группе данный цитокин позитивно коррелировал с уровнем АЛТ –  $r = 0,27$  ( $p = 0,02$ ) и ЛПНП –  $r = 0,38$  ( $p = 0,016$ ).

Таким образом, при СГСА уровень ФНО- $\alpha$  достоверно возрастал по сравнению с таковым при СП, тем более по сравнению с таковым у здоровых лиц, но некоторые традиционные маркеры воспаления при СГСА, в отличие от СП, также увеличивались по сравнению со здоровыми лицами – число лейкоцитов, лимфоцитов, СРБ. В отличие от СП при СГСА уровень ФНО- $\alpha$  в большей степени зависел от маркеров висцерального ожирения – ОТ и ИМТ. Как и при СП, при СГСА у лиц с увеличенным уровнем ФНО- $\alpha$  по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ФНО- $\alpha$  отмечались достоверно более высокая концентрация в крови ТГ, ЦК-18, меньшая концентрация протромбина и альбумина и возрастал индекс фиброза печени. В отличие от СП при СГСА у лиц с высоким уровнем ФНО- $\alpha$  достоверно увеличивался НОМА-IR. Уровень ФНО- $\alpha$  прямо коррелировал с АЛТ и ЛПНП. Диагностическая роль ФНО- $\alpha$  при СГСА в качестве маркера воспаления и его патогенетическая роль в развитии паренхиматозного повреждения (путем некроза и апоптоза), нарушения выведения липотоксичных соединений из печеночных клеток (ЛПНП, ТГ), нарушения синтеза белков гепа-

тоцитами (протромбина и альбумина) подтверждалась, как и при СП, и появлялось новое негативное метаболическое действие ФНО- $\alpha$  – влияние на развитие инсулинорезистентности у больных СГСА.

Поскольку ИЛ-6, как и ФНО- $\alpha$ , был повышен не у всех пациентов со стеатозом печени (47,8 %), все пациенты СП были также разделены на 2 группы в зависимости от уровня ИЛ-6: I группа (n = 37) – с нормальным уровнем ИЛ-6 (СП + N ИЛ-6) и II группа (n = 34) – больные с повышенным уровнем ИЛ-6 (СП +  $\uparrow$ ИЛ-6) (таблица 14).

Таблица 14 – Клинико-лабораторные данные у больных стеатозом печени в зависимости от нормального или повышенного уровня ИЛ-6 ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа	I группа, СП+N ИЛ-6	II группа, СП+ $\uparrow$ ИЛ-6
1	2	3	4
Кол-во, чел. (%)	43 (100,0)	37 (52,2)	34 (47,8)
Ср. возраст, годы	46,8 $\pm$ 10,3	47,7 $\pm$ 12,7	53,3 $\pm$ 5,1
Мужчины, n (%)	23 (53,5)	26 (70,3)	28 (82,3)
ОТ, см	83,7 $\pm$ 6,6	112,8 $\pm$ 9,3*	115,5 $\pm$ 3,5*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 $\pm$ 3,8	36,2 $\pm$ 10,5*	33,6 $\pm$ 2,9*
Лейкоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	5,8 $\pm$ 0,7	5,4 $\pm$ 1,5	7,9 $\pm$ 2,5*, **
Лимфоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	1,7 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,3*, **
Моноциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	0,3 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1
Тромбоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 $\pm$ 20,3	242,5 $\pm$ 34,2	223,5 $\pm$ 30,1**
СОЭ, мм/ч	5,8 $\pm$ 2,6	10,7 $\pm$ 5,8*	18,1 $\pm$ 4,5*, **
СРБ, мг/л	1,7 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,7
АЛТ, Ед/л	16,4 $\pm$ 4,8	16,5 $\pm$ 6,7	20,8 $\pm$ 6,7*
АСТ, Ед/л	18,3 $\pm$ 4,5	20,4 $\pm$ 3,4	26,2 $\pm$ 6,2*, **
ЩФ, Ед/л	123,5 $\pm$ 49,4	185,4 $\pm$ 45,3*	257,0 $\pm$ 13,8*, **
ГГТП, Ед/л	21,0 $\pm$ 5,1	83,0 $\pm$ 25,9*	95,0 $\pm$ 24,1*
Общ. Белок, г/л	71,7 $\pm$ 5,1	73,4 $\pm$ 4,4	72,8 $\pm$ 2,9
Альбумин, г/л	45,2 $\pm$ 3,8	45,5 $\pm$ 6,6	42,5 $\pm$ 6,5
Холестерин, ммоль/л	5,0 $\pm$ 1,0	5,6 $\pm$ 1,6	5,7 $\pm$ 0,7*

1	2	3	4
ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	1,6 ± 0,6	1,0 ± 0,3*, **
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	3,1 ± 1,5	2,9 ± 0,4
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	1,7 ± 1,1*	3,5 ± 1,7*, **
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,6	5,4 ± 0,2*	5,5 ± 0,5*
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	94,9 ± 11,2	96,4 ± 8,2
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	5,1 ± 2,4	7,1 ± 2,0*, **
ИЛ-6, пг/мл	1,0 ± 0,4	2,3 ± 1,2	8,1 ± 2,1*, **
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	139,2 ± 50,4*	125,0 ± 45,8*
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	4,0 ± 2,1*	3,4 ± 1,3*
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-1,191 ± 0,424*	-0,185 ± 0,182*, **

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с СП с нормальным уровнем ИЛ-6.

В обеих группах преобладали мужчины, больные во II группе были старше пациентов I группы. Антропометрические показатели ОТ и ИМТ были закономерно выше в обеих группах СП по сравнению с группой контроля: ОТ –  $112,8 \pm 9,3$  см (I группа) и  $115,5 \pm 3,5$  см (II группа) против  $83,7 \pm 6,6$  см в группе контроля ( $p < 0,05$ ); ИМТ –  $36,2 \pm 10,5$  кг/м<sup>2</sup> и  $33,6 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup> против  $21,7 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) соответственно. То же касалось основных лабораторных показателей: СОЭ –  $10,7 \pm 5,8$  мм/ч (I группа) и  $18,1 \pm 4,5$  мм/ч (II группа) против  $5,8 \pm 2,6$  мм/ч (у здоровых лиц) ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $185,4 \pm 45,3$  Ед/л и  $257,0 \pm 13,8$  Ед/л против  $123,5 \pm 49,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $83,0 \pm 25,9$  Ед/л и  $95,0 \pm 24,1$  Ед/л против  $21,0 \pm 5,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $1,7 \pm 1,1$  ммоль/л и  $3,5 \pm 1,7$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); глюкоза –  $5,4 \pm 0,2$  ммоль/л и  $5,5 \pm 0,5$  ммоль/л против  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $139,2 \pm 50,4$  Ед/л и  $125,0 \pm 45,8$  Ед/л против  $62,1 \pm 15,0$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $4,0 \pm 2,1$  и  $3,4 \pm 1,3$  против  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-1,191 \pm 0,424)$  и  $(-0,185 \pm 0,182)$  против  $-2,879 \pm 0,500$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Кроме того, во II группе достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами были уровни ЛПВП:  $1,0 \pm 0,3$  ммоль/л против  $1,8 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Во II группе по сравнению со здоровыми лицами было выше число лейкоцитов:  $7,9 \pm 2,5 \times 10^9/\text{л}$  против  $5,8 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ), лимфоцитов –  $2,4 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  против  $1,7 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ), уровни АЛТ –  $20,8 \pm 6,7$  Ед/л против  $16,4 \pm 4,8$  Ед/л ( $p < 0,05$ ), АСТ –  $26,2 \pm 6,2$  Ед/л против  $18,3 \pm 4,5$  Ед/л ( $p < 0,05$ ), холестерина –  $5,7 \pm 0,7$  ммоль/л против  $5,0 \pm 1,0$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $7,1 \pm 2,0$  пг/мл против  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и ИЛ-6 –  $8,1 \pm 2,1$  пг/мл против  $1,0 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При сравнении лабораторных тестов у пациентов СП I (с нормальным уровнем ИЛ-6) и II (с повышенным уровнем ИЛ-6) групп выявлялась достоверная разница в следующих показателях: число лейкоцитов –  $5,4 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$  (I группа) против  $7,9 \pm 2,5 \times 10^9/\text{л}$  (II группа) ( $p < 0,05$ ); лимфоцитов –  $1,7 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$  против  $2,4 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ); число тромбоцитов –  $242,5 \pm 34,2 \times 10^9/\text{л}$  против  $223,5 \pm 30,1 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ); уровень СОЭ –  $10,7 \pm 5,8$  мм/ч против  $18,1 \pm 4,5$  мм/ч ( $p < 0,05$ ); АСТ –  $20,4 \pm 4,4$  Ед/л против  $26,2 \pm 6,2$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $185,4 \pm 45,3$  Ед/л против  $257,0 \pm 13,8$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ЛПВП –  $1,6 \pm 0,6$  ммоль/л против  $1,0 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); уровень ТГ –  $1,7 \pm 1,1$  ммоль/л против  $3,5 \pm 1,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $5,1 \pm 2,4$  пг/мл против  $7,1 \pm 2,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 –  $8,1 \pm 2,1$  пг/мл против  $2,3 \pm 1,2$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-1,191 \pm 0,424)$  против  $(-0,185 \pm 0,182)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При анализе коррелятивных связей между уровнем ИЛ-6 и лабораторными тестами у пациентов СП в целом (I + II группы) ( $n = 71$ ) было выявлено, что он коррелировал с показателями воспаления - числом лейкоцитов –  $r = 0,49$  ( $p = 0,044$ ), лимфоцитов –  $r = 0,62$  ( $p = 0,013$ ), СОЭ –  $r = 0,51$  ( $p = 0,04$ ) и показателями дислипидемии: обратно коррелировал с уровнем ЛПВП –  $r = -0,52$  ( $p = 0,04$ ) и прямо – с уровнем ТГ –  $r = 0,73$  ( $p = 0,016$ ) (таблица 15).

Таблица 15 – Коррелятивные связи ИЛ-6 с лабораторными показателями при СП

Показатели	СП, n = 71	p	СП + N ИЛ-6, n = 37	p	СП + ↑ИЛ-6, n = 34	p
1	2	3	4	5	6	7



Окончание табл. 15

1	2	3	4	5	6	7
Лейкоциты	<b>0,49</b>	0,044	0,18	0,53	0,72	0,08
Лимфоциты	<b>0,62</b>	0,013	0,51	0,44	0,71	0,36
СОЭ	<b>0,51</b>	0,04	0,68	0,49	0,43	0,27
АСТ	0,34	0,41	0,02	0,93	<b>0,81</b>	0,04
ЩФ	-0,03	0,17	0,56	0,78	<b>0,97</b>	0,04
ЛПВП	<b>-0,52</b>	0,04	-0,36	0,28	-0,46	0,21
ТГ	<b>0,73</b>	0,016	0,10	0,67	0,54	0,33

При оценке корреляции ИЛ-6 с лабораторными тестами отдельно в I и II группах было обнаружено, что значимые коррелятивные связи в I группе отсутствовали, а во II группе данный цитокин позитивно и тесно коррелировал с уровнем АСТ –  $r = 0,81$  ( $p = 0,04$ ) и ЩФ –  $r = 0,97$  ( $p = 0,04$ ).

Таким образом, при СП диагностическая роль ИЛ-6, как и ФНО- $\alpha$ , в качестве маркера воспаления подтверждалась. Хотя частота его увеличения при СП была меньшей (47,8 %), чем частота повышения ФНО- $\alpha$  (74,6 %,  $p < 0,05$ ), но с ростом ИЛ-6 отмечались те же тенденции в изменении многих показателей: увеличивалось число лейкоцитов, лимфоцитов, уровень ТГ, возрастал индекс фиброза, снижалось содержание ЛПВП. Отмечалась тесная связь ИЛ-6 с активностью АСТ, а ФНО- $\alpha$  – с уровнем ТГ, холестерина и ЦК-18, что свидетельствовало о более выраженном влиянии ИЛ-6 на некроз гепатоцитов, а ФНО- $\alpha$  – на апоптоз этих клеток. Увеличение уровня ИЛ-6 в отличие от ФНО- $\alpha$  при СП ассоциировалось с более высоким индексом фиброза и достоверным снижением числа тромбоцитов, что косвенно могло свидетельствовать об активирующем влиянии ИЛ-6 на звёздчатые клетки печени при СП.

Поскольку ИЛ-6 так же, как и при СП, повышался не у всех больных СГСА (50,9 %), пациенты со стеатогепатитом были аналогично разделены на 2 группы – с нормальным уровнем ИЛ-6 (I группа – СГСА + N ИЛ-6,  $n = 85$ ) и с повышенным уровнем ИЛ-6 (II группа – СГ +  $\uparrow$ ИЛ-6,  $n = 88$ ) (таблица 16).

Таблица 16 – Клинико-лабораторные данные у больных СГСА в зависимости от нормального или повышенного уровня ИЛ-6 (M ± m)

Показатель	Контроль	I группа, СГСА+N ИЛ-6	II группа, СГ+↑ИЛ-6
1	2	3	4
Кол-во, n (%)	43 (100)	85 (49,1)	88 (50,9)
Ср. возраст, лет	36,8 ± 10,3	45,7 ± 9,6	47,6 ± 10,9
Мужчины, n (%)	23 (53,5)	71 (83,5)	51 (57,9)
ОТ, см	83,7 ± 6,6	109,5 ± 9,9*	119,9 ± 6,6*, **
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 ± 3,8	34,6 ± 4,8*	35,5 ± 4,6*
Лейкоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	5,8 ± 0,7	5,5 ± 1,0	7,1 ± 1,1*, **
Лимфоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,6	2,1 ± 0,2*, **
Моноциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,05	0,4 ± 0,08*, **
Тромбоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 ± 20,3	228,1 ± 66,3	240,5 ± 92,3
СОЭ, мм/ч	5,8 ± 2,6	10,0 ± 4,5*	16,7 ± 7,2*
СРБ, мг/л	1,7 ± 0,4	2,3 ± 1,1	6,1 ± 2,4*, **
АЛТ, Ед/л	16,4 ± 4,8	52,7 ± 12,6*	61,2 ± 9,5*
АСТ, Ед/л	18,3 ± 4,5	49,2 ± 20,3*	47,4 ± 20,0*
ЩФ, Ед/л	123,5 ± 49,4	205,7 ± 44,5*	200,6 ± 75,7*
ГГТП, Ед/л	21,0 ± 5,1	152,5 ± 53,0*	171,7 ± 57,7*
Общий белок, г/л	71,7 ± 5,1	73,8 ± 4,3	70,8 ± 6,2
Альбумин, г/л	45,2 ± 3,8	42,5 ± 1,2	35,3 ± 4,3*, **
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,0	5,1 ± 0,6*	5,7 ± 0,4*
ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	1,1 ± 0,3*	1,2 ± 0,3*
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	3,3 ± 1,0	3,5 ± 0,9*
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	2,2 ± 0,8*	2,2 ± 0,9*
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,6	5,4 ± 0,4*	5,9 ± 0,3*, **
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	93,3 ± 14,4	92,5 ± 0,7
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	6,2 ± 1,4*	6,3 ± 1,3*
ИЛ-6, пг/мл	1,0 ± 0,4	3,4 ± 1,3*	16,8 ± 6,0*, **
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	139,2 ± 50,4*	135,0 ± 45,8*

Окончание табл. 16

1	2	3	4
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	8,0 ± 3,0*	8,4 ± 3,3*
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-0,863 ± 0,248*	-0,307 ± 0,112*, **

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с СГ с нормальным уровнем ИЛ-6.

В обеих группах преобладали мужчины, однако во II группе доля женщин была в 2 раза больше, чем в I группе; возраст больных в обеих группах был одинаковым. Антропометрические данные – ОТ и ИМТ – были выше в обеих группах СГСА по сравнению с группой контроля: ОТ –  $109,5 \pm 9,9$  см (I группа) и  $119,9 \pm 6,6$  см (II группа) против  $83,7 \pm 6,6$  см в группе контроля ( $p < 0,05$ ); ИМТ –  $34,6 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup> и  $35,5 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup> против  $21,7 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) соответственно. Кроме того, в I и II группах по сравнению с группой контроля были выше уровни СОЭ –  $10,0 \pm 4,5$  мм/ч и  $16,7 \pm 7,2$  мм/ч против  $5,8 \pm 2,6$  мм/ч ( $p < 0,05$ ); АЛТ –  $52,7 \pm 12,6$  Ед/л и  $61,2 \pm 9,5$  Ед/л против  $16,4 \pm 4,8$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); АСТ –  $49,2 \pm 20,3$  Ед/л и  $47,4 \pm 20,0$  Ед/л против  $18,3 \pm 4,5$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $205,7 \pm 44,5$  Ед/л и  $200,6 \pm 75,7$  Ед/л против  $123,5 \pm 49,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $152,5 \pm 53,0$  Ед/л и  $171,7 \pm 57,7$  Ед/л против  $21,0 \pm 5,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); холестерина –  $5,1 \pm 0,6$  ммоль/л и  $5,7 \pm 0,4$  ммоль/л против  $5,0 \pm 1,0$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $2,2 \pm 0,8$  ммоль/л и  $2,2 \pm 0,9$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); глюкозы –  $5,4 \pm 0,4$  ммоль/л и  $5,9 \pm 0,3$  ммоль/л против  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $6,2 \pm 1,4$  пг/мл и  $6,3 \pm 1,3$  пг/мл против  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $139,2 \pm 50,4$  Ед/л и  $135,0 \pm 45,8$  Ед/л против  $62,1 \pm 15,0$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $8,0 \pm 3,0$  и  $8,4 \pm 3,3$  против  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-0,263 \pm 0,848)$  и  $(-0,307 \pm 0,112)$  против  $(-2,879 \pm 0,500)$  ( $p < 0,05$ ) и ниже уровень ЛПВП –  $1,1 \pm 0,3$  ммоль/л и  $1,2 \pm 0,3$  ммоль/л против  $1,8 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) соответственно.

По сравнению с группой контроля во II группе были выше уровни лейкоцитов:  $7,1 \pm 1,1 \times 10^9$ /л против  $5,8 \pm 0,7 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ), лимфоцитов –  $2,1 \pm 0,2 \times 10^9$ /л против  $1,7 \pm 0,2 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ), моноцитов –  $0,4 \pm 0,08 \times 10^9$ /л против  $0,3 \pm 0,1 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ); СРБ –  $6,1 \pm 2,4$  мг/л против  $1,7 \pm 0,4$  мг/л ( $p < 0,05$ ); ЛПНП –

$3,5 \pm 0,9$  ммоль/л против  $2,7 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); и ниже уровень альбумина –  $35,3 \pm 4,3$  г/л против  $45,2 \pm 3,8$  г/л ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При сравнении основных показателей у пациентов I (с нормальным уровнем ИЛ-6) и II (с повышенным уровнем ИЛ-6) групп выявлялась достоверная разница в следующих показателях: ОТ –  $109,5 \pm 9,9$  см (I группа) против  $119,9 \pm 6,6$  см (II группа) ( $p < 0,05$ ); число лейкоцитов –  $5,5 \pm 1,0 \times 10^9$ /л против  $7,1 \pm 1,1 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ), лимфоцитов –  $1,4 \pm 0,6 \times 10^9$ /л против  $2,1 \pm 0,2 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ); моноцитов –  $0,3 \pm 0,05 \times 10^9$ /л против  $0,4 \pm 0,08 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ); СРБ –  $2,3 \pm 1,1$  мг/л против  $6,1 \pm 2,4$  мг/л ( $p < 0,05$ ); глюкозы –  $5,4 \pm 0,4$  ммоль/л и  $5,9 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); альбумина –  $42,5 \pm 1,2$  г/л против  $35,3 \pm 4,3$  г/л ( $p < 0,05$ ); NAFLD FS – ( $-0,863 \pm 0,248$ ) против ( $-0,307 \pm 0,112$ ) ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При оценке коррелятивных связей ИЛ-6 с лабораторными показателями тесная обратная взаимосвязь была выявлена между ИЛ-6 и уровнем альбумина в группе СГСА в целом –  $r = -0,79$  ( $p = 0,0061$ ), а также NAFLD FS –  $r = 0,70$  ( $p = 0,020$ ) (таблица 17).

Таблица 17 – Коррелятивные связи ИЛ-6 с лабораторными показателями при СГСА

Показатель	СГ, n = 173	p	СГ + N ИЛ-6, n = 85	p	СГ + ↑ИЛ-6, n = 88	p
ОТ	0,23	0,16	0,38	0,21	<b>0,76</b>	0,044
Альбумин	<b>-0,79</b>	0,0061	-0,66	0,43	-0,84	0,19
NAFLD FS	<b>0,70</b>	0,020	0,41	0,43	0,58	0,21

При оценке корреляций ИЛ-6 отдельно в I и II группах в I группе значимых коррелятивных связей выявлено не было, в то время как во II группе выявлена тесная связь ИЛ-6 с ОТ –  $r = 0,76$  ( $p = 0,044$ ).

Таким образом, частота увеличения ИЛ-6 при СГСА (50,9 %), как и при СП, была меньше, чем частота повышения ФНО-α при СГСА (83,8 %,  $p < 0,05$ ), но рост ИЛ-6, как и ФНО-α, ассоциировался с увеличением абдоминального ожирения (за счёт ОТ), ростом традиционных маркеров воспаления: числом лейкоцитов, лимфоцитов, СРБ, что подтверждало его значение в качестве маркера воспаления

при СГСА, как и при СП. ИЛ-6 в большей степени, чем ФНО- $\alpha$ , ассоциировался с увеличением активности аминотрансфераз, ГГТП, индексом фиброза и снижением концентрации альбумина. Это характеризовало его негативное влияние на структурное и функциональное состояние гепатоцитов и активирующее влияние на звёздчатые клетки. Увеличение ИЛ-6 при СГСА в отличие от ФНО- $\alpha$  не ассоциировался с ростом апоптоза и инсулинорезистентности. То есть патогенетическое влияние ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 на течение СП и СГСА несколько отличалось: оба цитокина инициировали воспаление, но ФНО- $\alpha$  в большей степени активировал апоптоз печёночных клеток, вызывал нарушение выведения атерогенных липидов и развитие ИР, а ИЛ-6 способствовал некрозу гепатоцитов, нарушению ими белкового синтеза и усилению коллагенообразования звёздчатыми клетками.

**Обсуждение результатов.** ФНО- $\alpha$  у здоровых лиц составил  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл, при СП он повышался до  $5,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и при СГСА – до  $6,9 \pm 2,2$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой и со СП) (см. таблицу 4). Его рост отмечался у 74,6 % больных СП и у 83,8 % больных СГСА. У пациентов со СГСА уровень ФНО- $\alpha$  был тесно связан с показателями, отражающими избыточный вес и абдоминальное ожирение, что согласуется с данными о синтезе ФНО- $\alpha$  адипоцитами абдоминальной жировой ткани [222, 261, 262]. Уровень ФНО- $\alpha$  среди обследованных пациентов не коррелировал с показателями цитолиза, отмечалась лишь тенденция к более высокому уровню АСТ при СП. В то же время ряд исследователей указывает на более тесную связь ФНО- $\alpha$  с уровнем аминотрансфераз при СГ [35, 233], чего нами выявлено не было.

Напротив, ФНО- $\alpha$  ассоциировался с высоким уровнем маркера апоптоза гепатоцитов ЦК-18 как при СП, так и при СГСА. Полученные результаты согласуются с литературными данными об индукции ФНО- $\alpha$  апоптоза гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии [61, 93, 268]. Также у пациентов со СП ФНО- $\alpha$  позитивно коррелировал с индексом фиброза NAFLD FS. Однако на стадии СГСА уровень NAFLD FS увеличивался в обеих группах и достоверной разницы

между ними выявлено не было, что противоречит исследованиям других авторов о связи ФНО- $\alpha$  и фиброза при СГ [103, 201, 222].

Уровень ФНО- $\alpha$  позитивно коррелировал с числом лейкоцитов и лимфоцитов как при СП, так и при СГСА, подтверждая свою роль в качестве основного активатора клеток врожденного иммунитета [174]. По литературным данным, при ингибировании рецепторов ФНО- $\alpha$  этанерцептом снижался уровень ИЛ-6 и выброс белков острой фазы воспаления [109].

ФНО- $\alpha$  негативно влиял на белковосинтетическую функцию печени при обеих начальных формах НАЖБП – СП и еще в большей степени при СГ. Известно, что ФНО- $\alpha$ , активируя стрессовые киназы, синтез церамидов и усиливая экспрессию рецепторов смерти на поверхности гепатоцитов, ухудшает функцию шероховатой эндоплазматической сети и синтез протеинов рибосомами сети [110, 143, 221].

При высоком уровне ФНО- $\alpha$  при СП и СГСА отмечался высокий уровень атерогенных липидов – холестерина, ТГ, ЛПНП – и низкий уровень ЛПВП, косвенно свидетельствуя о перегрузке гепатоцитов токсичными липидами. О негативном влиянии ФНО- $\alpha$  на липидный обмен пишут другие авторы [264]. Кроме того, рост ФНО- $\alpha$  на стадии СГСА сочетался с появлением признаков ИР в отличие от СП. Это свидетельствует о нарастающем влиянии ФНО- $\alpha$  на ИР при прогрессировании НАЖБП от СП до СГСА, на что указывают многие авторы [97, 145, 216, 220].

Таким образом, ФНО- $\alpha$  при НАЖБП повышается уже на стадии СП, чаще у мужчин, достоверно возрастая при СГСА, индуцирует некротически-воспалительный процесс, развитие апоптоза и фиброза, значимо негативно влияет на углеводный, липидный обмен и белково-синтетическую функцию печени, способствуя прогрессирующему течению ранних форм НАЖБП.

Среди здоровых лиц уровень ИЛ-6 составил  $1,03 \pm 0,4$  пг/мл, при СП он повышался у 47,8 % больных и составлял в среднем  $5,3 \pm 2,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), при

СГСА – у 50,9 % больных и составлял  $10,0 \pm 2,8$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой и по сравнению с СП).

При СП ИЛ-6 коррелировал с уровнем проатерогенной дислипидемии, при СГСА значимого влияния на липидный обмен выявлено не было. При СГСА ИЛ-6 ассоциировался с абдоминальным ожирением, выраженным некротическим синдромом – подъемом АСТ и АЛТ. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, которые выявляли тесную связь ИЛ-6 с абдоминальным ожирением [261] и АСТ [16, 35], однако изучение приводилось лишь у больных СГ.

У пациентов с высоким уровнем ИЛ-6, как при СП, так и при СГСА, отмечался достоверный рост числа лейкоцитов и лимфоцитов (при СГСА – и числа моноцитов), а также более высокий уровень ФНО- $\alpha$  на стадии СП. Эти данные согласуются с известным фактом стимулирующего влияния ИЛ-6 на рост и дифференцировку клеток лейкоцитарного ряда [164].

При СГСА у больных с повышенным уровнем ИЛ-6 достоверно снижался уровень альбумина, что подтверждает более раннее развитие печёночно-клеточной недостаточности у больных с повышенным ИЛ-6. Некоторые авторы указывают на индукцию апоптоза под действием ИЛ-6 [93], однако нами взаимосвязи между ИЛ-6 и маркером апоптоза гепатоцитов (ЦК-18) выявлено не было. Уровень ИЛ-6 повышался параллельно с увеличением индекса фиброза NAFLD FS у обследованных больных с обеими ранними формами НАЖБП, что согласовывалось с данными других авторов об индуцирующем влиянии ИЛ-6 на звёздчатые клетки [153, 262]. Нами не было выявлено связи между уровнем ИЛ-6 и НОМА-IR ни при СП, ни при СГСА, что противоречит данным ряда авторов о существенном влиянии ИЛ-6 на ИР у больных ожирением [222] и СГ [38, 151, 153, 262].

С учётом полученных данных, можно утверждать, что ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 как провоспалительные цитокины оба прямо зависели от выраженности абдоминального ожирения, усиливали лейкоцитарную воспалительную реакцию при СП и СГСА, способствовали развитию фиброза и снижению белково-синтетической

функции печени, а также ухудшали показатели липидного обмена. В то же время рост ФНО- $\alpha$  коррелировал с уровнем апоптоза гепатоцитов и инсулинорезистентности, а рост ИЛ-6 – с прогрессированием некроза гепатоцитов и внутрипечёночного холестаза.



## ГЛАВА 6.

### ВЛИЯНИЕ ВНУТРИПЕЧЁНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАННИХ ФОРМ НАЖБП – СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТА СЛАБОЙ АКТИВНОСТИ

Наличие внутрипечёночного холестаза (ВПХ) отмечалось в целом у 133 (54,5 %) больных НАЖБП: у 34 (47,9 %) СП и у 99 (57,2 %) СГСА (рисунок 13). Клинических симптомов холестаза в виде кожного зуда, расчёсов, ксантом, ксантелазм не отмечалось ни у одного больного. Диагностировали данный синдром на основании лабораторных маркеров – повышенного уровня ЩФ и ГГТП.

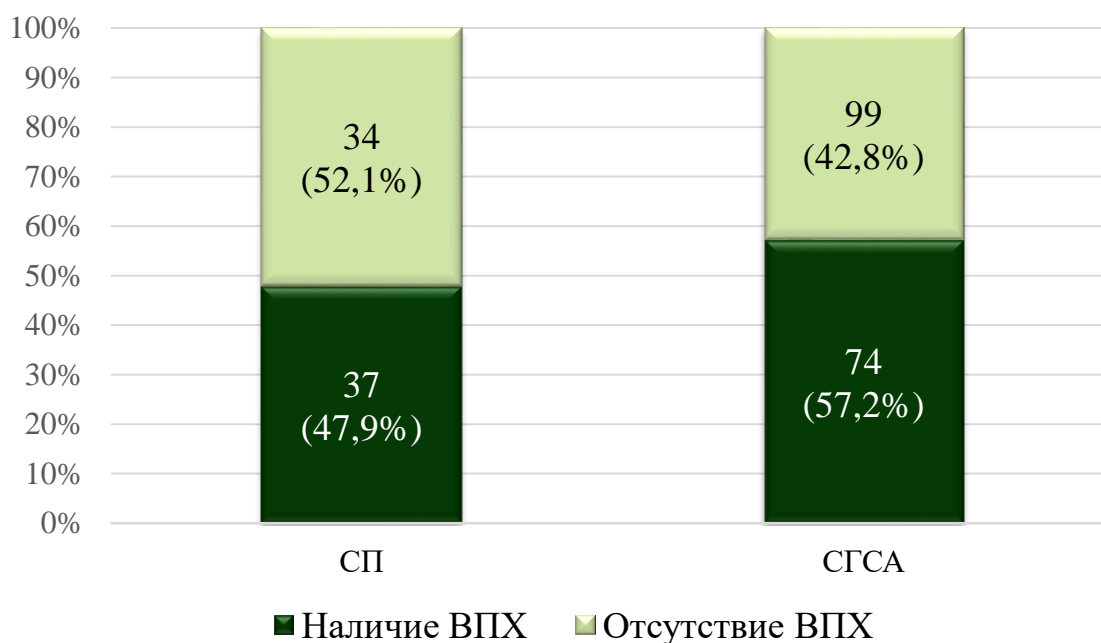


Рисунок 13 – Частота встречаемости синдрома внутрипечёночного холестаза у больных СП и СГСА

При гистологическом исследовании биоптатов печени больных стеатозом (n = 9) и стеатогепатитом (n = 10) морфологических признаков холестаза не обнаруживалось: не было скопления желчи в гепатоцитах и каналикулярных пространствах, повреждения желчных проточков.

В зависимости от наличия признаков ВПХ пациенты СП (n = 71) были разделены на 2 группы: первую группу (n = 37) составили пациенты СП без ВПХ (I группа – СП без ВПХ), вторую группу (n = 34) составили больные СП с ВПХ (II группа – СП + ВПХ) (таблицу 18).

Таблица 18 – Клинико-лабораторные показатели пациентов стеатозом печени в зависимости от отсутствия или наличия внутрипечёночного холестаза (M ± m)

Показатели	Контрольная группа	I группа, СП без ВПХ	II группа, СП+ВПХ
1	2	3	4
Количество, n (%)	43 (100)	37 (52,1)	34 (47,9)
Возраст, годы	46,8 ± 10,3	58,5 ± 13,8	53,9 ± 10,9
Мужчины, n (%)	23 (53,5)	18 (48,6)	16 (47,1)
ОТ, см	83,7 ± 6,6	105,0 ± 11,5*	101,7 ± 10,8*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 ± 3,8	32,1 ± 5,3*	33,0 ± 6,5*
Лейкоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	5,8 ± 0,7	5,9 ± 1,9	7,0 ± 2,5*, **
Лимфоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,5	1,8 ± 0,5
Моноциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,2
Тромбоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 ± 20,3	242,2 ± 62,3	227,3 ± 57,4
СОЭ, мм/ч	5,8 ± 2,6	10,7 ± 5,3	11,9 ± 5,5
СРБ, мг/л	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,5	4,7 ± 1,9*, **
АЛТ, Ед/л	16,4 ± 4,8	15,2 ± 3,3	22,2 ± 4,2*, **
АСТ, Ед/л	18,3 ± 4,5	18,7 ± 5,9*	25,2 ± 4,1*, **
Билирубин, мкмоль/л	15,3 ± 3,2	12,1 ± 3,9	15,7 ± 6,2
ГГТП, Ед/л	21,0 ± 5,1	28,3 ± 11,6	71,6 ± 12,1*, **
ЩФ, Ед/л	123,5 ± 49,4	171,0 ± 33,9*	393,8 ± 132,8*, **
Общий белок, г/л	71,7 ± 5,1	76,7 ± 2,8	75,3 ± 7,3
Альбумин, г/л	45,2 ± 3,8	47,1 ± 2,1	45,2 ± 4,2
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,0	5,7 ± 1,3*	6,0 ± 1,1*
ЛПНП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	3,9 ± 1,1*	3,7 ± 0,8*
ЛПВП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	1,3 ± 0,5*	1,2 ± 0,4*
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	1,7 ± 0,4*	2,8 ± 0,6*, **
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,6	5,3 ± 0,4*	5,6 ± 0,6*
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	92,6 ± 3,7*	89,1 ± 3,6*, **
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	5,8 ± 1,4*	5,6 ± 2,2*
ИЛ-6, пг/мл	1,0 ± 0,4	1,8 ± 0,3*	5,7 ± 2,3*, **

1	2	3	4
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	1,7 ± 0,8*	4,8 ± 1,9*, **
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	63,1 ± 14,4	157,1 ± 40,4*, **
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-0,731 ± 0,284*	-0,203 ± 0,170*, **

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению со стеатозом печени без ВПХ.

В обеих группах наблюдалось примерно одинаковое гендерное распределение. Антропометрические показатели ОТ и ИМТ были закономерно выше в обеих группах СП по сравнению со здоровыми лицами: ОТ –  $105,0 \pm 11,5$  см (I группа) и  $101,7 \pm 10,8$  см (II группа) против  $83,7 \pm 6,6$  см ( $p < 0,05$ ) (контроль); ИМТ –  $32,1 \pm 5,3$  кг/м<sup>2</sup> и  $33,0 \pm 6,5$  кг/м<sup>2</sup> против  $21,7 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) соответственно. Показатели цитолиза и пигментного обмена у больных стеатозом печени в обеих группах не превышали верхнюю границу нормы, однако уровни АСТ у пациентов I и II группы были достоверно выше таковых в группе контроля: АСТ –  $18,7 \pm 5,9$  Ед/л и  $25,2 \pm 4,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) соответственно. То же касалось и следующих лабораторных показателей: ЩФ –  $171,0 \pm 33,9$  Ед/л и  $393,8 \pm 132,8$  Е/л против  $123,5 \pm 49,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); холестерин –  $5,7 \pm 1,3$  ммоль/л и  $6,0 \pm 1,1$  ммоль/л против  $5,0 \pm 1,0$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЛПНП –  $3,9 \pm 1,1$  ммоль/л и  $3,7 \pm 0,8$  ммоль/л против  $1,8 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЛПВП –  $1,3 \pm 0,5$  ммоль/л и  $1,2 \pm 0,4$  ммоль/л против  $2,7 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $1,7 \pm 0,4$  ммоль/л и  $2,8 \pm 0,6$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); глюкоза –  $5,3 \pm 0,4$  ммоль/л и  $5,6 \pm 0,6$  ммоль/л против  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ПТИ –  $92,6 \pm 3,7$  % и  $89,1 \pm 3,6$  % против  $99,3 \pm 2,7$  % ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $5,8 \pm 1,4$  пг/мл и  $5,6 \pm 2,2$  пг/мл против  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 –  $1,8 \pm 0,3$  пг/мл и  $5,7 \pm 2,3$  пг/мл против  $1,0 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-0,731 \pm 0,284)$  и  $(-0,203 \pm 0,170)$  против  $(-2,879 \pm 0,500)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Кроме того, во II группе по сравнению со здоровыми лицами было достоверно выше число лейкоцитов:  $7,0 \pm 2,5 \times 10^9$ /л против  $5,8 \pm 0,7 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ); уровни СРБ –  $4,7 \pm 2,9$  мг/л против  $1,7 \pm 0,4$  мг/л ( $p < 0,05$ ); АЛТ –  $22,2 \pm 4,2$  Ед/л

против  $16,4 \pm 4,8$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $71,6 \pm 24,1$  Ед/л против  $21,0 \pm 5,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $157,1 \pm 40,4$  Ед/л против  $62,1 \pm 15,0$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) и НОМА-IR –  $4,8 \pm 1,9$  против  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При сравнении лабораторных тестов у больных СП I (без ВПХ) и II (с ВПХ) групп выявлялась достоверная разница в следующих показателях: число лейкоцитов –  $5,9 \pm 1,9 \times 10^9$ /л против  $7,0 \pm 2,5 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ); СРБ –  $0,5 \pm 0,1$  мг/л (I группа) против  $4,7 \pm 1,9$  мг/л (II группа) ( $p < 0,05$ ); АЛТ –  $15,2 \pm 3,3$  Ед/л против  $22,2 \pm 8,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); АСТ –  $18,7 \pm 5,9$  Ед/л против  $25,2 \pm 4,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $28,3 \pm 11,6$  Ед/л против  $71,6 \pm 24,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $171,0 \pm 33,9$  Ед/л против  $393,8 \pm 132,8$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $1,7 \pm 0,4$  ммоль/л против  $2,8 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ПТИ –  $92,6 \pm 3,7$  % против  $89,1 \pm 3,6$  % ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 –  $1,8 \pm 0,3$  пг/мл против  $5,7 \pm 2,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $1,7 \pm 0,8$  против  $4,8 \pm 1,9$  ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-0,731 \pm 0,284)$  против  $(-0,203 \pm 0,170)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При анализе корреляционных связей ЩФ с другими лабораторными показателями в целом у всех больных СП ( $n = 71$ ) была выявлена достоверная негативная корреляция её с уровнем ЛПВП:  $r = -0,57$  ( $p = 0,0026$ ) и позитивные корреляции с уровнем ТГ –  $r = 0,58$  ( $p = 0,0033$ ), НОМА-IR –  $r = 0,61$  ( $p = 0,04$ ), NAFLD FS –  $r = 0,48$  ( $p = 0,04$ ) (таблица 19).

Таблица 19 – Коррелятивные связи ЩФ с лабораторными показателями при СП

Показатели	СП общ., n = 71	p	СП без ВПХ, n = 37	p	СП + ВПХ, n = 34	p
ЛПВП	<b>-0,57</b>	0,0026	-0,24	0,27	0,022	0,92
ТГ	<b>0,58</b>	0,0033	-0,06	0,79	-0,001	0,99
НОМА-IR	<b>0,61</b>	0,04	-0,70	0,16	<b>0,59</b>	0,039
NAFLD FS	<b>0,48</b>	0,04	0,45	0,20	-0,12	0,70

При оценке корреляций ЩФ с лабораторными тестами отдельно в I и II группах была обнаружена только во II группе достоверная прямая взаимосвязь

ЩФ и НОМА-IR –  $r = 0,59$  ( $p = 0,039$ ). ГГТП с другими показателями активности достоверно не коррелировала.

Таким образом, синдром ВПХ уже на стадии СП встречался у 47,9 % больных, одинаково часто у женщин и у мужчин. У больных СП с ВПХ были достоверно выше показатели цитолиза, уровень ТГ, маркеры воспаления - СРБ и ИЛ-6, апоптоза – ЦК-18, инсулинорезистентности и фиброза.

Пациенты СГСА ( $n = 173$ ) также были разделены на 2 группы: I группу ( $n = 74$ ) составили больные без ВПХ (СГСА без ВПХ), II группу ( $n = 99$ ) – больные СГСА с ВПХ (СГСА + ВПХ) (таблица 20).

Таблица 20 – Клинико-лабораторные показатели пациентов СГСА в зависимости от отсутствия или наличия внутрипечёночного холестаза ( $M \pm m$ )

Показатели	Контрольная группа	I группа, СГСА без ВПХ	II группа, СГСА+ВПХ
1	2	3	4
Количество, n (%)	43 (100)	74 (42,8)	99 (57,2)
Возраст, годы	46,8 ± 10,3	47,7 ± 11,3	50,3 ± 10,3
Мужчины, (%)	23 (53,5)	38 (51,3)	51 (51,5)
ОТ, см	83,7 ± 6,6	108,5 ± 10,2*	110,5 ± 10,9*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 ± 3,8	33,6 ± 6,1*	35,5 ± 5,5*
Лейкоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	5,8 ± 0,7	5,9 ± 0,5	6,5 ± 0,3*, **
Лимфоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	1,7 ± 0,2	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,6
Моноциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2
Тромбоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 ± 20,3	238,5 ± 44,9	223,1 ± 29,5**
СОЭ, мм/час	5,8 ± 2,6	11,3 ± 5,9	11,1 ± 5,8
СРБ, мг/л	1,7 ± 0,4	3,3 ± 1,2*	4,0 ± 1,6*, **
АЛТ, Ед/л	16,4 ± 4,8	57,2 ± 10,6*	85,2 ± 13,2*, **
АСТ, Ед/л	18,3 ± 4,5	29,5 ± 4,8*	57,7 ± 10,9*, **
Билирубин, мкмоль/л	15,3 ± 3,2	15,7 ± 9,0	16,4 ± 7,7
ГГТП, Ед/л	21,0 ± 5,1	39,8 ± 11,2*	117,1 ± 48,5*, **
ЩФ, Ед/л	123,5 ± 49,4	193,2 ± 35,7*	307,8 ± 29,3*, **
Общий белок, г/л	71,7 ± 5,1	76,1 ± 6,5	75,4±4,6

1	2	3	4
Альбумин, г/л	45,2 ± 3,8	43,6 ± 2,3	42,8 ± 2,8
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,0	5,9 ± 1,1*	6,1 ± 1,1*
ЛПНП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	3,6 ± 1,0*	3,6 ± 1,3*
ЛПВП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	1,6 ± 0,3*	1,1 ± 0,2*, **
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	1,8 ± 0,5*	2,7 ± 0,3*, **
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,6	5,3 ± 0,3*	5,4 ± 0,3*
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	96,8 ± 3,1	93,6 ± 3,2*
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	6,2 ± 0,8*	7,2 ± 0,5*, **
ИЛ-6, пг/мл	1,0 ± 0,4	3,6 ± 1,0*	6,4 ± 1,2*, **
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	6,0 ± 1,3*	7,2 ± 2,1*, **
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	108,9 ± 35,6*	247,7 ± 80,7*, **
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-1,460 ± 0,500*	-0,621 ± 0,220*, **

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению со стеатогепатитом без ВПХ.

В обеих группах преобладали мужчины, средний возраст был примерно одинаковым. Антропометрические данные – ОТ и ИМТ – были выше в обеих группах СГСА по сравнению с группой контроля: ОТ – 108,5 ± 10,2 см (I группа) и 110,5 ± 10,9 см (II группа) против 83,7 ± 6,6 см в группе контроля ( $p < 0,05$ ), ИМТ – 33,6 ± 6,1 кг/м<sup>2</sup> и 35,5 ± 5,5 кг/м<sup>2</sup> против 21,7 ± 3,8 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) соответственно. Такая же закономерность отмечалась в отношении большинства лабораторных показателей, которые в I и II группе значимо отличались от таковых у здоровых лиц: СРБ – 3,3 ± 1,2 мг/л (I группа) и 4,0 ± 1,6 мг/л (II группа) против 1,7 ± 0,4 мг/л (контроль) ( $p < 0,05$ ); АЛТ – 57,2 ± 10,6 Ед/л и 85,2 ± 13,2 Ед/л против 16,4 ± 4,8 Ед/л ( $p < 0,05$ ); АСТ – 29,5 ± 4,8 Ед/л и 57,7 ± 10,9 Ед/л против 18,3 ± 4,5 Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП – 39,8 ± 11,2 Ед/л и 117,1 ± 48,5 Ед/л против 21,0 ± 5,1 Ед/л ( $p < 0,05$ ); ЩФ – 193,2 ± 35,7 Ед/л и 307,8 ± 29,3 Ед/л против 123,5 ± 49,4 Ед/л ( $p < 0,05$ ); общий холестерин – 5,9 ± 1,1 ммоль/л и 6,1 ± 1,1 ммоль/л против 5,0 ± 1,0 ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЛПНП – 3,6 ± 1,0 ммоль/л и 3,6 ± 1,3 ммоль/л против 1,8 ± 0,7 ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЛПВП – 1,6 ± 0,3 ммоль/л и 1,1 ± 0,2

ммоль/л против  $2,7 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $1,8 \pm 0,5$  ммоль/л и  $2,7 \pm 0,3$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); глюкоза –  $5,3 \pm 0,3$  ммоль/л и  $5,4 \pm 0,3$  ммоль/л против  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $6,2 \pm 0,8$  пг/мл и  $7,2 \pm 0,5$  пг/мл против  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 –  $3,6 \pm 1,0$  пг/мл и  $6,4 \pm 1,2$  пг/мл против  $1,0 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $6,0 \pm 1,3$  и  $7,2 \pm 2,1$  против  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $108,9 \pm 35,6$  Ед/л и  $247,7 \pm 80,7$  Ед/л против  $62,1 \pm 15,0$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-1,460 \pm 0,500)$  и  $(-0,621 \pm 0,220)$  против  $(-2,879 \pm 0,500)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Во II группе по сравнению со здоровыми лицами был ниже уровень ПТИ –  $93,6 \pm 2,2$  % против  $99,3 \pm 2,7$  % ( $p < 0,05$ ) и выше уровень лейкоцитов –  $6,5 \pm 0,3 \times 10^9$ /л против  $5,8 \pm 0,7 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При сравнении лабораторных тестов у больных СП I (без ВПХ) и II (с ВПХ) групп выявлялась достоверная разница в следующих показателях: число лейкоцитов –  $5,9 \pm 0,5 \times 10^9$ /л (I группа) против  $6,5 \pm 0,3 \times 10^9$ /л (II группа) ( $p < 0,05$ ); тромбоцитов –  $238,5 \pm 44,9 \times 10^9$ /л против  $223,1 \pm 49,5 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ); СРБ –  $3,3 \pm 1,2$  мг/л против  $4,0 \pm 1,6$  мг/л ( $p < 0,05$ ); АЛТ –  $57,2 \pm 10,6$  Ед/л против  $85,2 \pm 13,2$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); АСТ –  $29,5 \pm 4,8$  Ед/л против  $57,7 \pm 10,9$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $39,8 \pm 11,2$  Ед/л против  $117,1 \pm 48,5$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $193,2 \pm 35,7$  Ед/л против  $307,8 \pm 29,3$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ЛПВП –  $1,6 \pm 0,3$  ммоль/л против  $1,1 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $1,8 \pm 0,5$  ммоль/л против  $2,7 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $6,2 \pm 0,8$  пг/мл против  $7,2 \pm 0,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 –  $3,6 \pm 1,0$  пг/мл против  $6,4 \pm 1,2$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $3,7 \pm 1,3$  против  $7,2 \pm 2,1$  ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $108,9 \pm 35,6$  Ед/л против  $247,7 \pm 80,7$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); NAFLD FS –  $(-1,460 \pm 0,500)$  против  $(-0,621 \pm 0,220)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При анализе корреляционных связей ЩФ с другими лабораторными показателями в целом у всех больных СГСА ( $n = 173$ ) были выявлены обратная связь ЩФ с уровнем ЛПВП –  $r = -0,29$  ( $p = 0,016$ ) и прямая связь с уровнем АСТ –  $r = 0,21$  ( $p = 0,04$ ) (таблица 21).

Таблица 21 – Коррелятивные связи ЩФ с лабораторными показателями при СГСА

Показатели	СГСА общ., n = 173	p	СГСА без ВПХ, n = 74	p	СГСА + ВПХ, n = 99	p
ЛПВП	<b>-0,29</b>	0,016	-0,39	0,34	-0,20	0,21
АСТ	<b>0,21</b>	0,04	-0,01	0,64	0,17	0,44

При оценке корреляций ЩФ с лабораторными тестами отдельно в I и II группах не было обнаружено значимых коррелятивных связей.

При анализе корреляционных связей ГГТП с другими лабораторными показателями в целом у всех больных СГСА (n = 173) были выявлены прямые связи ГГТП с уровнем АЛТ – r = 0,49 (p = 0,044) и с уровнем лейкоцитов – r = 0,50 (p = 0,04) (таблица 22).

Таблица 22 – Коррелятивные связи ГГТП с лабораторными показателями при СГСА

Показатели	СГСА общ., n = 173	p	СГСА без ВПХ, n = 74	p	СГСА + ВПХ, n = 99	P
АЛТ	<b>0,49</b>	0,044	-0,23	0,17	0,13	0,28
Лей	<b>0,50</b>	0,04	0,15	0,36	-0,01	0,23

Корреляций ГГТП с лабораторными тестами отдельно в I и II группах не было обнаружено.

Таким образом, при СГСА синдром ВПХ встречался у 57,2 % больных. У пациентов с ВПХ был более выражен синдром цитолиза (за счёт АЛТ) и иммунного воспаления, о чём свидетельствовали более высокие уровни СРБ, ФНО-α и ИЛ-6. Кроме того, у данных больных, как и при СП с ВПХ, более выражены дислипидемия в виде гипертриглицеридемии и гипо-ЛПВП-емии, инсулинорезистентность, интенсивнее протекали процессы апоптоза гепатоцитов и фиброза печени.

**Обсуждение результатов.** Синдром внутрипеченочного холестаза, по данным различных авторов, не является типичным для НАЖБП и более характерен для поражений печени другой этиологии: лекарственной, алкогольной, аутоиммунной, вирусной [79, 276]. Нами впервые выявлена высокая частота ВПХ при



НАЖБП – 54,9 %, которая нарастала по мере прогрессирования заболевания от стеатоза печени (47,9%) до стеатогепатита (57,2 %) ( $p > 0,05$ ). Другие авторы находили разную частоту развития холестаза при НАЖБП – от 2,7 до 50 %, и преимущественно информация касалась стеатогепатита [7, 10, 12]. Нами впервые выявлена распространенность ВПХ при самой ранней форме НАЖБП – стеатозе печени – и доказано его негативное влияние на течение данного заболевания. ВПХ при СП ассоциировался с достоверным ростом аминотрансфераз (хотя они и не превышали референтных норм), ростом триглицеридемии, увеличением маркеров воспаления – СРБ и ИЛ-6, апоптоза – ЦК-18, инсулинорезистентности и фиброза. При СГСА сохранялись все те же закономерности, как и при СП, то есть при наличии ВПХ достоверно выше были показатели некроза, апоптоза гепатоцитов, воспаления, ИР и фиброза по сравнению с таковыми показателями при СГСА без ВПХ. Уровни аминотрансфераз, ЦК-18, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , НОМА-IR и NAFLD FS у больных СГСА с ВПХ были выше таковых у больных СП с ВПХ. В то же время коррелятивные связи ЩФ с маркерами дислипидемии, ИР и фиброза при СП были теснее, чем при СГСА. Это свидетельствовало о более значимом патогенетическом влиянии ВПХ на нарушение липидного обмена, развитие инсулинорезистентности и фиброзирование при СП, чем при СГСА. Мы не нашли в литературе данных о роли ВПХ на стадии СП по сравнению со СГ. Более тяжелое течение некротически-воспалительного синдрома при НАЖБП с холестазом отмечают и другие исследователи, но касается это в основном СГ, а не СП [70, 125, 160].

Известно, что гидрофобные желчные кислоты (ЖЛК) оказывают повреждающее детергентное действие на клеточные и внутриклеточные мембраны, усиливают апоптоз печёночных клеток и активируют функцию нейтрофилов [184]. Исследователями выявлено противовоспалительное действие ЖЛК в нормальных условиях их энтерогепатической циркуляции. ЖЛК, поступая из кровотока через синусоидальную мембрану в гепатоцит, связываются с фарнезоидным X рецептором (FXR), который увеличивает экспрессию короткого

гетеродимерного белка, последний, в свою очередь, угнетает захват ЖК из крови в гепатоциты, а также ингибирует ферменты синтеза ЖК *de novo*, защищая гепатоциты от токсического действия избытка ЖК [145]. Кроме того, при активации FXR в гепатоцитах происходит подавление транскрипционного ядерного фактора NF-κB, ответственного за синтез провоспалительных цитокинов [40, 131, 237]. В условиях холестаза нарушается энтерогепатическая циркуляция ЖЛК, меньшее количество их поступает в кишечник. Ухудшение возврата ЖЛК из кишечника приводит к уменьшению супрессорного влияния FXR на NF-κB и усиливается иммуновоспалительный процесс в печени. [278]. При уменьшении уровня ЖЛК в подвздошной кишке снижается синтез энтероцитами фактора роста фибробластов-19, который в норме, попадая через воротную вену в печень, подавляет синтез ЖЛК из холестерина, усиливает гликогенез и угнетает неоглюкогенез [113].

Наличие холестаза у обследованных больных со всеми формами НАЖБП ассоциировалось с более высоким индексом фиброза. О более быстром развитии фиброза у больных НАЖБП с холестазом свидетельствовало и достоверное уменьшение числа тромбоцитов у них по сравнению с таковым у больных без холестаза. Прямую связь между холестазом и фиброзом наблюдали и другие авторы как при моделировании СГ на животных, так и при гистологической оценке ткани печени при изучении эффектов обетихоловой кислоты у больных СГ [89, 102]. В развитии фиброза основную роль играют звёздчатые клетки, функция которых регулируется печеночными X-рецепторами, лигандами для которых являются ЖЛК. При нарушении функции данных рецепторов происходит усиленная трансформация звёздчатых клеток в миофибробласты, которые синтезируют коллаген и белки внеклеточного матрикса, вызывая капилляризацию, дефенестрацию синусоидов и развитие фиброза [172].

При наличии холестаза возрастала дислипидемия: увеличивалось содержание в крови ТГ при СП и СГСА. Наши данные согласовывались с известным фактом о нарушении при холестазе тормозящего влияния FXR на стеролрегуля-

торный элементсвязывающий протеин-1с, в результате чего увеличивается синтез липидов, ослабляется бета-окисление жирных кислот, нарушается клиренс ЛПОНП и хиломикронов из гепатоцитов [168].

При холестазах у больных СП и СГСА отмечалось более выраженное нарушение метаболизма глюкозы, возрастал уровень гликемии и НОМА-IR. Полученные данные подтверждали патогенетическую роль холестаза в нарушении метаболизма глюкозы. В норме в энтероэндокринных клетках подвздошной кишки в ответ на воздействие ЖЛК на рецепторы TGR5 синтезируется глюкагоноподобный пептид 1-го типа, который стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой [246]. При холестазах снижается концентрация ЖЛК в кишечнике и уменьшается синтез данного гормона и инсулина. Кроме того, в результате подавления функции FXR усиливается неоглюкогенез. Подобные нарушения способствуют росту гликемии.

У больных СП и СГСА, протекающих с холестазом, отмечалось достоверное увеличение содержания в крови фрагментов ЦК-18 по сравнению с таковым у больных без признаков холестаза. Доказано, что накопление в гепатоцитах ЖЛК приводит к эндоплазматическому стрессу, повышению проницаемости митохондриальных мембран, нарушению функции противоапоптотических Bcl-белков, выходу цитохрома С, что влечет за собой развитие апоптотического процесса по внутреннему пути [211]. Кроме того, под действием ЖЛК усиливается лиганднезависимая олигомеризация Fas-рецепторов с образованием апоптосом, активацией каспазы 8, эффекторных каспаз и лизосомального катепсина В, также ответственных за апоптоз гепатоцитов [266].

Таким образом, синдром холестаза среди пациентов с НАЖБП выявлялся у 54,9 % пациентов: у 47,9 % пациентов со стеатозом печени и у 57,2 % больных стеатогепатитом слабой активности. При обеих ранних формах НАЖБП у больных с холестазом наблюдалось более выраженное печёночно-клеточное воспаление, некроз и апоптоз гепатоцитов, фиброз, нарушения углеводного и липидного обмена, что способствовало прогрессирующему клиническому течению

СП и СГСА. ЩФ демонстрировала более тесные связи с показателями лабораторной активности, как при СП, так и у больных СГСА, чем ГТП.

## ГЛАВА 7.

**ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ  
НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАННИХ ФОРМ НАЖБП – СТЕАТОЗА  
ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТА СЛАБОЙ АКТИВНОСТИ**

Синдром инсулинорезистентности (ИР) оценивался по НОМА-IR у 221 пациента с НАЖБП без клинико-лабораторных признаков СД 2 типа: у 66 (29,9 %) больных со СП и 155 (70,1 %) – СГСА. НОМА-IR  $\geq 2,7$ , свидетельствующий о наличии ИР, был выявлен у 110 (49,8 %) больных НАЖБП: у 26 (39,4 %) больных СП и 84 (54,3 %) больных СГСА (рисунок 14).

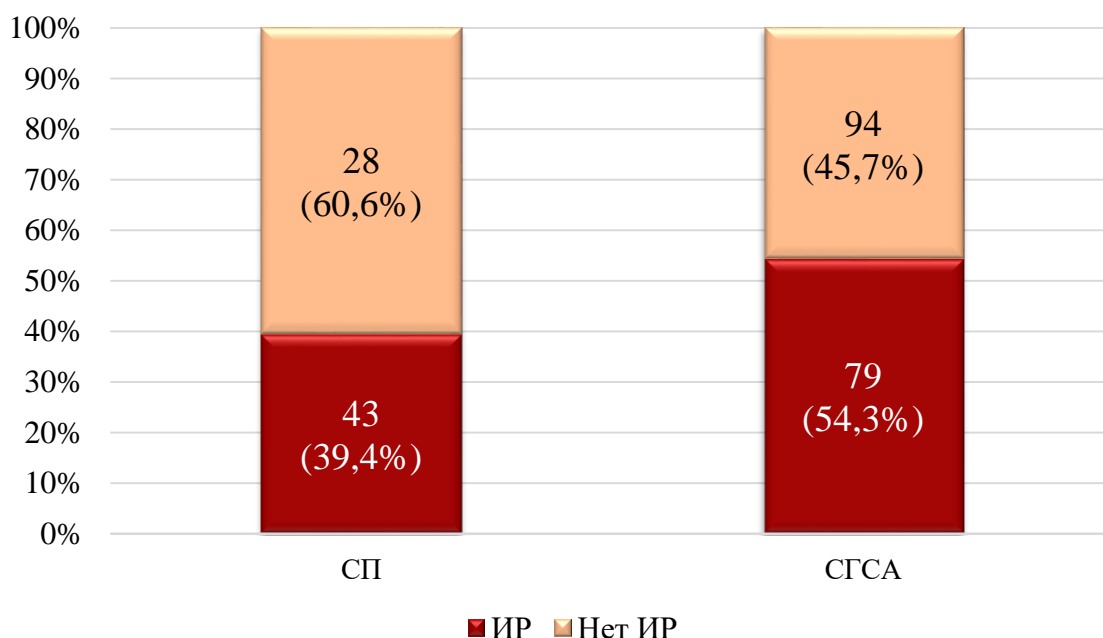


Рисунок 14 – Распространённость синдрома инсулинорезистентности при ранних формах НАЖБП

Для оценки влияния ИР на клиническое течение СП был проведен анализ клинико-лабораторных показателей у больных с нормальным уровнем НОМА-IR (I группа, СП без ИР, n = 40) и с повышенным (II группа, СП + ИР, n = 26) (таблица 23).

Таблица 23 – Клинико-лабораторные данные у больных стеатозом печени в зависимости от отсутствия или наличия инсулинорезистентности ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа	I группа, СП без ИР	II группа, СП + ИР
1	2	3	4
Количество, n (%)	43 (100)	40 (60,6)	26 (39,4)
Возраст, годы	46,8 ± 10,3	50,1 ± 13,3	54,0 ± 10,9
Мужчины, n (%)	23 (53,5)	22 (55,0)	17 (65,44)
ОТ, см	83,7 ± 6,6	96,6 ± 5,7*	109,3 ± 7,1*,**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 ± 3,8	29,8 ± 3,6*	35,6 ± 3,4*,**
Лейкоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	5,8 ± 0,7	5,8 ± 1,1	6,4 ± 2,4
Лимфоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,4	2,0 ± 0,7
Моноциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,6 ± 0,2*,**
Тромбоциты, n x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 ± 20,3	228,2 ± 22,3	226,3 ± 18,6
СОЭ, мм/ч	5,8 ± 2,6	9,4 ± 4,0	14,5 ± 5,0*,**
СРБ, мг/л	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,6	1,9 ± 0,6
АЛТ, Ед/л	16,4 ± 4,8	19,0 ± 6,5	18,7 ± 6,0
АСТ Ед/л	18,3 ± 4,5	22,3 ± 5,6*	27,7 ± 6,7*
ЩФ, Ед/л	123,5 ± 49,4	182,4 ± 50,4*	279,8 ± 72,1*,**
ГГТП, Ед/л	15,3 ± 3,2	32,7 ± 5,7*	83,7 ± 21,6*,**
Общий белок, г/л	71,7 ± 5,1	73,6 ± 4,3	70,1 ± 3,2
Альбумин, г/л	45,2 ± 3,8	43,2 ± 5,3	43,5 ± 2,5
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,0	5,1 ± 1,2	5,8 ± 1,7
ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	3,1 ± 1,2	3,2 ± 1,4
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	1,5 ± 0,6	2,8 ± 1,1*,**
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,6	5,0 ± 0,6*	5,4 ± 0,7*
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	98,2 ± 2,2	96,1 ± 4,4
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	4,9 ± 0,8	7,0 ± 2,1*,**
ИЛ-6, пг/мл	1,0 ± 0,4	1,9 ± 0,7*	6,0 ± 2,4*,**
Инсулин, мкЕд/мл	5,2 ± 2,5	6,5 ± 1,9*	19,3 ± 6,3*,**
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	1,4 ± 0,6	8,8 ± 3,2*,**

Окончание табл. 23

1	2	3	4
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	109,3 ± 30,8*	240,1 ± 55,1*, **
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-1,527 ± 0,548*	-0,932 ± 0,318*, **

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению со стеатозом печени без ИР.

В обеих группах гендерное распределение и возраст пациентов был практически одинаковыми. В группе больных СП без ИР у 9,1 % больных натощаковая гликемия была повышена: от 6,1 до 7,0 ммоль/л, в то время как в группе пациентов СП в сочетании с ИР доля таких пациентов составила 25 %, следовательно, у 75 % больных с ИР имела место нормогликемия (рисунок 15).

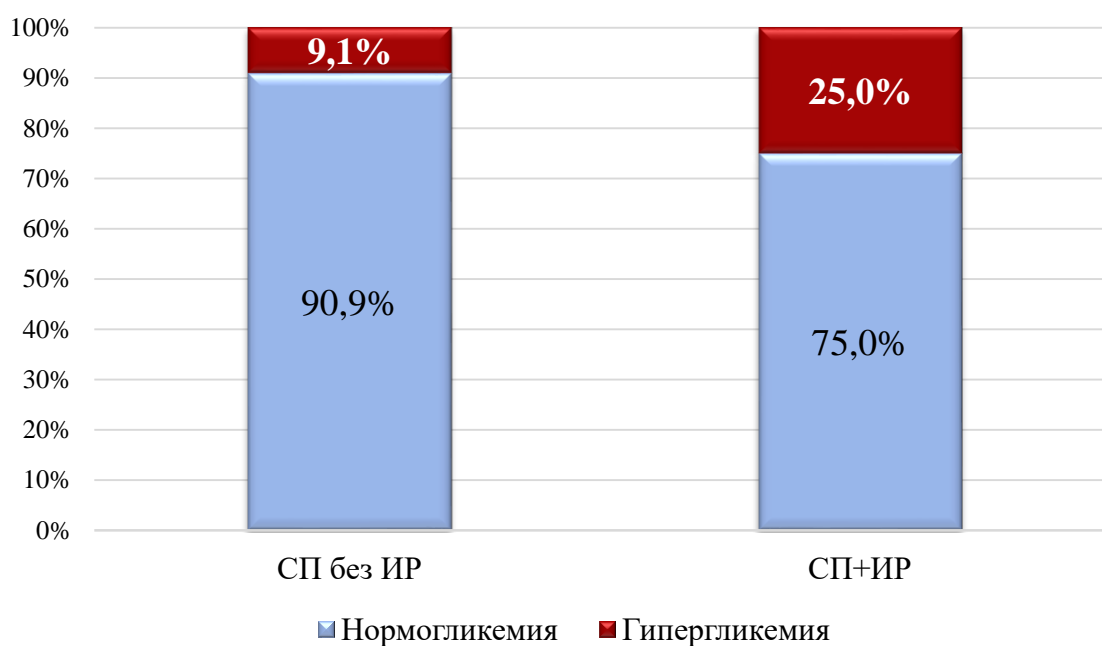


Рисунок 15 – Частота повышения уровня глюкозы у больных СП без ИР и с ИР

Антропометрические показатели ОТ и ИМТ были выше в обеих группах СП по сравнению со здоровыми лицами: ОТ – 96,6 ± 5,7 см (I группа) и 109,3 ± 7,1 см (II группа) против 83,7 ± 6,6 см ( $p < 0,05$ ) (контроль); ИМТ – 29,8 ± 3,6 кг/м<sup>2</sup> и 35,6 ± 3,4 кг/м<sup>2</sup> против 21,7 ± 3,8 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) соответственно. То же касалось и большинства лабораторных показателей: АСТ – 22,3 ± 5,6 Ед/л (I группа) и 27,7 ± 6,7 Ед/л (II группа) против 18,3 ± 4,5 Ед/л ( $p < 0,05$ ) (контроль); ЩФ – 182,4 ± 50,4

Ед/л и  $279,8 \pm 72,1$  Ед/л против  $123,5 \pm 49,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $32,7 \pm 5,7$  Ед/л и  $83,7 \pm 21,6$  Ед/л против  $15,3 \pm 3,2$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); глюкозы –  $5,0 \pm 0,6$  ммоль/л и  $5,4 \pm 0,7$  ммоль/л против  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 –  $1,9 \pm 0,7$  пг/мл и  $6,0 \pm 2,4$  пг/мл против  $1,0 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); инсулина –  $6,5 \pm 1,9$  мкЕд/мл и  $19,3 \pm 6,3$  мкЕд/мл против  $4,2 \pm 0,8$  мкЕд/мл ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $109,3 \pm 30,8$  Ед/л и  $240,1 \pm 55,1$  Ед/л против  $62,1 \pm 15,0$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-1,527 \pm 0,548)$  и  $(-0,932 \pm 0,318)$  против  $(-2,879 \pm 0,500)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Кроме того, во II группе по сравнению со здоровыми лицами были достоверно выше уровни моноцитов –  $0,6 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  против  $0,3 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ); СОЭ –  $14,5 \pm 7,0$  мм/ч против  $5,8 \pm 2,6$  мм/ч ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $2,8 \pm 1,1$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $6,0 \pm 2,1$  пг/мл против  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и индекс НОМА –  $8,8 \pm 3,2$  против  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При сравнении лабораторных тестов у больных СП I (без ИР) и II (с ИР) групп выявлялась достоверная разница в следующих показателях: ОТ –  $96,6 \pm 5,7$  см (I группа) против  $109,3 \pm 7,1$  см ( $p < 0,05$ ) (II группа); ИМТ –  $29,8 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup> против  $35,6 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ); моноциты –  $0,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  против  $0,6 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ); СОЭ –  $9,4 \pm 4,0$  мм/ч против  $14,5 \pm 5,0$  мм/ч ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $182,4 \pm 50,4$  Ед/л против  $279,8 \pm 72,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $32,7 \pm 5,7$  Ед/л против  $83,7 \pm 21,6$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $1,5 \pm 0,6$  ммоль/л против  $2,8 \pm 1,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $4,9 \pm 0,8$  пг/мл против  $7,0 \pm 2,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 –  $1,9 \pm 0,7$  пг/мл против  $6,0 \pm 2,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); инсулин –  $6,5 \pm 1,9$  мкЕд/мл против  $19,3 \pm 6,3$  мкЕд/мл ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $1,4 \pm 0,6$  против  $8,8 \pm 3,2$  ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $109,3 \pm 30,8$  Ед/л против  $240,1 \pm 55,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-1,527 \pm 0,548)$  против  $(-0,932 \pm 0,318)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При анализе корреляционных связей НОМА-IR с другими лабораторными показателями в целом у всех больных СП ( $n = 66$ ) была выявлена достоверная связь его с уровнем моноцитов –  $r = 0,46$  ( $p = 0,020$ ), ТГ –  $r = 0,49$  ( $p = 0,021$ ), ЦК-18 –  $r = 0,51$  ( $p = 0,016$ ), NAFLD FS –  $r = 0,66$  ( $p = 0,038$ ) (таблица 24). В то же



время НОМА-IR не коррелировал с уровнем глюкозы, свидетельствуя о том, что ИР у данных больных развивалась в большей степени за счёт гиперинсулинемии, нежели гипергликемии.

Таблица 24 – Коэффициенты корреляции НОМА-IR с лабораторными показателями при СП

Показатели	СП общ., n = 66	p	СП без ИР, n = 40	p	СП + ИР, n = 26	p
Моноциты	<b>0,46</b>	0,020	0,37	0,43	-0,20	0,71
ТГ	<b>0,49</b>	0,021	0,09	0,61	-0,39	0,43
ЦК-18	<b>0,51</b>	0,016	0,46	0,11	0,15	0,67
NAFLD FS	<b>0,66</b>	0,038	0,17	0,28	0,31	0,09
Глюкоза	0,13	0,45	0,07	0,61	0,21	0,43

Не было выявлено значимых связей НОМА-IR с лабораторными тестами отдельно в I и II группах.

Таким образом, ИР встречалась у 39,4 % больных СП. У данных пациентов по сравнению с пациентами СП без ИР были достоверно выше показатели абдоминального ожирения, внутрипечёночного холестаза, дислипидемии, иммунного воспаления, апоптоза и фиброза.

При анализе клинико-лабораторных данных у больных СГСА в зависимости от отсутствия ИР (I группа, СГСА без ИР, n = 71) и наличия ИР (II группа, СГСА + ИР, n = 84) были выявлены следующие особенности: возраст пациентов был одинаковым, но во II группе преобладали мужчины (85,7 %) (таблица 25).

Таблица 25 – Клинико-лабораторные данные у больных СГСА в зависимости от отсутствия и наличия инсулинорезистентности (M ± m)

Показатель	Контрольная группа	СГ без ИР	СГ+ИР
1	2	3	4
Количество, n (%)	43 (100)	71 (45,7)	84 (54,3)
Возраст	46,8 ± 10,3	47,4 ± 11,8	47,8 ± 10,4
Мужчины, чел. (%)	23 (53,5)	44 (62,0)	72 (85,7)
ОТ, см	83,7 ± 6,6	101,4 ± 5,2*	113,2 ± 5,3*,**

Окончание табл. 25

1	2	3	4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 ± 3,8	30,6 ± 2,3*	33,3 ± 1,6*,**
Лейкоциты, п x 10 <sup>9</sup> /л	5,8 ± 0,7	6,2 ± 1,5	6,0 ± 1,6
Лимфоциты, п x 10 <sup>9</sup> /л	1,7 ± 0,2	2,0 ± 0,16	2,2 ± 0,18*, **
Моноциты, п x 10 <sup>9</sup> /л	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2
Тромбоциты, п x 10 <sup>9</sup> /л	233,6 ± 20,3	241,2 ± 44,3	219,6 ± 37,2
СОЭ, мм/ч	5,8 ± 2,6	10,3 ± 4,3*	8,3 ± 3,4*
СРБ, мг/л	1,7 ± 0,4	3,5 ± 0,8*	3,6 ± 0,6*
АЛТ, Ед/л	16,4 ± 4,8	52,8 ± 12,3*	64,5 ± 21,1*
АСТ, Ед/л	18,3 ± 4,5	34,6 ± 5,6*	46,0 ± 6,2*, **
ЩФ, Ед/л	123,5 ± 49,4	225,5 ± 87,9*	211,4 ± 68,0*
ГГТП, Ед/л	21,0 ± 5,1	73,9 ± 23,1*	121,6 ± 44,8*, **
Общий белок, г/л	71,7 ± 5,1	72,6 ± 6,2	69,4 ± 32,4
Альбумин, г/л	45,2 ± 3,8	46,8 ± 4,8	44,5 ± 3,6
ОХ, ммоль/л	5,0 ± 1,0	6,2 ± 1,3*	6,1 ± 1,2*
ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 0,7	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,6*
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,9	4,2 ± 1,3*	3,7 ± 1,0*
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,5	2,5 ± 1,1*	2,4 ± 1,0*
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,6	5,2 ± 0,2	5,7 ± 0,2*, **
ПТИ, %	99,3 ± 2,7	93,7 ± 2,4	94,1 ± 3,1
ФНО-α, пг/мл	4,3 ± 1,3	7,6 ± 2,9*	6,8 ± 1,7*
ИЛ-6, пг/мл	1,0 ± 0,4	7,4 ± 3,2*	7,6 ± 3,4*
Инсулин, мкЕд/мл	5,2 ± 2,5	7,7 ± 2,5*	35,5 ± 12,3*,**
НОМА-IR	1,1 ± 0,6	1,7 ± 0,7	17,8 ± 5,8*, **
ЦК-18, Ед/л	62,1 ± 15,0	180,8 ± 62,7*	286,5 ± 57,6*, **
NAFLD FS	-2,879 ± 0,500	-1,544 ± 0,421*	-0,495 ± 0,168*, **

\* – p &lt; 0,05 по сравнению с контролем;

\*\* – p &lt; 0,05 по сравнению со стеатогепатитом без ИР.

В I группе умеренная натощаковая гипергликемия (от 6,1 до 7,0 ммоль/л) наблюдалась у 3,5 % больных, во II группе – у 42,1 % (рисунок 16).

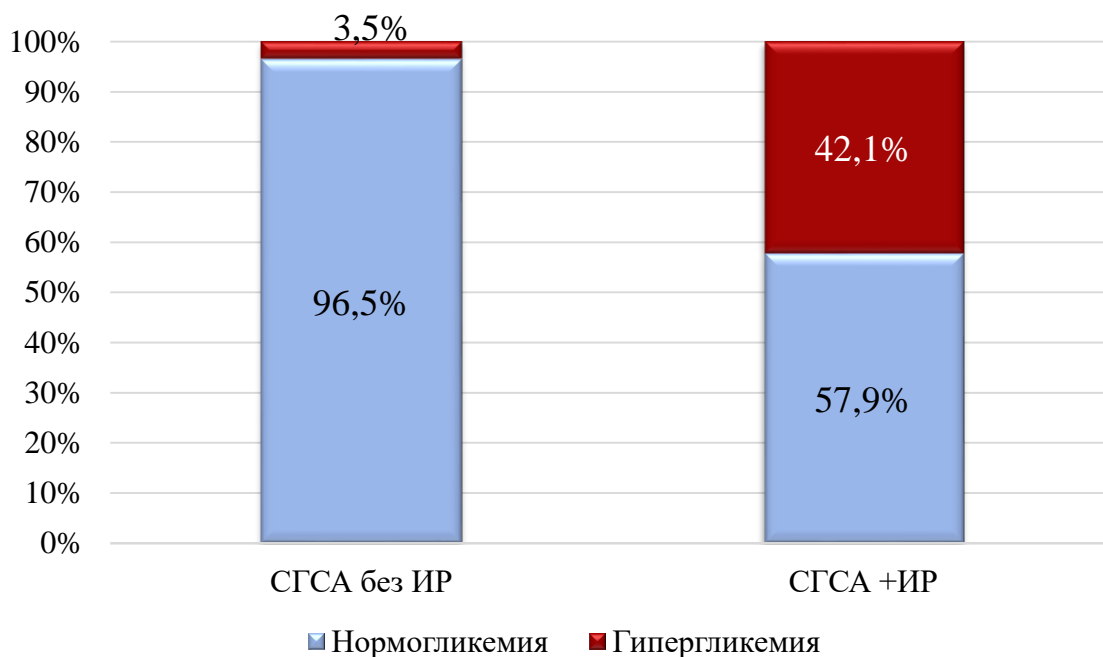


Рисунок 16 – Частота повышения уровня глюкозы у больных СГСА без ИР и с ИР

Антропометрические данные – ОТ и ИМТ – были достоверно выше в обеих группах СГСА по сравнению с группой контроля: ОТ –  $101,4 \pm 5,2$  см (I группа) и  $113,2 \pm 5,3$  см (II группа) против  $83,7 \pm 6,6$  см (группа контроля) ( $p < 0,05$ ), ИМТ –  $30,6 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup> против  $33,3 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup> против  $21,7 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) соответственно. Такая же закономерность отмечалась в отношении большинства лабораторных показателей, которые в I и II группе значимо отличались от таковых у здоровых лиц: СОЭ –  $10,3 \pm 4,3$  мм/ч (I группа) и  $8,3 \pm 3,4$  мм/ч (II группа) против  $5,8 \pm 2,6$  мм/ч ( $p < 0,05$ ); СРБ –  $3,5 \pm 0,8$  мг/л и  $3,6 \pm 0,6$  мг/л против  $1,7 \pm 0,4$  мг/л (группа контроля) ( $p < 0,05$ ); АЛТ –  $52,8 \pm 12,3$  Ед/л и  $64,5 \pm 21,1$  Ед/л против  $16,4 \pm 4,8$  ( $p < 0,05$ ); АСТ –  $34,6 \pm 5,6$  Ед/л и  $46,0 \pm 6,2$  Ед/л против  $18,3 \pm 4,5$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $225,5 \pm 87,9$  Ед/л и  $211,4 \pm 68,0$  Ед/л против  $123,5 \pm 49,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $73,9 \pm 23,1$  Ед/л и  $121,6 \pm 44,8$  Ед/л против  $21,0 \pm 5,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); лейкоциты –  $6,2 \pm 1,3$  ммоль/л и  $6,1 \pm 1,2$  ммоль/л против  $5,0 \pm 1,0$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ЛПНП –  $4,2 \pm 1,3$  ммоль/л и  $3,7 \pm 1,0$  ммоль/л против  $2,7 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ТГ –  $2,5 \pm 1,1$  ммоль/л и  $2,4 \pm 1,0$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); ФНО- $\alpha$  –  $7,6 \pm 2,9$  пг/мл и  $6,8 \pm 1,7$  пг/мл против  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 –  $7,4 \pm 3,2$  пг/мл и  $7,6 \pm 3,4$  пг/мл против  $1,0 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ );

инсулин –  $7,7 \pm 2,5$  мкЕд/мл и  $35,5 \pm 15,3$  мкЕд/мл против  $5,2 \pm 2,5$  мкЕд/мл ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $180,8 \pm 62,7$  Ед/л и  $286,5 \pm 57,6$  Ед/л против  $62,1 \pm 15,0$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-1,544 \pm 0,421)$  и  $(-0,495 \pm 0,168)$  против  $(-2,879 \pm 0,500)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Кроме того, во II группе по сравнению со здоровыми лицами были достоверно ниже уровень ЛПВП –  $1,3 \pm 0,6$  ммоль/л против  $1,8 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); выше число лимфоцитов –  $2,2 \pm 0,18 \times 10^9$ /л против  $1,7 \pm 0,2 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ); уровни глюкозы –  $5,7 \pm 0,2$  ммоль/л против  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и НОМА-IR –  $17,8 \pm 5,8$  против  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При сравнении лабораторных тестов у больных СГСА I и II групп выявлялась достоверная разница в следующих показателях: ОТ –  $101,4 \pm 5,2$  см (I группа) против  $113,2 \pm 5,3$  см ( $p < 0,05$ ) (II группа); ИМТ –  $30,6 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup> против  $33,3 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ); число лимфоцитов –  $2,0 \pm 0,16 \times 10^9$ /л против  $2,2 \pm 0,18 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ); АСТ –  $34,6 \pm 5,6$  Ед/л против  $46,0 \pm 6,2$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); ГГТП –  $73,9 \pm 23,1$  Ед/л против  $121,6 \pm 44,8$  Ед/л ( $p < 0,05$ ); глюкоза –  $5,2 \pm 0,5$  ммоль/л против  $5,7 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); инсулин –  $7,7 \pm 2,5$  мкЕд/мл против  $35,5 \pm 15,3$  мкЕд/мл ( $p < 0,05$ ); НОМА-IR –  $1,7 \pm 0,7$  против  $17,8 \pm 5,8$  ( $p < 0,05$ ); ЦК-18 –  $180,8 \pm 62,7$  Ед/л против  $286,5 \pm 57,6$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) и NAFLD FS –  $(-1,544 \pm 0,421)$  против  $(-0,495 \pm 0,168)$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При анализе корреляционных связей НОМА-IR с другими лабораторными показателями в целом у всех больных СГСА ( $n = 155$ ) была выявлена достоверная положительная коррелятивная связь индекса ИР с уровнями АСТ –  $r = 0,26$  ( $p = 0,032$ ), ЦК-18 –  $r = 0,28$  ( $p = 0,021$ ), NAFLD FS –  $r = 0,48$  ( $p = 0,043$ ) и глюкозы –  $r = 0,32$  ( $p = 0,009$ ) (таблица 26).

Таблица 26 – Коэффициенты корреляции НОМА-IR с лабораторными показателями при СГСА

Показатели	СГ общ., n = 155	p	СГ без ИР, n = 71	p	СГ + ИР, n = 84	p
1	2	3	4	5	6	7

Окончание табл. 26

1	2	3	4	5	6	7
Лимфоциты	0,17	0,83	0,11	0,49	<b>0,44</b>	0,009
АСТ	<b>0,26</b>	0,032	-0,08	0,74	0,13	0,56
ЦК-18	<b>0,28</b>	0,021	0,22	0,63	0,27	0,48
NAFLD FS	<b>0,48</b>	0,043	-0,16	0,47	0,11	0,31
Глюкоза	<b>0,32</b>	0,009	0,03	0,85	0,14	0,45

При оценке корреляций НОМА-IR с лабораторными тестами отдельно в I и II группах была обнаружена позитивная достоверная связь его с уровнем лимфоцитов только во II группе –  $r = 0,44$  ( $p = 0,009$ ).

Таким образом, у больных СГСА с наличием ИР были более выражены признаки абдоминального ожирения, внутripечёночного холестаза, апоптоза гепатоцитов и фиброза печени.

**Обсуждение результатов.** Выявлены высокая частота встречаемости ИР у недиабетических пациентов с ранними формами НАЖБП: у 39,4 % больных СП и у 54,3 % больных СГСА – и выраженное влияние ИР на клиническое течение данных заболеваний. Это согласуется с литературными данными о доминирующей роли ИР в сложном и многогранном патофизиологическом процессе развития НАЖБП [190, 195, 266]. В отличие от НОМА-IR уровень натощаковой гликемии был практически нормальным у больных СП с ИР и увеличивался менее, чем у половины (42,1 %) больных СГСА с данным синдромом. Кроме того, уровень натощаковой гликемии достоверно не отличался у больных СП с ИР и без таковой, в то время как уровень инсулина был достоверно выше в группах с ИР как при СП, так и при СГСА (см. таблицы 13 и 15). Данные факты доказывают целесообразность определения НОМА-IR у больных НАЖБП без признаков СД2 для раннего выявления нарушения углеводного обмена.

При стеатозе печени ИР оказывала негативное влияние на показатели печёчно-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 АСТ по сравнению со здоровыми лицами. На стадии СГСА ИР более значимо влияла на печёночно-клеточное повреждение путём некроза, о чём свидетельствовала умеренная, но достоверная связь индекса ИР с АСТ. Многие авторы находят параллелизм между ИР и уровнем АЛТ при НАЖБП, и АЛТ предлагается использовать в качестве маркера ИР и предиктора развития СД2 типа [140, 259, 260]. В то же время АСТ в большей степени, чем АЛТ, связана с дисфункцией и нарушением структуры митохондрий, которые в первую очередь страдают при окислении избыточного количества жирных кислот, поступающих в печень из висцеральной жировой ткани, и, по данным некоторых авторов, она более тесно коррелирует со стеатозом, чем АЛТ [64].

При СГСА уровень и АЛТ, и АСТ превышал в 2-3 раза таковой у здоровых лиц, причем у больных с наличием ИР отмечалась тенденция к их росту по сравнению с пациентами без ИР, но разница была недостоверной. Более выраженной при СП и СГСА была гибель печёночных клеток посредством апоптоза, о чём свидетельствовал 2–4-кратный подъем по сравнению с нормой уровня ЦК-18. При СП у больных II группы с ИР отмечался достоверный рост ЦК-18 не только по сравнению со здоровыми лицами, но и по сравнению с пациентами СП I группы без ИР. Сведения в литературе о связи маркеров инсулинорезистентности с маркерами апоптоза гепатоцитов при НАЖБП немногочисленны, но авторы убедительно подтверждают существование параллелизма между уровнем ЦК-18 и НОМА-IR [43, 91, 232] и предлагают использовать данные показатели в качестве неинвазивного способа дифференциальной диагностики между стеатозом и стеатогепатитом [43]. Kitade M. et al. (2009) [91] находят параллелизм между НОМА, ЦК-18 и неоангиогенезом при НАСГ, что является признаком угрозы развития портальной гипертензии и цирроза печени.

При СГСА, как и при СП, нами отмечался достоверный рост ЦК-18 по сравнению со здоровыми лицами, причем у больных СГСА с наличием ИР концентрация данного белка значительно превышала таковую у больных СГСА без ИР. То есть по мере прогрессирования НАЖБП от стеатоза печени к стеатогепатиту.

титу параллельно с ростом ИР усиливалось паренхиматозное повреждение органа преимущественно за счет апоптоза гепатоцитов и в меньшей степени – за счет некроза печёночных клеток.

Наличие ИР при СП и СГСА ассоциировалось с высоким уровнем показателей внутрипеченочного холестаза – ГГТП и ЩФ. Роль ГГТП в качестве маркера ИР и метаболического синдрома подтверждают многочисленные исследования [132, 148, 165]. Подъем ЩФ и ГГТП при НАЖБП связан с увеличением проницаемости мембран гепатоцитов под действием свободных радикалов, образующихся в результате окислительного стресса, и освобождением ферментов в кровь. В свою очередь, наличие холестаза усугубляет стеатоз вследствие нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот и снижения уровня фактора роста фибробластов-19 – главного регулятора желчнокислотного и липидного метаболизма в гепатоцитах [250].

ИР влияла на формирование атерогенного липидного профиля у больных СП: достоверно возрастал уровень ТГ у больных II группы по сравнению со здоровыми лицами и 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 инсулинорезистентность [41]. Среди наблюдаемых больных СГСА наличие инсулинорезистентности 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 стеатозу печени, а не стеатогепатиту [142]. При СГСА с ИР отмечалась тенденция к снижению уровня ЛПНП по сравнению с таковым при СГСА без ИР. Возможно, это было связано с начавшимся снижением синтеза апоВ-липопротеинов, о чем свидетельствуют некоторые исследования [236].

Уровень ключевых провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) достоверно увеличивался при СП и СГСА по сравнению со здоровыми лицами, а ИЛ-6 возрастал еще больше при развитии у пациентов инсулинорезистентности. Наши данные подтверждали результаты исследования других авторов о роли этих цитокинов в развитии ИР при НАЖБП [67, 190, 266]. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 активируют протеиновые киназы, вызывающие сериновое фосфорилирование инсулинрецепторного субстратного белка-1, тем самым нарушая нормальное функционирование инсулинового каскада, поэтому хронический провоспалительный статус, сопровождающий все формы НАЖБП, ассоциируется с развитием инсулинорезистентности.

Индекс фиброза (NAFLD FS) достоверно увеличивался при СП и СГСА по сравнению со здоровыми лицами и прямо зависел от появления признаков ИР. У пациентов СП с наличием ИР NAFLD FS значительно превышал таковой у больных без ИР, такая же закономерность отмечалась и при СГСА. Нами выявлялась позитивная корреляционная связь между НОМА-ИР и NAFLD FS при СГСА. Фиброз относят к независимым предикторным факторам прогрессирующего течения НАЖБП [102]. Многие авторы, как и мы, 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 [188].

Инсулинорезистентность у пациентов с НАЖБП с большей частотой выявлялась при стеатогепатите (54,3 %), чем при стеатозе печени (39,4 %) ( $p > 0,05$ ). При стеатозе печени инсулинорезистентность ассоциировалась с достоверным ухудшением показателей печёчно-клеточного повреждения, внутрипеченочного холестаза, атерогенной дислипидемии и фиброза. При стеатогепатите инсулинорезистентность сочеталась с достоверным ростом показателей апоптоза гепатоцитов, цитокинового провоспалительного статуса и фиброза. Инсулинорезистентность вызывала прогрессирующее течение НАЖБП, способствуя



трансформации стеатоза печени в стеатогепатит и стеатогепатита в фиброз и цирроз печени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа посвящена усовершенствованию методов диагностики и изучению особенностей клинического течения ранних форм НАЖБП – стеатоза печени и стеатогепатита слабой активности – для своевременного их распознавания и профилактики эволюции в фиброз, цирроз печени и ГЦК. Стеатоз печени традиционно относят к доброкачественному заболеванию, которое не обладает риском прогрессирования в фиброз и ЦП, а в связи с отсутствием при нем явных признаков некротически-воспалительного синдрома практическими врачами нередко данная форма НАЖБП вообще не диагностируется. СГ слабой активности характеризуется минимальным цитолитическим синдромом с подъемом уровня aminотрансфераз не более 2–2,5 норм, что также считается «допустимым» и не требующим активной терапевтической тактики, за исключением изменения образа жизни, то и данная форма НАЖБП также остается без должного внимания со стороны практических врачей. В то же время исследования, выполненные с использованием парных биопсий, четко продемонстрировали высокую вероятность (от 20 до 40 %) через достаточно короткий срок (3–6 лет) прогрессии СП в СГ и/или фиброз, а СГ в цирроз печени (15%) и даже ГЦК (7 %) [11, 66, 98, 189, 242]. Это свидетельствует о необходимости поиска неинвазивных объективных маркеров структурного и функционального повреждения печени при ранних формах НАЖБП – стеатозе печени и СГСА.

Нами изучался маркер апоптоза гепатоцитов (цитокератин-18) при ранних формах НАЖБП и впервые выявлен повышенный уровень данного протеина у большинства (76,4 %) больных СП –  $154,8 \pm 41,7$  Ед/л по сравнению со здоровыми лицами –  $62,1 \pm 15,0$  Ед/л ( $p < 0,05$ ), что подтвердило патогенетическую роль апоптоза в прогрессировании данной формы НАЖБП. Фрагменты ЦК-18 являются продуктами распада промежуточных микрофиламентов во время апоптоза клеток. В отличие от некроза, традиционным маркером которого является гипер-аминотрансфераземия, в общеклинической практике индикаторы клеточного апоптоза не используются, поэтому роль данного вида клеточной гибели остается

неоценённой. Активность АЛТ при СП не превышала референтных значений, составив  $16,4 \pm 5,8$  Ед/л, что свидетельствовало об отсутствии некроза печёночных клеток, а в 2,5 раза повышенный уровень ЦК-18 подтверждал начавшийся процесс гибели клеток посредством апоптоза.

В иностранной литературе широко обсуждается диагностическая роль ЦК-18 только при СГ, но не при СП. Авторы выявляют связь ЦК-18 с гистологическими показателями воспаления и фиброза при СГ [63, 86, 90] и предлагают использовать данный показатель для дифференциальной диагностики СГ и СП [53, 96].

Уровень ЦК-18 при СП прямо коррелировал с концентрацией в крови холестерина ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,022$ ) и ЛПНП ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,035$ ). Из литературы известно проапоптотическое действие свободного холестерина, свободных жирных кислот и керамидов, в избытке накапливающихся в клетках при НАЖБП [49]. Хотя принято считать, что апоптоз не сопровождается воспалением в отличие от некроза, но нами выявлена достоверная позитивная связь между уровнем ЦК-18 и показателями воспаления – СОЭ ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,015$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,016$ ). О том, что апоптоз может сопровождаться воспалением, имеются указания в литературе [55]. При апоптозе происходит структурное преобразование мембран клеток с формированием DAMP-белков (damage-associated molecular pattern), которые распознаются Toll-рецепторами клеток врожденного иммунитета, запускающими стерильное воспаление в печени. Кроме того, купферовские клетки во время фагоцитоза апоптотических телец активируются, выделяя цитокины и хемокины, привлекающие в печень иммунциты, а также фактор роста фибробластов-бета, который вызывает пролиферацию звёздчатых клеток и трансформацию их в миофибробласты [56, 57, 254]. При данной форме гибели клетки внутриклеточные ферменты – АЛТ и АСТ – не попадают в кровь и печёночное повреждение остаётся неverified, хотя потеря паренхиматозной ткани печени продолжается, как и слабовыраженное воспаление.

Также нами впервые выявлена связь апоптоза с фиброзом у больных СП (корреляция между ЦК-18 и NAFLD FS –  $r = 0,86$ ,  $p = 0,001$ ), что подтверждало стимулирующее действие апоптозных телец на купферовские и стеллатные клетки печени.

Выявленная нами прямая корреляционная связь ЦК-18 с ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,016$ ) подтверждала роль внешнего, рецептор-опосредованного, пути апоптоза гепатоцитов, при котором ФНО- $\alpha$  взаимодействует с death-рецепторами, активируя каскад эффекторных каспаз, разрушающих белки цитоплазмы и ядра клетки.

У пациентов СП с увеличенным уровнем маркера апоптоза гепатоцитов отмечался более значимый внутрипечёночный холестаза, что подтверждало проапоптотическое действие токсичных желчных кислот на гепатоциты и негативное влияние апоптоза на билиарную секрецию. Факт отрицательного действия желчных кислот на выживаемость гепатоцитов упоминают и другие авторы, но в основном это касается аутоиммунных и лекарственных поражений печени, экспериментального стеатоза у мышей [240], или СГ [190], или продвинутой формы НАЖБП с фиброзом и циррозом [37, 113, 159]. Нет информации о взаимовлиянии холестаза и апоптоза при самой ранней форме НАЖБП – СП у людей. Параллельный рост ЦК-18 и показателей холестаза (ЩФ, ГГТП) при СП выявлен нами впервые.

Впервые нами при СП обнаружена прямая связь апоптоза гепатоцитов с фиброзом печени (корреляция между ЦК-18 и NAFLD FS –  $r = 0,86$ ,  $p = 0,001$ ).

При СГСА частота увеличения ЦК-18 достигла 83,8 %, а уровень составил  $268,4 \pm 82,1$  Ед/л, в 4,3 раза превышая референтный показатель у здоровых доноров и в 1,7 раза – у пациентов СП. Другие исследователи также находят более высокий уровень ЦК-18 при СГ, чем при СП, и предлагают использовать его в дифференциальной диагностике между здоровыми лицами и больными СГ, но не обнаруживают различия в интенсивности апоптоза гепатоцитов у пациентов СП и у здоровых доноров [59, 94, 231, 244].

Уровень ЦК-18 при СГСА достоверно позитивно коррелировал с активностью аминотрансфераз (с АЛТ  $r = 0,26$ ,  $p = 0,007$ , и с АСТ  $r = 0,32$ ,  $p = 0,006$ ), числом лимфоцитов в крови ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,017$ ), НОМА-IR ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,017$ ) и обратно коррелировал с числом тромбоцитов ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,001$ ). СГСА отличается от СП на морфологическом уровне наличием воспалительной лимфомакрофагальной инфильтрации, а на лабораторном уровне – подъемом аминотрансфераз. У большинства пациентов выполнить гистологическое исследование печени невозможно, поэтому клиницисты ориентируются на активность аминотрансфераз, но уровень их редко превышает 1,5–2,5 нормы, как продемонстрировали и наши исследования. Такой незначительный цитолитический синдром скрывает истинное паренхиматозное повреждение печени, так как в большей степени при СГ происходит гибель печёночных клеток путем апоптоза. Это подтверждается более чем 4-кратным подъемом концентрации ЦК-18 у обследованных больных СГСА. Данный факт имеет большое диагностическое и практическое значение, так как позволяет врачу объективно оценить степень гибели гепатоцитов при отсутствии или незначительном изменении других признаков дисфункции гепатоцитов или нарушения их структуры.

Прямая корреляция ЦК-18 с числом лимфоцитов свидетельствовала о наличии системной иммунной воспалительной реакции в ответ на апоптоз гепатоцитов.

Динамика маркеров некроза и апоптоза гепатоцитов при СГСА была однонаправленной – существовала хотя и слабая, но прямая и достоверная связь между ЦК-18 и аминотрансферазами. В отличие от СП степень паренхиматозного повреждения при СГСА была значительнее, о чем свидетельствовал подъем аминотрансфераз и более чем 4-кратное увеличение уровня ЦК-18.

При СГСА нами выявлена прямая связь между выраженностью апоптоза и НОМА-IR ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,04$ ). С одной стороны, апоптоз гепатоцитов инициирует ИР за счет активации купферовских клеток, усиленного синтеза ими провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), которые нарушают работу инсулинового

сигнального каскада [186, 224, 262]. С другой стороны, инсулинорезистентность способствует липогенезу, накоплению липотоксичных соединений в клетке, ответственных за апоптоз [163, 181]. Кроме того, инсулинорезистентность вызывает энергетический дефицит в клетке, образование свободных радикалов, повышение проницаемости митохондриальных мембран [243], активацию стрессовых киназ [181]. Данные процессы также приводили к апоптозу гепатоцитов. О связи апоптоза и ИР при НАЖБП сообщают единичные исследователи [54]. Нами доказана прямая связь между интенсивностью гепатоцитарного апоптоза и инсулинорезистентностью при СГСА.

Обнаруженные нами достоверная позитивная связь между уровнем ЦК-18 и NAFLD FS ( $r = 0,86$ ,  $p = 0,001$ ) и негативная связь между ЦК-18 и числом тромбоцитов ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,001$ ) при СГСА косвенно свидетельствовали о начале формирования синдрома портальной гипертензии. Факт индуцирующего влияния апоптоза на фиброгенез в печени при НАЖБП описан исследователями [57, 98]. Апоптоз гепатоцитов активирует звёздчатые клетки, которые, трансформируясь в миофибробласты, синтезируют соединительнотканые протеины. Происходит коллагенизация синусоидов, уменьшается их фенестрация и эластичность, ухудшается синусоидальная перфузия [203]. В результате увеличивается внутрипечёночное сосудистое сопротивление, повышается давление в воротной и селезеночной венах, инициируя начальные проявления гиперспленизма в виде тенденции к тромбоцитопении. Возможность развития при НАЖБП портальной гипертензии до формирования цирроза дискутируется в литературе [141, 203].

Таким образом, диагностическая значимость апоптоза печёночных клеток при НАЖБП заключается в том, что уровень его превышает норму уже при СП, прогрессивно нарастая при СГ. ЦК-18, являясь общепризнанным маркером апоптоза эпителиальных клеток, может использоваться для распознавания гепатоцитарного апоптоза. Апоптоз печёночных клеток был тесно связан с воспалением, дислипидемией, внутрипечёночным холестазом, фиброзом при СП, а при СГСА в дополнение к предыдущим процессам – с инсулинорезистентно-

стью и начальными проявлениями портальной гипертензии. Апоптоз гепатоцитов является одним из ведущих механизмов прогрессирования не только стеатогепатита, но и стеатоза печени. Выявление апоптоза при СП и СГСА имеет важное клиническое значение прежде всего для объективной диагностики паренхиматозного повреждения, особенно при СП при нормальном уровне аминотрансфераз, для прогнозирования развития воспаления, холестаза, инсулинорезистентности, фиброза, обоснования немедикаментозного (коррекция образа жизни и диеты) и медикаментозного (ингибиторы каспаз, мембранопротекторы, антиоксиданты) лечения, для мониторинга эффективности терапии, для профилактики прогрессирования СП и СГСА в фиброз и цирроз печени.

Большую роль в диагностике и особенностях клинического течения СП и СГСА играет оценка выраженности воспалительного синдрома, маркерами которого могут являться провоспалительные цитокины [151, 262]. Нами определялись уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в крови обследуемых пациентов, так как этим пептидам принадлежит ключевая роль в прогрессировании НАЖБП и в развитии инсулинорезистентности [35, 222].

Нами впервые выявлены повышенные уровни данных провоспалительных цитокинов при стеатозе печени. Согласно литературным данным, СП является самой доброкачественной формой НАЖБП, так как при нем отсутствуют гистологические и лабораторные признаки воспаления [67, 177, 191]. Наличие воспалительной клеточной инфильтрации во 2-й и 3-й зонах ацинуса и рост концентрации воспалительных белков, в том числе провоспалительных цитокинов, исследователи находят только при стеатогепатите, но не при стеатозе печени [201, 245, 273]. Нами обнаружено достоверное увеличение уровня ФНО- $\alpha$  по сравнению со здоровыми лицами у 74,6 % больных СП, достоверно чаще, чем повышение других традиционных маркеров воспаления: СРБ – у 38,9 % ( $p < 0,05$ ), лейкоцитов – у 36,7 % ( $p < 0,05$ ) и СОЭ – у 15,2 % ( $p < 0,05$ ) пациентов. Уровень ФНО- $\alpha$  тесно коррелировал с уровнем ЦК-18 ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,008$ ), НОМА-IR ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,003$ ), количеством периферических лейкоцитов ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,002$ ) и

обратно коррелировал с уровнем альбумина ( $r = -0,72$ ,  $p = 0,04$ ) и ЛПВП ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,04$ ). ФНО- $\alpha$  является лигандом для death-рецепторов гепатоцитов, реализующих апоптоз, поэтому закономерно, что ФНО- $\alpha$  и ЦК-18 претерпевали параллельную динамику. ФНО- $\alpha$  является провоспалительным цитокином, стимулирующим лейкопоэз и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, поэтому он прямо коррелировал с числом лейкоцитов. ФНО- $\alpha$  относится к ключевым цитокинам, нарушающим функцию инсулиновых рецепторов и ответственным за развитие инсулинорезистентности, что подтверждалось прямой связью между ФНО- $\alpha$  и НОМА-IR.

Хотя средние уровни ЛПВП и альбумина при СГСА были в пределах референтных значений, но их обратная связь с ФНО- $\alpha$  свидетельствовала об ухудшении белковосинтетической функции гепатоцитов при СГСА при нарастании воспалительного процесса. Это могло быть обусловлено реакцией несвернутых белков, возникающей при эндоплазматическом стрессе [158]. Нарушенный синтез ЛПВП ухудшал транспорт липидов из печёночной клетки – это отмечалось у больных СГСА с высоким уровнем ФНО- $\alpha$ , где была тесная связь его с уровнем холестерина ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,05$ ). Данный факт негативного влияния ФНО- $\alpha$  на синтез протеинов при СП нами был выявлен впервые. Мы нашли единственную работу, в которой авторы выявили снижение уровня альбумина у пациентов НАЖБП, но у них была тяжёлая патология почек, требующая гемодиализа [216]. Обнаруживалась позитивная тесная связь ФНО- $\alpha$  с индексом фиброза в группе больных с повышенным ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,84$ ,  $p = 0,035$ ), что свидетельствовало о влиянии данного цитокина на процессы фиброгенеза при СП. Начинающийся фиброз, по мнению ряда авторов, может выявляться и прогрессировать с течением времени при стеатозе печени [115, 123].

При СГСА уровень ФНО- $\alpha$  коррелировал практически с теми же показателями, что и при СП: при увеличении ФНО- $\alpha$  параллельно возрастал уровень маркеров воспаления, апоптоза, содержание ЛПНП, ТГ и снижалось содержание протромбина. Как при СП, так и при СГСА появлялся достоверный рост НОМА-



IR с увеличением ФНО- $\alpha$ . Наши данные совпадали с результатами многих других исследователей, которые выявили негативное влияние ФНО- $\alpha$  на работу инсулиновых рецепторов, способствующее развитию инсулинорезистентности при СГ [41, 245, 262].

Нами впервые выявлен достоверный рост ИЛ-6 у 47,8 % больных СП по сравнению со здоровыми лицами. ИЛ-6 продемонстрировал свою провоспалительную и лейкоцитостимулирующую функцию тесной связью с уровнем СОЭ ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,04$ ), лейкоцитов ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,044$ ) и лимфоцитов ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,013$ ). С ростом ИЛ-6 у больных СП достоверно возрастал индекс фиброза, уровень АСТ, ТГ и, напротив, снижался уровень ЛПВП и тромбоцитов. Параллельная динамика ИЛ-6 и фиброза, обратная динамика ИЛ-6 и числа тромбоцитов подтверждали вероятное стимулирующее влияние ИЛ-6 на звёздчатые клетки. О роли ИЛ-6 в развитии фиброза в печени пишут и другие исследователи, но касается это СГ [98, 130]. Выявленная тесная позитивная связь ИЛ-6 с содержанием ТГ ( $r = 0,73$ ,  $p = 0,016$ ) и негативная – с ЛПВП ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,04$ ) свидетельствовала о влиянии ИЛ-6 на прогрессирование дислипидемии при СП.

При СГСА увеличение ИЛ-6 обнаруживалось у половины (50,9 %) пациентов. Он, как и при СП, ассоциировался с маркерами воспаления (числом лейкоцитов, лимфоцитов, уровнем СРБ), некроза гепатоцитов (АСТ), гипоальбуминемией, интенсивностью фиброза, и появлялась новая в отличие от стеатоза ассоциация с маркером холестаза (ГГТП). То есть провоспалительное, иммуностимулирующее и повреждающее гепатоциты действие ИЛ-6 реализовывалось в механизмах прогрессирования СГСА.

Таким образом, нами впервые выявлены признаки низкоуровневого хронического воспаления при СП в виде достоверного роста концентрации провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Данные пептиды продемонстрировали большую чувствительность в качестве маркеров воспаления при СП и СГСА, чем традиционные показатели воспаления, особенно это касалось ФНО- $\alpha$ .

Оба цитокина стимулировали лейкопоэз, фиброгенез, инициировали печёночно-клеточное повреждение: ФНО- $\alpha$  в большей степени посредством апоптоза гепатоцитов, а ИЛ-6 – посредством некроза. Кроме того, ФНО- $\alpha$  вызывал формирование инсулинорезистентности у больных СП и СГСА. Нами не получены доказательства влияния ИЛ-6 на инсулинорезистентность, и этот факт расходится с результатами других исследователей, которые обнаруживали подобную связь [257, 273].

Нами впервые выявлен синдром ВПХ почти у половины больных (47,9 %) при самой ранней форме НАЖБП – СП – и доказано его патогенетическое влияние на прогрессирование печеночно-клеточного повреждения, воспаления, фиброза и формирование инсулинорезистентности. Это подтверждалось тем, что у больных СП с ВПХ достоверно хуже были все показатели структурно-функционального состояния гепатоцитов: выше маркеры печёночного повреждения (аминотрансферазы, ЦК-18), маркеры воспаления (СРБ, ИЛ-6), дислипидемии (ТГ), инсулинорезистентности (гликемия, НОМА-IR), фиброза (NAFLD FS), ниже показатели белковосинтетической функции гепатоцитов (протромбин). Отмечалась тесная позитивная связь уровня ЩФ с уровнем ТГ ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,0033$ ), НОМА-IR ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,04$ ), NAFLD FS ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,04$ ) и обратная связь с ЛПВП ( $r = -0,57$ ,  $p = 0,0026$ ).

Внутрипечёночный холестаза (ВПХ) описан преимущественно при аутоиммунных и лекарственных поражениях печени, в меньшей степени он исследован при НАЖБП. Авторы находят признаки холестаза в основном при СГ с разной частотой – от 2,5 до 63 % [6, 9, 27], и нет информации о частоте ВПХ при СП и клинических данных о его влиянии на течение СП.

При стеатогепатите слабой активности ВПХ выявлялся с незначительно большей частотой (57,2 %), чем при СП (47,9 %) и так же, как при СП, вызывал достоверный и более значимый, чем при СП, рост аминотрансфераз, ЦК-18, ТГ, маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), НОМА-IR и NAFLD FS по сравнению с данными показателями у пациентов СГСА без ВПХ. Данные закономерности

выявлялись и другими исследователями при СГ, но не при СП [48, 63, 99, 105, 108].

Диагностическая роль инсулинорезистентности и влияние ее на течение ранних форм НАЖБП исследовались нами у пациентов, не страдающих сахарным диабетом 2 типа, с той целью, чтобы выявлять нарушение углеводного обмена на ранней (додиабетической) стадии для профилактики развития СД2.

Впервые нами обнаружена высокая частота (39,4 %) увеличения НОМА-IR у больных СП с нормогликемией. НОМА-IR позитивно коррелировал с уровнем ТГ ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,021$ ), моноцитов ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,02$ ), ЦК-18 ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,016$ ) и NAFLD FS ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,038$ ). Гиперинсулинемия стимулирует стеролрегуляторный протеин и липогенез в печени, а избыток липотоксичных промежуточных продуктов, в частности диацилглицерола, нарушает функцию инсулиновых рецепторов, усугубляя инсулинорезистентность [89, 182]. Это определяло взаимосвязь НОМА-IR с триглицеридемией. Как показали многие исследования, инсулинорезистентность активирует воспаление и фиброгенез [182], с этим была связана его прямая связь с уровнем моноцитов и индексом фиброза. Апоптоз клеток активирует фагоцитарную функцию макрофагов (клеток Купфера), синтез ими провоспалительных цитокинов, которые нарушая работу инсулинового рецептора, способствуют развитию гиперинсулинемии [136].

На стадии СГСА ИР более значимо влияла на печёночно-клеточное повреждение, о чём свидетельствовала умеренная, но достоверная связь индекса ИР с АСТ ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,032$ ) и с ЦК-18 ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,021$ ). Многие авторы находят параллелизм между ИР и уровнем АЛТ при НАЖБП [140, 259, 260]. В то же время АСТ в большей степени, чем АЛТ, связана с дисфункцией и нарушением структуры митохондрий, которые в первую очередь страдают при окислении избыточного количества жирных кислот, поступающих в печень из висцеральной жировой ткани, и, по данным некоторых авторов, она более тесно коррелирует со стеатозом, чем АЛТ [64]. ИР активирует апоптоз печёночных клеток за счет стимуляции липогенеза и увеличения в них содержания липотоксичных соединений.

Единичные исследования также находят параллелизм между ИР и апоптозом [54, 232], однако нет данных по каждой из форм НАЖБП в отдельности. ИР, гиперинсулинемия и развивающаяся на этом фоне липотоксичность инициируют развитие фиброза [176]. Нами была выявлена тесная связь ИР с индексом фиброза, как у больных СП ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,038$ ) так и при СГСА ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,043$ ), что согласовывалось с исследованием Kitade M. et al. (2009) [91], в то же время некоторые авторы не выявляли связи ИР с фиброзом при НАЖБП [1, 17].

Наличие ИР при СП и СГСА ассоциировалось с высоким уровнем показателей внутрипечёночного холестаза – ГГТП и ЩФ. Роль ГГТП в качестве маркера ИР и метаболического синдрома подтверждают многочисленные исследования [132, 148, 165]. Подъем ЩФ и ГГТП при НАЖБП связан с увеличением проницаемости мембран гепатоцитов под действием свободных радикалов, образующихся в результате окислительного стресса, и освобождением ферментов в кровь. В свою очередь, наличие холестаза усугубляет стеатоз вследствие нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот и снижения уровня фактора роста фибробластов-19 – главного регулятора желчнокислотного и липидного метаболизма в гепатоцитах [250].

Уровень ключевых провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) достоверно увеличивался при СП и СГСА по сравнению со здоровыми лицами. Наши данные подтверждали результаты исследования других авторов о роли этих цитокинов в развитии ИР при НАЖБП [67, 190, 266]. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 активируют протеиновые киназы, вызывающие сериновое фосфорилирование инсулинрецепторного субстратного белка-1, тем самым нарушая нормальное функционирование инсулинового каскада, поэтому хронический провоспалительный статус, сопровождающий все формы НАЖБП, ассоциируется с развитием инсулинорезистентности.

Кроме того, при нарастании ИР у больных как СП, так и СГСА, усиливался апоптоз гепатоцитов, о чём говорят тесные связи НОМА-ИР с ЦК-18 как при СП ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,016$ ), так и при СГСА ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,021$ ). Известно, что при ИР раз-

вивается энергетический дефицит клетки, митохондриальная дисфункция, накопление продуктов промежуточного окисления СЖК и перекисного окисления липидов, что может приводить к развитию апоптоза [43, 182, 232, 243]. Однако взаимосвязи ИР и апоптоза при НАЖБП остаются мало изученными: единичные исследования, демонстрирующие связь апоптоза и ИР при НАЖБП [54, 91, 232], не проводилось исследования зависимости апоптоза гепатоцитов и ИР при ранних формах НАЖБП. Лишь Kitade M. et al. (2009) [91] находят параллелизм между НОМА-IR, ЦК-18 и неоангиогенезом при НАСГ, что является признаком угрозы развития портальной гипертензии и цирроза печени.

Нами была выявлена тесная связь ИР с индексом фиброза как при СП ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,038$ ), так и у больных СГСА ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,043$ ). При ожирении в жировой ткани увеличивается число активированных макрофагов, которые синтезируют провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), а также угнетается синтез защитного адипонектина. Всё это приводит к развитию системного воспаления, которое, в свою очередь, ведёт к нарушению инсулинового сигнального пути, с одной стороны, и развитию фиброза – с другой [186]. Фиброз относят к независимым предикторным факторам прогрессирующего течения НАЖБП [102]. Многие авторы, как и мы, находят прямую связь между выраженностью фиброза и НОМА-IR при НАЖБП [1, 17], и оба показателя ассоциируются с плохим прогнозом в отношении основного заболевания и коморбидных состояний [188].

На основании полученных данных усовершенствован диагностический алгоритм ранних форм НАЖБП, что позволило своевременно определить особенности клинического течения данных заболеваний и обосновать персонифицированное их лечение (рисунок 17).



Рисунок 17 – Диагностический алгоритм при подозрении на наличие ранних форм НАЖБП – СП и СГСА

## ВЫВОДЫ

1. У 74,7 % больных СП выявлен в 2,5 ( $p < 0,05$ ) раза повышенный по сравнению со здоровыми лицами уровень маркера апоптоза гепатоцитов цитокина-18 и его прямая связь с уровнями СОЭ, ФНО- $\alpha$ , холестерина, ЛПНП и NAFLD FS, что подтверждало его патогенетическую роль в прогрессировании СП: развитии воспаления, дислипидемии и фиброза печени.

2. У 83,9 % больных СГСА выявлен в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ) повышенный по сравнению со здоровыми лицами уровень ЦК-18 и его прямая связь с активностью аминотрансфераз, НОМА-IR, NAFLD FS, что подтверждало роль апоптоза гепатоцитов в прогрессировании СГСА: в развитии паренхиматозного повреждения, инсулинорезистентности и фиброза печени.

3. У 74,6 % больных СП выявлен повышенный уровень провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и его прямая связь с уровнями ЦК-18, холестерина, триглицеридов, НОМА-IR, лейкоцитов, NAFLD FS и обратная – с концентрацией альбумина и ЛПВП, что свидетельствовало о наличии низкоуровневого воспаления при СП и влиянии его на прогрессирование СП: развитие апоптоза печёночных клеток, дислипидемии, инсулинорезистентности и фиброза печени.

4. У 83,8 % больных СГСА отмечался повышенный уровень ФНО- $\alpha$ , превышающий частоту выявления традиционных маркеров воспаления (лейкоцитов, СРП, СОЭ;  $p < 0,05$ ) и прямая связь его с АЛТ, ЛПНП, НОМА-IR, NAFLD FS и окружностью талии, что подтверждало наличие хронического воспаления и его роль в прогрессировании СГСА: развитии некроза печёночных клеток, дислипидемии, инсулинорезистентности и фиброза печени.

5. У половины больных СП (47,8 %) и СГСА (50,7 %) выявлялся повышенный уровень ИЛ-6, который при СП прямо коррелировал с СОЭ, числом лейкоцитов, дислипидемией, маркерами внутрипечёночного холестаза и клеточного некроза, а при СГСА – с NAFLD FS и обратно – с уровнем альбумина. Это подтверждало роль ИЛ-6 в развитии воспаления, дислипидемии, некроза, внутрипечёночного холестаза и фиброза печени при ранних формах НАЖБП.

6. У половины больных СП (47,9 %) и СГСА (57,2 %) выявлялся синдром внутривенного холестаза, маркеры которого (ЩФ) при СП прямо коррелировали с уровнем триглицеридов, НОМА-IR, NAFLD FS и обратно – с ЛПВП, а при СГСА (ЩФ и ГГТП) – с АЛТ, АСТ, числом лейкоцитов и обратно – с ЛПВП, что подтверждало роль внутривенного холестаза в прогрессировании ранних форм НАЖБП: развитии дислипидемии, некроза гепатоцитов, воспаления, инсулинорезистентности и фиброза печени.

7. Более чем у трети больных СП (39,4 %) и половины больных СГСА (54,3 %) на додиабетической стадии выявлялся синдром инсулинорезистентности. НОМА-IR при обеих формах НАЖБП прямо коррелировал с ЦК-18, NAFLD FS, при СП – уровнем триглицеридов и моноцитов, при СГСА – уровнями лимфоцитов и АСТ, что подтверждало роль инсулинорезистентности в прогрессировании ранних форм НАЖБП: развитии печеночно-клеточного повреждения, воспаления, дислипидемии и фиброза.

8. На основании полученных данных усовершенствован диагностический алгоритм ранних форм НАЖБП, что позволило своевременно определить особенности клинического течения данных заболеваний и обосновать персонализированное их лечение.

### **Практические рекомендации**

1. Для оценки печеночно-клеточного повреждения при ранних формах НАЖБП (стеатозе и СГСА) наряду с активностью аминотрансфераз необходимо определять в крови уровень маркера апоптоза ЦК-18.

2. Для выявления хронического низкоуровневого воспаления при СП и СГСА целесообразно определять содержание в крови провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, обладающих большей диагностической значимостью, чем традиционные маркеры воспаления – СРБ, число лейкоцитов, СОЭ.



3. Пациентам с ранними формами НАЖБП с нормальным уровнем гликемии необходимо определять НОМА-IR для выявления инсулинорезистентности на доклинической стадии.

4. Всем пациентам с ранними формами НАЖБП необходимо оценивать уровни ЩФ и ГГТП для своевременной диагностики синдрома внутripечёчного холестаза, который значимо влияет на характер клинического течения данных заболеваний.

5. Усовершенствованный алгоритм распознавания ранних форм НАЖБП с верификацией основных патогенетических механизмов прогрессии – печёчно-клеточного апоптоза, воспаления, внутripечёчного холестаза и инсулинорезистентности (см. рисунок 17) – позволит на ранних этапах обосновать персонифицированное лечение и предупредить развитие цирроза и рака печени.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АО – абдоминальное ожирение  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АТ – антитела  
ВВ – воротная вена  
ВЖТ – висцеральная жировая ткань  
ВПХ – внутripечёночный холеста́з  
ГГТП – гамма-глутамилтранспептида́за  
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома  
ДАГ – диацилглицерол  
ЖЛК – желчные кислоты  
ИЛ – интерлейкин(ы)  
ИЛ-6 – интерлейкин-6  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ЛД – левая доля печени  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
МС – метаболический синдром  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
ОТ – окружность талии  
ОХ – общий холестерин  
ОХК – обетихолевая кислота  
ПД – правая доля печени  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПТИ – протромбиновый индекс  
РНБ – реакция несвёрнутых белков  
СГ – стеатогепатит  
СГСА – стеатогепатит слабой активности  
СД2 – сахарный диабет 2 типа  
СЖК – свободные жирные кислоты

СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СП – стеатоз печени  
ТГ – триглицериды  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей-альфа  
ФРФ-19 – фактор роста фибробластов-19  
ЦК-18 – цитокератин-18  
ЦП – цирроз печени  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭПС – эндоплазматическая сеть  
СРБ – С-реактивный белок  
DR – death receptor  
FXR – farnesoid-X-receptor  
НОМА-IR – homeostasis model assessment of insulin resistance  
LXR – Liver X receptor  
NF-kB – nuclear factor kB  
NAFLD FS – Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score  
SHP – small heterodimer protein  
TNFR1 – TNF-receptor-1 (рецептор ФНО- $\alpha$  1-го типа)

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адипонектин и показатели метаболизма глюкозы и липидов на разных клинико-морфологических стадиях неалкогольной жировой болезни печени у больных абдоминальным ожирением / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина, Е. В. Ершова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 10. – С. 27–32.
2. Буеверова, Е. Л. Атерогенная дислипидемия и печень / Е. Л. Буеверова, О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2008. – № 1. – С. 17–23.
3. Вовк, Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническим алгоритмам / Е. И. Вовк // Медицинский Совет. – 2013. – № 10. – С. 46–51.
4. Вовк, Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике / Е. И. Вовк // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2017. – Т. 1, № 2. – С. 68–79.
5. Гаус, О. В. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом / О. В. Гаус, В. А. Ахмедов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 70–74.
6. Голованова, Е. В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.47 / Голованова Елена Владимировна. – Москва, 2008. – 44 с.
7. Голованова, Е. В. Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени / Е. В. Голованова, А. В. Петраков, К. К. Носкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 58–67.
8. Гриневич, В. Б. Физиологические эффекты желчных кислот / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2017. – № 2. – С. 87–91.
9. Дифференциальная диагностика синдрома холестаза в амбулаторно-поликлинической практике / Е. Г. Бурдина, Е. А. Сергеева, С. В. Юринова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 1. – С. 42–48.

10. Драпкина, О. М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О. М. Драпкина, В. И. Смирнин, В. Т. Ивашкин // РМЖ. – 2011. – № 28. – С. 1717–1721.
11. Драпкина, О. М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 424–429.
12. Заболевания печени и желчевыводящих путей / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева, С. И. Ситкин — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2011, — 526 с. – С. 239.
13. Звенигородская, Л. А. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности / Л. А. Звенигородская, С. Г. Хомерики, Е. Г. Егорова // РМЖ. Гастроэнтерология. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 161–165.
14. Звенигородская, Л. А. Современные аспекты неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом / Л. А. Звенигородская, М. В. Шинкин // Гастроэнтерология. – 2016. – № 2. – С. 23–28.
15. Звенигородская, Л. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: мишени метаболического тандема / Л. А. Звенигородская, М. В. Шинкин // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 50–57.
16. Звягинцева, Т. Д. Липотоксический стресс и провоспалительные цитокины как факторы развития неалкогольного стеатогепатита / Т. Д. Звягинцева, С. В. Глущенко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 27, № 18 (189). – С. 46–49.
17. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом / Л. В. Чеснокова, И. М. Петров, И. А. Трошина, И. В. Медведева // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 17–23.
18. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Россий-

ской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // РЖГГК. – 2016. – № 2. – С. 24–42.

19. Комшилова, К. А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина, С. А. Бутурова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 3–11.

20. Красильникова, Е. И. Синдром инсулинорезистентности и печень / Е. И. Красильникова, А. А. Быстрова // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 6. – С. 24–28.

21. Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа / Л. А. Звенигородская, А. М. Мкртумян, М. В. Шинкин [и др.] // РМЖ. Эндокринология. – 2018. – Т. 1, № 1. – С. 55–59.

22. Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? / О. В. Цыганкова, А. Р. Бадин, А. А. Старичков, Н. Г. Ложкина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 3. – С. 23–28.

23. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, М. А. Буличенко [и др.] // РМЖ. – 2010. – № 28. – С. 1742–1748.

24. Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности: сходство и различия; дифференцированный подход к терапии / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, Е. Г. Егорова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 8. – С. 4–11.

25. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, Е. В. Голованова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2. – С. 6–23.

26. Овсянникова О. Н. Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени / О. Н. Овсянникова, Л. А. Звенигородская // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 24. – С. 38–43.

27. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органных поражений / В. В. Стельмах, В. К. Козлов, В. Г. Радченко, А. С. Некрасова // Клиническая медицина. – 2012. – № 6. – С. 61–65.
28. Полунина, Т. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Consillium Medicum. – 2012. – № 1. – С. 35–40.
29. Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты / А. Н. Казюлин, В. А. Шестаков, А. Ю. Гончаренко [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. Клиническая фармакология. – 2018. – № 3. – С. 45–52.
30. Радченко, В. Г. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты / В. Г. Радченко, П. В. Селиверстов, С. И. Ситкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 8. – С. 4–10.
31. Распространённость неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, И. В. Маев [и др.] // РЖГГК. – 2015. – № 6. – С. 31–41.
32. Ройтберг, Г. Е. Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Лечащий врач. – 2017. – № 1. – С. 58–61.
33. Селивёрстов, П. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике / П. В. Селиверстов // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1. – С. 19–26.
34. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Маев, Е. И. Кузнецова, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева // Consilium Medicum. – 2015. – № 8. – С. 20–27.
35. Стилиди, Е. И. Роль фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 в патогенезе неалкогольного стеатогепатита / Е. И. Стилиди // Крымский терапевтический журнал. – 2012. – Т. 1. – С. 91–98.

36. Шептулина, А. Ф. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот / А. Ф. Шептулина, Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2013. – № 6. – С. 14–26.
37. Ali, A. H. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists / A. H. Ali, E. J. Carey, K. D. Lindor // Annals of translational medicine. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 5.
38. Cohen J. C. Human fatty liver disease: old questions and new insights / J. C. Cohen, J. D. Horton, H. H. Hobbs // Science. – 2011. – Vol. 332, № 6037. – P. 1519–1523.
39. A clinical-morphological study on cholestatic presentation of nonalcoholic fatty liver disease / P. Sorrentino, G. Tarantino, A. Perella [et al.] // Dig Dis Sci. – 2005. – Vol. 50, № 6. – P. 1130–1135.
40. A dysregulated acetyl/SUMO switch of FXR promotes hepatic inflammation in obesity / D. H. Kim, Z. Xiao, S. Kwon [et al.] // The EMBO journal. – 2015. – Vol. 34, № 2. – P. 184–199.
41. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease / Z. Chen, R. Yu, Y. Xiong [et al.] // Lipids Health Dis. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 203.
42. Ability of cytokeratin-18 fragments and FIB-4 index to diagnose overall and mild fibrosis nonalcoholic steatohepatitis in Japanese nonalcoholic fatty liver disease patients / N. Kabayashi, T. Kuada, H. Toyoda [et al.] // Digestive Diseases. – 2017. – Vol. 35, № 6. – P. 521–530.
43. Adipocytokines and cytokeratin-18 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Introduction of CHA index / S. A. Polyzos, J. Kountouras, A. Papatheodorou [et al.] // Ann Hepatol. – 2013. – Vol. 12, № 5. – P. 749–757.
44. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / S. Stojšavljević, M. Gomercić Palčić, L.



Virovic Jukic [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 48. – P. 18070–18091.

45. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Durazzo [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, № 5. – P. 1175–1183.

46. Akazawa, Y. To die or not to die: death signaling in nonalcoholic fatty liver disease / Y. Akazawa, K. Nakao // *J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53. – P. 893–906.

47. Alanine Aminotransferase as a Monitoring Biomarker in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Secondary Analysis Using TONIC Trial Data / I. Arsik, J. K. Frediani, D. Frezza [et al.] // *Children.* – 2018. – Vol. 5, № 64. – P. 1–11.

48. Alkaline phosphatase: can it be considered as an indicator of liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis with type 2 diabetes? / G. Kocabay, A. Telci, Y. Tutuncu [et al.] // *Bratislavské lekárske listy.* – 2011. – Vol. 112, № 11. – P. 626–629.

49. Alkhoury, N. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal / N. Alkhoury, L. J. Dixon, A. E. Feldstein // *Expert review of gastroenterology & hepatology.* – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 445–451.

50. Aly, F. Z. Update on fatty liver disease and steatohepatitis / F. Z. Aly, D. Kleiner // *Adv Anat Pathol.* – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 294–300.

51. Amarapurkar, A. Fatty liver: experience from western India / A. Amarapurkar, T. Ghansar // *Ann Hepatol.* – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 37–40.

52. Amarapurkar, D. N. Clinical spectrum and natural history of non-alcoholic steatohepatitis with normal alanine aminotransferase values / D. N. Amarapurkar, N. D. Patel // *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation.* – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 130–134.

53. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis / T. I. A. R. Tamimi, H. M. Elgouhari, N. Alkhoury [et al.] // *Journal of hepatology.* – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1224–1229.

54. Apoptosis and Disease Severity is Associated with Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease / K. Atay, B. Canbakan, E. Koroglu [et al.] // *Acta gastro-enterologica Belgica*. – 2017. – Vol. 80, № 2. – P. 271–277.
55. Apoptosis and necrosis in the liver / M. E. Guicciardi, H. Mlhi, J. L. Mott [et al.] // *Comprehensive Physiology*. – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 1–62.
56. Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases / T. Kanda, S. Matsuoka, M. Yamazaki [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24, № 25. – P. 2661–2672.
57. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis / A. Canbay, S. Friedman, G. J. Gores // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 273–278.
58. Arrese, M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases / M. Arrese, S. J. Karpen // *Clin Pharmacol Ther*. – 2010. – Vol. 87, № 4. – P. 473–478.
59. Assessment of non-alcoholic fatty liver disease using serum total cell death and apoptosis markers / J. Shen, H. L.-Y. Chan, G. L.-H. Wong [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2012. – Vol. 36, № 11–12. – P. 1057–1066.
60. Association between cytokines and liver histology in children with nonalcoholic fatty liver disease / E. R. Perito, V. Ajmera, N. M. Bass [et al.] // *Hepatology communications*. – 2017. – Vol. 1, № 7. – P. 609–622.
61. Association Between Serum CK-18 Levels and the Degree of Liver Damage in Fructose-Induced Metabolic Syndrome / K. Bratoeva, S. Nikolova, A. Merdzhanova [et al.] // *Metabolic syndrome and related disorders*. – 2018. – Vol. 16, № 7. – P. 350–357.
62. Association of plasma visfatin with hepatic and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease / H. Genc, T. Dogru, M. Kara [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2013. – Vol. 12, № 4. – P. 380–387.
63. Association of Serum Cytokeratin-18 Fragment Concentration in Patients with Different Types of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / T. Rahman, S. Islam, S. Ferdoushi [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol. Open Access*. – 2015. – № 2. – P. 00037.

64. Association of the Nonalcoholic Hepatic Steatosis and Its Degrees With the Values of Liver Enzymes and Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index / M. A. Cruz, J. F. Cruz, L. B. Macena [et al.] // *Gastroenterology Res.* – 2015. – №5. – P. 260–264.
65. Associations between white blood cell count and the development of incidental nonalcoholic fatty liver disease / G. E. Chung, J. Y. Yim, D. kim [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–6.
66. Baffy, G. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, and prevention / G. Baffy // *Journal of clinical and translational hepatology.* – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 131–137.
67. Benedict, M. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review / M. Benedict, X. Zhang // *World journal of hepatology.* – 2017. – Vol. 9, № 16. – P. 715–732.
68. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? / J.M. Hui, A. Hodge, G.C. Farrell [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 46–54.
69. Bile acid alterations are associated with insulin resistance, but not with NASH in obese subjects / V. Legry, S. Francque, J. T. Haas [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2017. – Vol. 102, № 10. – P. 3783–3794.
70. Bile acid levels are increased in the liver of patients with steatohepatitis / M. M. Aranha, H. Cortez-Pinto, A. Costa [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology.* – 2008. – Vol. 20, № 6. – P. 519–525.
71. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives / J. P. Arab, S. J. Karpen, P. A. Dawson [et al.] // *Hepatology.* – 2017. – Vol. 65, № 1. – P. 350–362.
72. Bile acids as regulatory molecules / P. B. Hylemon, H. Zhou, W. M. Pandak [et al.] // *Journal of Lipid Research.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1509–1520.
73. Bile secretory function in the obese Zucker rat: evidence of cholestasis and altered canalicular transport function / M. Pizzaro, N. Balasubramaniyan, N. Solis [et al.] // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 1837–1843.

74. Birkenfeld. A. L. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes / A. L. Birkenfeld, G. I. Shulman // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59, № 2. – P. 713–723.

75. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: A population-based study / S. Strangers, J. M. Dorn, P. Muti [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 754–763.

76. Body mass index and the visceral adipose tissue expression of IL-6 and TNF-alpha are associated with the morphological severity of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with class III obesity / A. S. B. Jorge, J. M. O. Andrade, A. F. Paraiso [et al.] // *Obesity research & clinical practice*. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 1–8.

77. Boldine attenuates cholestasis associated with nonalcoholic fatty liver disease in hereditary hypertriglyceridemic rats fed by high-sucrose diet / M. Zagorova, A. Prasnicka, Z. Kadova [et al.] // *Physiological Research*. – 2015. – Vol. 64. – S467.

78. Boutens, L. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity / L. Boutens, R. Stienstra // *Diabetologia*. – 2016. – vol. 59, № 5. – P. 879–894.

79. Brunt, E. M. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease / E. M. Brunt, D. G. Tiniakos // *World J Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 16, № 42. – P. 5286–5296.

80. Brunt, E. M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pros and Cons of Histologic Systems of Evaluation / E. M. Brunt // *Int J Mol Sci*. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 97.

81. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease / N. Kumashiro, D. M. Erion, D. Zhang [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – Vol. 108, № 39. – P. 16381–16385.

82. Chemerin, retinol binding protein-4, cytokeratin-18 and transgelin-2 presence in sera of patients with non-alcoholic liver fatty disease / A. Zwolak, A. Szuster-Ciesielska, J. Daniluk [et al.] // *Annals of hepatology*. – 2016. – Vol. 15, № 6. – P. 862–869.

83. Chiang, J. Y. L. Bile acid metabolism and signaling / J. Y. L. Chiang // *Comprehensive Physiology*. – 2013. – Vol. 3. – P. 1191–1212.
84. Cholestasis morbidity rate in first-hospitalized patients with chronic liver disease in Shanghai / X. Cao, Y. Gao, W. Zhang [et al.] // *Chinese journal of hepatology*. – 2015. – Vol. 23, № 8. – P. 569–573.
85. Clinical and Histologic Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated With Normal ALT Values / P. Mofrad, M. J. Contos, M. Haque [et al.] // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37, № 6. – P. 1286–1292.
86. Clinical values of elevated serum cytokeratin-18 levels in hepatitis: a meta-analysis / Z. H. Yang, S. X. Yang, C. Z. Qin [et al.] // *Hepatitis monthly*. – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. e25328.
87. Combination of Aspartate Aminotransferase and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  as Non Invasive Diagnostic Tools for Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH) / H. D. Purnomo, F. E. Mundhofir, K. Kasno [et al.] // *Acta Medica Indonesiana*. – 2015. – Vol. 47, № 1. – P. 16–23.
88. Complementary Role of Fibroblast Growth Factor 21 and Cytokeratin 18 in Monitoring the Different Stages of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / G. Wu, H. li, Q. Fang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 5095.
89. Correlation analysis between four serum biomarkers of liver fibrosis and liver function in infants with cholestasis / N. Tang, Y. Zhang, Z. Liu [et al.] // *Biomedical Reports*. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 107–112.
90. Correlation between serum cytokeratin-18 and the progression or regression of non-alcoholic fatty liver disease / M. Kawanaka, K. Nishino, J. Nakamura [et al.] // *Annals of hepatology*. – 2016. – Vol. 14, № 6. – P. 837–844.
91. Crosstalk between angiogenesis, cytokeratin-18, and insulin resistance in the progression of non-alcoholic steatohepatitis / M. Kitade, H. Yoshiji, R. Noguchi [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 15, № 41. – P. 5193–5199.

92. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / Z. Younossi, R. Loomba, M. E. Rinella [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 68, № 1. – P. 361–371.
93. Cyclooxygenase-2 promotes hepatocellular apoptosis by interacting with TNF- $\alpha$  and IL-6 in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis in rats / Q. Cheng, N. Li, M. Chen [et al.] // *Digestive diseases and sciences*. – 2013. – Vol. 58, № 10. – P. 2895–2902.
94. Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients / D. L. Diab, L. Yerian, P. Schauer [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – Vol. 6, № 11. – P. 1249–1254.
95. Cytokeratin 18, Alanine Aminotransferase, Platelets and Triglycerides Predict the Presence of Nonalcoholic Steatohepatitis / W. Cao, C. Zhao, C. Shen, Y. Wang // *PloS one*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82092.
96. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study / A. E. Feldstein, A. Wieckowska, A. R. Lopez [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50, № 4. – P. 1072–1078.
97. Das, S. K. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / S. K. Das, V. Balakrishnan // *Ind J Clin Biochem*. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 202–209.
98. De Minicis, S. Fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis / S. De Minicis, G. Svegliati-Baroni // *Expert review of gastroenterology & hepatology*. – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 179–187.
99. Definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels / D. Prati, E. Taioli, A. Zanella [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2002. – Vol. 137, № 1. – P. 1–10.
100. Deoxycholic acid modulates cell death signaling through changes in mitochondrial membrane properties / T. Souza, R. E. Castro, S. N. Pinto [et al.] // *Journal of lipid research*. – 2015. – Vol. 56, № 11. – P. 2158–2171.

101. Diagnostic accuracy of serum alanine aminotransferase as biomarker for nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in healthy subjects, using 3T MR spectroscopy / J. L. Martin-Rodriguez, J. Gonzalez-Cantero, A. Gonzalez-Cantero [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 17. – P. 1–9.

102. Diagnostic Modalities for Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Associated Fibrosis / Z. M. Younossi, R. Loomba, Q. M. Anstee [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 68, № 1. – P. 349–360.

103. Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis / C. R. A. Lesmana, I. Hasan, U. Budihusodo [et al.] // *Journal of digestive diseases*. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 201–206.

104. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. He, L. Deng, Q. Zhang [et al.] // *BioMed research international*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 9729107.

105. Diet associated hepatic steatosis sensitizes to Fas mediated liver injury in mice / A. E. Feldstein, A. Canbay, M. E. Guicciardi [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2003. – Vol. 39. – P. 978–983.

106. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years / V. W.-S. Wong, G. L.-H. Wong, P. C.-L. Choi [et al.] // *Gut*. – 2010. – Vol. 59. – P. 969–974.

107. Ductular reaction in liver diseases: pathological mechanisms and translational significances / K. Sato, M. Marzioni, F. Meng, [et al.] // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 420–430.

108. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease / R. Lomonaco, C. Ortiz-Lopez, B. Orsak [et al.] // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55, № 5. – P. 1389–1397.

109. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome / L. E. Bernstein, J. Berry, S. Kim [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2006. – Vol. 166, № 8. – P. 902–908.

110. Efficacy of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-10 Analysis in the Follow-up of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression / W. E. Zahran, K. A. S. El-Dien, P. G. Kamel, A. S. El-Sawaby // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 141–146.

111. Elevated hepatic fatty acid oxidation, high plasma fibroblast growth factor 21, and fasting bile acids in nonalcoholic steatohepatitis / S. Dasarathy, Y. Yang, A. J. McCullough [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2011. – Vol. 23, № 5. – P. 382–388.

112. Endoplasmic reticulum stress is the crossroads of autophagy, inflammation, and apoptosis signaling pathways and participates in liver fibrosis / X. Li, Y. Wang, H. Wang [et al.] // *Inflammation Research*. – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 1–7.

113. Engineered FGF19 Eliminates Bile Acid Toxicity and Lipotoxicity Leading to Resolution of Steatohepatitis and Fibrosis in Mice / M. Zhou, R. M. Learned, S. J. Rossi [et al.] // *Hepatology communications*. – 2017. – Vol. 1, № 10. – P. 1024–1042.

114. Evaluation of circulating markers of hepatic apoptosis and inflammation in obese children with and without obstructive sleep apnea / N. Alkhouri, L. Kheirandish-Gozal, A. Matloob [et al.] // *Sleep medicine*. – 2015. – Vol 16, № 9. – P. 1031–1035.

115. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management / S. McPherson, T. Hardy, E. Henderson [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2015. – Vol. 62, № 5. – P. 1148–1155.

116. Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease / N. E. Sunny, E. J. Parks, J. D. Browning, S. C. Burgess // *Cell metabolism*. – 2011. – Vol. 14, № 6. – P. 804–810.

117. Expanding the Natural History of Nonalcoholic Steatohepatitis: From Cryptogenic Cirrhosis to Hepatocellular Carcinoma / E. Bugianesi, N. Leone, E. Vanni [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P. 134–140.

118. Fabbrini, E. Hepatic steatosis as a marker of metabolic dysfunction / E. Fabbrini, F. Makos // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, № 6. – P. 4995–5019.



119. Farnesoid X receptor antagonizes NF- $\kappa$ B in hepatic inflammatory response / Y.-D. Wang, W.-D. Chen, M. Wang [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48, № 5. – P. 1632–1643.
120. Fasting plasma chenodeoxycholic acid and cholic acid concentrations are inversely correlated with insulin sensitivity in adults / B. Cariou, M. Chetiveaux, Y. Zair [et al.] // *Nutrition & Metabolism*. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 48.
121. Fatty liver diseases, bile acids, and FXR / Y. Zhu, H. Liu, M. Zhan, G. L. Guo // *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2016. – Vol. 6, № 5. – P. 409–412.
122. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease / N. Motamed, M. Sohrabi, H. Ajdarkosh [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 22, № 10. – P. 3023–3030.
123. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies / S. Singh, A. M. Allen, Z. Wang [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2015. – № 4. – P. 643–654.
124. Fickert P. Biliary bile acids in hepatobiliary injury – What is the link? / P. Fickert, M. Wagner // *Journal of hepatology*. – 2017. – Vol. 67, № 3. – P. 619–631.
125. Free Fatty Acids Repress Small Heterodimer Partner (SHP) Activation and Adiponectin Counteracts Bile Acid-Induced Liver Injury in Superobese Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis / L. P. Bechmann, P. Kocabayogly, L.-P. Sowa [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57. – P. 1394–1406.
126. Free fatty acids sensitize hepatocytes to bile acid-induced apoptosis / T. Pusl, N. Wild, T. Vennegeerts [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2008. – Vol. 371. – P. 441–445.
127. Frequency and risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus / V. S. Ferreira, R. B. Pernambuco, E. P. Lopes [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. – 2010. – Vol. 54, № 4. – P. 362–368.

128. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines / F. Nascimbeni, R. Pais, S. Bellentani [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 59. – P. 859–871.
129. Fuchs, C. Bile acid-mediated control of liver triglycerides / C. Fuchs, T. Claudel, M. Trauner // *Semin Liver Dis.* – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 330–342.
130. Fujii, H. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis / H. Fujii, N. Kawanada // *J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47. – P. 215–225.
131. FXR: a metabolic regulator and cell protector / Y.-D. Wang, W. D. Chen, D. D. Moore, W. Huang // *Cell research.* – 2008. – Vol. 18, № 11. – P. 1087.
132. Gamma-glutamyltransferase activity as a surrogate biomarker of metabolic health status in young nondiabetic obese women / A. Mankowska-Cyl, M. Krintus, P. Rajewski, G. Sypniewska // *Biomark Med.* – 2017. – Vol. 11, № 5. – P. 449–457.
133. Gao, X. Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: Consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology / X. Gao, J. G. Fan // *Journal of diabetes.* – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 406–415.
134. Gene Expression of Tumor Necrosis Factor and TNF-Receptors, p55 and p75, in Nonalcoholic Steatohepatitis Patients / J. Crespo, A. Cayon, P. Fernandez-Gil [et al.] // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34, № 6. – P. 1158–1163.
135. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and perspectives on US minority populations / Z. A. Sherif, A. Saeed, S. Ghavimi [et al.] // *Digestive diseases and sciences.* – 2016. – Vol. 61, № 5. – P. 1214–1225.
136. Guicciardi, M. E. Apoptosis as a Mechanism for Liver Disease Progression / M. E. Guicciardi and G. J. Gores // *Semin Liver Dis.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 402–410.
137. Hadizadeh, F. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic biomarkers / F. Hadizadeh, E. Faghihimani, P. Adibi // *World J Pathophysiol.* – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 11–26.

138. Halilbasic, E. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond / E. Halilbasic, T. Claudel, M. Trauner // *Journal of hepatology*. – 2013. – Vol. 58, № 1. – P. 155–168.

139. Harrison, S. A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study / S. A. Harrison, S. Torgerson, P. H. Hayashi // *The American journal of gastroenterology*. – 2003. – Vol. 98, № 9. – P. 2042–2047.

140. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men / S. G. Wannamethee, A. G. Shaper, L. Lennon, P. H. Whincup // *Diabetes Care*. – 2005. – №12. – P. 2913–2918.

141. Hepatic microvascular dysfunction during evolution of dietary steatohepatitis in mice / R. S. McCuskey, Y. Ito, G. R. Robertson [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 386–393.

142. Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD / F. Bril, J. J. Sninsky, A. M. Baca [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2016. – Vol. 101, № 2. – P. 644–652.

143. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor- $\kappa$ B: effects on liver homeostasis and beyond / A. Wullaert, G. van Loo, K. Heyninck, R. Beyaert // *Endocrine reviews*. 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 365–386.

144. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis / A. E. Feldstein, A. Canbay, P. Angulo [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125, № 2. – P. 437–443.

145. Hepatocyte nuclear receptor SHP suppresses inflammation and fibrosis in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis / A. Zou, N. Magee, F. Deng [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2018. – Vol. 293, № 22. – P. 8656–8671.

146. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and of the severity of fibrosis in NASH / M. Yoneda, H. Mawatari, K. Fujita [et al.] // *J. Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 42, № 7. – P. 573–582.

147. Histologic abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels / J. P. Molleston, J. B. Schwimmer, K. P. Yates [et al.] // *J Pediatr.* – 2014. – Vol. 164, № 4. – P. 707–713.

148. Hossain I. A. 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 / I. A. Hossain, M. M. Rahman Shah, M. K. Rahman, L. Ali // *Diabetes Metab Syndr.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. S25–S29.

149. Hubscher, S. G. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease / S. G. Hubscher // *Histopathology.* – 2006. – Vol. 49. – P. 450–465.

150. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients / D. Garcia-Galiano, M. A. Sanchez-Garrido, I. Espejo [et al.] // *Obesity surgery.* – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. 493–503.

151. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients / H. P. Kopp, C. W. Kopp, A. Festa [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2003. – Vol. 23, № 6. – P. 1042–1047.

152. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease / A. Wieckowska, N. N. Zein, L. M. Yerian [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44, № 1. – P. 27–33.

153. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowcka, B. G. Papouchado, Z. Z. Li [et al.] // *The American journal of gastroenterology.* – 2008. – Vol. 103, № 6. – P. 1372–1379.

154. Increased production of IL-1 $\alpha$  and TNF- $\alpha$  in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease / J. Poniachik, A. Csendes, J. C. Diaz [et al.] // *Cytokine.* – 2006. – Vol. 33, № 5. – P. 252–257.

155. Increased toxin-induced liver injury and fibrosis in interleukin-6-deficient mice / V. Kovalovich, R. A. DeAngelis, W. Li [et al.] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 149–159.

156. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet / R. Barbuio, M. Milanski, M. B. Bertolo [et al.] // *Journal of Endocrinology*. – 2007. – Vol. 194, № 3. – P. 539–550.

157. Inhibition of NF- $\kappa$ B by deoxycholic acid induces miR-21/PDCD4-dependent hepatocellular apoptosis / P. M. Rodrigues, M. A. Afonso, A. L. Simao [et al.] // *Scientific reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 17528.

158. Insights into the Role of PPAR $\beta/\delta$  in NAFLD / J. Chen, A. Montagner, N. S. Tan, W. Wahli // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. – P. 1893–1916.

159. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms / E. Bugianesi, A. Gastaldelli, E. Vanni [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48, № 4. – P. 634–642.

160. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases / C. Jungst, T. Berg, J. Cheng [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2013. – Vol. 43, № 10. – P. 1069–1083.

161. Jain, D. Bile duct changes in different etiologic types of end-stage chronic liver disease: a study on native explant livers / D. Jain, N. C. Nayak // *J Clin Pathol*. – 2012. – Vol. 65. – P. 348–351.

162. Jayakumar, S. Noninvasive Markers of Fibrosis and Inflammation in Non-alcoholic Fatty Liver Disease / S. Jayakumar, S. A. Harrison, R. Loomba // *Curr Hepatol Rep*. 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 86–95.

163. Jornayvaz, F. R. Diacylglycerol Activation of Protein Kinase C $\epsilon$  and Hepatic Insulin Resistance / F. R. Jornayvaz and G. I. Shulman // *Cell metabolism*. – 2012. – Vol. 15, № 5. – P. 574–584.

164. Keller, E. T. Molecular and cellular biology of interleukin-6 and its receptor / E. T. Keller, J. Wanagat, W. B. Ershler // *Front Biosci*. – 1996. – Vol. 1. – P. d340–d357.

165. Kunutsor S. K. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome risk: a systematic review and dose-response meta-analysis / S. K. Kunutsor, T. A. Apekey, D. Seddoh // *Int J Clin Pract.* – 2015. – Vol. 69, № 1. – P. 136–144.

166. Large-scale analysis of factors influencing nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with liver enzymes / W. R. Bi, C. Q. Yang, Q. Shi [et al.] // *Gen Mol Res.* – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 5880–5891.

167. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with non-alcoholic steatohepatitis / I. H. Bahcecioglu, M. Yalniz, H. Ataseven [et al.] // *Hepato-gastroenterology.* – 2005. – Vol. 52, № 65. – P. 1549–1553.

168. Li, T. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy / T. Li, J. Y. Chiang // *Pharmacological reviews.* – 2014. – Vol. 66, № 4. – P. 948–983.

169. Lipid oxidation products in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / F. Bellanti, R. Villani, A. Facciorusso [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2017. – Vol. 111. – P. 173–185.

170. Liu, H. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease / H. Liu, H.-Y. Lu // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 26. – P. 8407–8415.

171. Liver Enzyme Levels and Hepatic Iron Content in Fatty Liver: A Noninvasive Assessment in General Population by T2\* Mapping / A. R. Radmard, H. Poustchi, M. Dadgostar [et al.] // *Academic Radiology.* – 2015. – Vol. 22, № 6. – P. 714–721.

172. Liver X receptor  $\alpha$  is essential for the capillarization of liver sinusoidal endothelial cells in liver injury / Y. Xing, T. Zhao, X. Gao [et al.] // *Scientific reports.* – 2016. – Vol. 6. – P. 21309.

173. Living donor liver transplantation: histological abnormalities found on liver biopsies of apparently healthy potential donors / T. T. Tran, C. Changsri, C. R. Chackleton [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology.* – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 381–383.

174. Locksley, R. M. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology / R. M. Locksley, N. Kileen, M. J. Lenardo // *Cell.* – 2001. – Vol. 104, № 4. – P. 487–501.

175. Malhi, H. Endoplasmic reticulum stress in liver disease / H. Malhi, R. J. Kaufman // *Journal of hepatology*. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 795–809.
176. Marra, F. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis / F. Marra, G. Svegliati-Baroni // *Journal of hepatology*. – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 280–295.
177. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies / S. L. Friedman, B. A. Neuschwander-Tetri, M. Rinella, A. J. Sanyal // *NATuRe MeDiCiNe*. – 2018. – Vol. 24. – P. 908–922.
178. Mesenchymal stem cells and Interleukin-6 attenuate liver fibrosis in mice / G. A. Nasir, S. Mohsin, M. Khan [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 78.
179. Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels / V. W.-S. Wong, G. L.-H. Wong, S. W.-C. Tsang [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2009. – Vol. 29. – P. 387–396.
180. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease / M. R. de A. Souza, M. D. F. F. D. Disniz, J. E. M. Medeiros-Filho, M. S. T. Araujo // *Arquivos de gastroenterologia*. – 2012. – Vol. 49, № 1. – P. 89–96.
181. Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: cause or consequence? / C. Garcia-Ruiz, A. Baulies, M. Mari [et al.] // *Free radical research*. – 2013. – Vol. 47, № 11. – P. 854–868.
182. Modulation of Insulin Resistance in NAFLD / R. Khan, F. Bril, K. Cusi, P. N. Newsome // *Hepatology*. – 2018. – [Epub ahead of print].
183. Nalbantoglu, I. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease / I. Nalbantoglu, E. M. Brunt // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20, № 27. – P. 9026–9037.
184. Neutrophils aggravate acute liver injury during obstructive cholestasis in bile duct-ligated mice / J. S. Gujral, A. Farhood, M. L. Bajt, H. Jaeschke // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38, № 2. – P. 355–363.

185. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease / M. Gaggini, M. Morelli, E. Buzzigoli [et al.] // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, № 5. – P. 1544–1560.

186. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments / H. Kitade, G. Chen, Y. Ni and T. Ota // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – P. 387.

187. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations / S. Milic, D. Lulic, D. Stimac // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20, № 28. – P. 9330–9337.

188. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score and preclinical vascular damage in morbidly obese patients / A. Gentili, G. Daviddi, S. De Vuono [et al.] // *Dig Liver Dis*. – 2016. – Vol. 48, № 8. – P. 904–908.

189. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis / J. Ertle, A. Dechene, J.-P. Sowa [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2011. – Vol. 128. – P. 2436–2443.

190. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms / A. Lonardo, F. Nascimbeni, M. Maurantonio [et al.] // *E. World J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 23, № 36. – P. 6571–6592.

191. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment / H. Oh, D. W. Jun, W. K. Saeed, M. H. Nguyen // *Clinical and molecular hepatology*. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 327–335.

192. Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance in children / M. Arata, J. Nakajima, S. Nishimata [et al.] // *World J Diabetes*. – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. 917–923.

193. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease / V. Ajmera, E. R. Perito, N. M. Bass [et al.] // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65, № 1. – P. 65–77.

194. Parabolic relationship between sex-specific serum high sensitive C reactive protein and non-alcoholic fatty liver disease in chinese adults: a large population-based



study / L.-R. Wang, W.-Y. Liu, S.-J. Wu [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 12. – P. 14241–14250.

195. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease / S. Petta, A. Gastaldelli, E. Rebelos [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. E2082.

196. Patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) have higher oxidative stress in comparison to chronic viral hepatitis / A. Kumar, A. Sharma, A. Duseja [et al.] // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 12–18.

197. Perindopril and barnidipine alone or combined with simvastatin on hepatic steatosis and inflammatory parameters in hypertensive patients / G. Derosa, A. Mugellini, R. M. Pesce [et al.] // *European journal of pharmacology*. – 2015. – Vol. 766. – P. 31–36.

198. Peripheral and Hepatic Vein Cytokine Levels in Correlation with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)-Related Metabolic, Histological, and Haemodynamic Features / L. Voghia, T. Magrone, A. Verrijken [et al.] // *PLOS ONE*. – Vol. 10, № 11. – P. e0143380.

199. Plasma Cytokeratin-18 level as a novel biomarker for liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease / C. Mandelia, E. Collyer, S. Mansoor [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2016. – Vol. 63, № 2. – P. 181–187.

200. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease / S. C. Kalhan, L. Guo, J. Edmison [et al.] // *Metabolism*. – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 404–413.

201. Prediction of nonalcoholic fatty liver disease via a novel panel of serum adipokines / R. Jamali, A. Arj, M. Razavizade, M. Hossein // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 5. – P. 1–8.

202. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain / L. Caballeria, G. Pera, M. A. Auladell [et

al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 24–32.

203. Prevalence and indicators of portal hypertension in patients with nonalcoholic fatty liver disease / F. D. Mendes, A. Suzuki, S. O. Sanderson [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 10, № 9. – P. 1028–1033.

204. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center / J. Y. Lee, K. M. Kim, S. G. Lee [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2007. – Vol. 47, № 2. – P. 239–244.

205. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population: An 8-year follow-up study / Z.-Y. Lu, Z. Shao, Y.-L. Li [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 22, № 13. – P. 3663–3669.

206. Prevalence of metabolic syndrome and risks of abnormal serum alanine aminotransferase in Hispanics: a population-based study / J.-J. Pan, H.-Q. Qu, A. Rentfro [et al.] // *PloS one*. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. e21515.

207. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients of cardiovascular diseases and its association with hs-CRP and TNF- $\alpha$  / M. R. Ajmal, M. Yacca, M. A. Malik [et al.] // *Indian heart journal*. – 2014. – Vol. 66, № 6. – P. 574–579.

208. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C. D. Williams, J. Stengel, M. I. Asike [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, № 1. – P. 124–131.

209. Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes / D. Sanyal, P. Mukherjee, M. Raychaudhuri [et al.] // *Indian journal of endocrinology and metabolism*. – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 597–601.

210. Prognostic value of high sensitivity C-reaction protein in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with non-alcoholic fatty liver disease / Y. Bi, M. Min,

W. Shan [et al.] // *International journal of clinical and experimental pathology*. – 2015. – Vol. 8, № 7. – P. 8494–8499.

211. Progressive stages of mitochondrial destruction caused by cell toxic bile salts / S. Schulz, S. Schmitt, R. Wimmer [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. – 2013. – Vol. 1828, № 9. – P. 2121–2133.

212. Prokopowicz, Z. Predictive Value of Adiposity Level, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance for the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosis in Obese Children / Z. Prokopowicz, E. Malecka-Tendera, P. Matusik // *Can J Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – P. 9465784.

213. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis / D. Joka, K. Wahl, S. Moeller [et al.] // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 455–464.

214. Randomised clinical trial: emricasan versus placebo significantly decreases ALT and caspase 3/7 activation in subjects with non-alcoholic fatty liver disease / M. Shiffman, B. Freilich, R. Vuppalanchi [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – Vol. 49, № 1. – P. 64–73.

215. Relationship between changes in serum keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease / R. Vuppalanchi, A. K. Jain, R. Deppe [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2014. – Vol. 12, № 12. – P. 2121–2130.

216. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and MIA syndrome / I. Micolasevic, D. Simac, S. Racki [et al.] // *Hemodialysis International*. – 2015. – Vol. 19, № 3. – P. 472–481.

217. Relationship Between Three Commonly Used Non-invasive Fibrosis Biomarkers and Improvement in Fibrosis Stage in Patients with NASH / N. Chalasani, M. F. Abdelmalek, R. Loomba [et al.] // *Liver Int*. – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 924–932.

218. Resolution of inflammation in obesity-induced liver disease / B. Rius, C. López-Vicario, A. González-Pérez [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 257.

219. Risk of Severe Liver Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Normal Aminotransferase Levels: A Role for Insulin Resistance and Diabetes / A. L. Fracanzani, L. Valenti, E. Bugianesi [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 792–798.
220. Role of APN and TNF- $\alpha$  in type 2 diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease / X. Lin, Z. Zhang, J. M. Chen [et al.] // *Genetics and Molecular Research*. – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 2940–2946.
221. Role of ceramides in nonalcoholic fatty liver disease / M. Pagadala, T. Kasumov, A. J. McCullough [et al.] // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 365–371.
222. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease / V. Braunersreuther, G. L. Viviani, F. Mach, F. Montecucco // *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2012. – Vol. 18, № 8. – P. 727–735.
223. Ruhl, C. E. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States / C. E. Ruhl, J. E. Everhart // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124, № 1. – P. 71–79.
224. Sabio, G. cJun NH2-terminal kinase 1 (JNK1): roles in metabolic regulation of insulin resistance / G. Sabio, R. J. Davis // *Trends in biochemical sciences*. – 2010. – Vol. 35, № 9. – P. 490–496.
225. Salman, A. A. A. New Era for Usage of Serum Liver Enzymes as A Promising Horizon for the Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / A. A. A. Salman, S. A. E. Aboelfadi, M. A. E. Heagzy // *Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 348–352.
226. Saturated free fatty acids induce cholangiocyte lipoapoptosis / S. K. Natarajan, S. A. Ingham, A. M. Mohr [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, № 6. – P. 1942–1956.
227. Schuppan, D. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH / D. Schuppan, R. Surabattula, X. Y. Wang // *Journal of hepatology*. – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 238–250.

228. Serum bile acid levels in children with nonalcoholic fatty liver disease / J. Jahnel, E. Zohrer, A. Alisi [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 85–90.

229. Serum cytokeratin 18 fragment level as a noninvasive biomarker for non-alcoholic fatty liver disease / Y. Aida, H. Abe, Y. Tomita [et al.] // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2014. – Vol. 7, № 11. – P. 4191–4197.

230. Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children / A. E. Feldstein, N. Alkhouri, R. De Vito [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1526–1531.

231. Serum cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive marker of nonalcoholic steatohepatitis in the Chilean population / J. P. Arab, C. Hernandez-Rocha, C. Morales [et al.] // *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. – 2017. – Vol. 40, № 6. – P. 388–394.

232. Serum Cytokeratin-18 Is Associated with NOX2-Generated Oxidative Stress in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver / M. Del Ben, L. Polimeni, F. Baratta [et al.] // *Int J Hepatol*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 784985.

233. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis / S. Abiru, K. Migita, Y. Maeda [et al.] // *Liver International*. – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 39–45.

234. Serum fragmented cytokeratin 18 levels reflect the histological activity score of nonalcoholic fatty liver disease more accurately than serum alanine aminotransferase levels / M. Tsutsui, N. Tanaka, M. Kawakubo [et al.] // *J Clin Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 44, № 6. – P. 440–447.

235. Serum Interleukin-8, Osteopontin, and Monocyte Chemoattractant Protein 1 Are Associated with Hepatic Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / O. Glass, R. Henao, K. Patel [et al.] // *Hepatology communications*. – 2018. – Vol. 2, № 11. – P. 1344–1355.

236. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile / M. S. Siddiqui, M. Fuchs, M. O. Idowu [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 13, № 53. – P. 1000–1008.e3.

237. Shaik, F. B. Role of farnesoid X receptor in inflammation and resolution / F. B. Shaik, D. V. R. Prasad, V. R. Narala // *Inflamm. Res.* – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 9–20.

238. Silva, A. K. S. Role of peroxisome proliferator-activated receptors in non-alcoholic fatty liver disease inflammation / A. K. S. Silva, C. A. Peixoto // *Cellular and Molecular Life Sciences.* – 2018. – Vol. 75, № 16. – P. 1–11.

239. Silva, M. T. Secondary necrosis: the natural outcome of the complete apoptotic program / M. T. Silva // *FEBS letters.* – 2010. – Vol. 584, № 22. – P. 4491–4499.

240. Simple steatosis sensitizes cholestatic rats to liver injury and dysregulates bile salt synthesis and transport / D. A. Lionarons, M. Heger, R. F. Van Golen [et al.] // *Scientific reports.* – 2016. – Vol. 6. – P. 31829.

241. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis / Y. Yilmaz, E. Dolar, E. Ulukaya [et al.] // *World journal of gastroenterology: WJG.* – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 837–844.

242. Starley, B. Q. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection / B. Q. Starley, C. J. Calcagno, S. A. Harrison // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51, № 5. – P. 1820–1832.

243. Summers S. A. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity / S. A. Summers // *Progress in lipid research.* – 2006. – Vol. 45, № 1. – P. 42–72.

244. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments / R. Kwok, Y.-K. Tse, G. L.-H. Wong [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics.* – 2014. – Vol. 39, № 3. – P. 254–269.

245. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2 / J. W. Haukeland, J. K. Damas, Z. Konopsky [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 1167–1174.

246. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis / C. Thomas, A. Gioiello, L. Noriega [et al.] // *Cell metabolism*. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 167–177.

247. 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 / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55, № 6. – P. 2005–2023.

248. The effect of resistin on nuclear factor- $\kappa$ B and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in hepatic steatosis / M. M. Qi, X. Q. Guan, L. R. Zhu [et al.] // *Chinese journal of hepatology*. – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 40–44.

249. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population / G. Bedogni, S. Bellentani, L. Miglioli [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 6. – P. 33.

250. The hepatic response to FGF19 is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance / T. C. Schreuder, H. A. Marsman, M. Lenicek [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2010. – Vol. 298, № 3. – G440–445.

251. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies / L. Adams, S. Sanderson, K. D. Lindor, P. Angulo // *Journal of Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 132–138.

252. The Impact of Liver Cell Injury on Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Liver Disease / Y. Alt, A. Grimm, L. Schlegel [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 905–912.

253. The NAFLD Fibrosis Score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, J. M. Hui, G. Marchesini [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45, № 4. – P. 846–854.

254. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20-years / A. E. Feldstein, P. Charatcharoenwitthaya, S. Treeprasertsuk [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 1538–1544.

255. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study / N. Bhala, P. Angulo, D. vander Poorten [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – № 4. – P. 1208–1216.

256. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L. A. Adams, J. F. Lymp, J. S. Sauver [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 113–121.

257. The riddle of nonalcoholic fatty liver disease: progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis / M. Sharma, S. Mitnala, R. K. Vishnubhotla [et al.] // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 147–158.

258. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes / R. J. Perry, V. T. Samuel, K. F. Petersen, G. I. Shulman // *Nature*. – 2014. – Vol. 510, № 7503. – P. 84–91.

259. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease / M. Maximos, F. Bril, P. Portillo Sanchez [et al.] // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 153–160.

260. 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 / N. Sattar, O. Scherbakova, I. Ford [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, №11. – P. 2855–2860.

261. Tilg, H. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis / H. Tilg and A. R. Moschen // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52, № 5. – P. 1836–1846.



262. Tilg, H. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease / H. Tilg, A. R. Moschen // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 19, № 10. – P. 371–379.

263. Tilg, H. The Role of Cytokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / H. Tilg // *Dig Dis*. – 2010. – Vol. 28. – P. 179–185.

264. TNF- $\alpha$  interferes with lipid homeostasis and activates acute and proatherogenic processes / K. Fon Tacer, D. Kuzman, M. Seliskar [et al.] // *Physiological genomics*. – 2007. – Vol. 31, № 2. – P. 216–227.

265. TNF- $\alpha$  messenger ribonucleic acid (mRNA) in patients with nonalcoholic steatohepatitis / N. Alaaeddine, J. Sidaoui, G. Hilal [et al.] // *Eur. Cytokine Netw*. – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 107–111.

266. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas / W. A. Faubion, M. E. Guicciardi, H. Miyoshi [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 1999. – Vol. 103, № 1. – P. 137–145.

267. Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptors in obese children with NAFLD / D. M. Lebensztejn, D. Kowalczyk, E. Tarasów [et al.] // *Advances in Medical Sciences*. – 2010. – Vol. 55, № 1. – P. 74–79.

268. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated hepatocyte apoptosis stimulates fibrosis in the steatotic liver in mice / Y. Osawa, E. Kojika, Y. Hayashi [et al.] // *Hepatology communications*. – 2018. – Vol. 2, № 4. – P. 407–420.

269. Upper limit of normal for alanine aminotransferase: Quo vadis? / L. Pacifico, F. Ferraro, E. Bonci [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2013. – Vol. 422. – P. 29–39.

270. Upper Limits of Normal for Serum Alanine Aminotransferase Levels in Chinese Han Population / M.-H. Zheng, K.-Q. Shi, Y.-C. Fan [et al.] // *PLOS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – P. e43736.

271. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity / M. Mueller, A. Thorell, T. Claudel [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2015. – Vol. 62, № 6. – P. 1398–1404.

272. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice-an exploratory case-control study / K. Dvorak, J. Stritesky, J. Petryl [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. e111551.

273. Vaspin, resistin, retinol binding protein-4, interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-6 in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. A. Polyzos, J. Kountouras, V. Polymerou [et al.] // *Annals of hepatology*. – 2016. – Vol. 15, № 5. – P. 705–714.

274. Vernon, G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 274–285.

275. Visceral adipose tissue area as an independent risk factor for elevated liver enzyme in nonalcoholic fatty liver disease / G. E. Chung, D. Kim, M. S. Kwark [et al.] // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, № 9. – P. e573.

276. Wagner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis / M. Wagner, G. Zollner, M. Trauner // *Journal of hepatology*. – 2009. – Vol. 51, № 3. – P. 565–580.

277. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / D. R. LaBrecque, Z. Abbas, F. Anania [et al.] // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2014. – Vol. 48, № 6. – P. 467–473.

278. Yuan, L. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease / L. Yuan, K. Bambha // *World J Hepatol*. – 2015. – Vol. 7, № 28. – P. 2811–2818.