



УДК 616.36-002.08+577.192.619

DOI: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772

Степанов Ю.М., Недзвецька Н.В., Ягмур В.Б., Кленіна І.А.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Неалкогольна жирова хвороба печінки: особливості метаболічних змін на різних етапах розвитку хвороби

For cite: Gastroenterologia. 2018;52(1):1-6. doi: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772

Резюме. Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — хронічне дифузне захворювання печінки, що включає простий стеатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) з можливістю прогресування до цирозу або навіть гепатоцелюлярної карциноми. Відомо багато причин стеатозу печінки, однак НАЖХП асоціюється переважно з інсулінорезистентністю і метаболічним синдромом (МС), що дало підставу розглядати НАЖХП як печінкову маніфестацію останнього. Печінка відіграє ключову роль в обміні жирних кислот (ЖК) і тригліцеридів, забезпечуючи синтез, накопичення, секрецію і окислення ЖК. При властивому МС абдомінальному ожирінні відзначається ексцесивний потік ЖК від вісцерального жиру через портальну вену в печінку з розвитком стеатозу. Накопичення ліпідів у печінці запускає каскад прооксидативних гепатотоксичних подій, що призводять до розвитку НАСГ і можливого його прогресування. **Мета:** визначення особливостей метаболічних змін на різних етапах розвитку НАЖХП. **Матеріали та методи.** В дослідження увійшли пацієнти з НАЖХП, які проходили обстеження та лікування у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усім хворим виконували ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, проводили стандартні біохімічні дослідження та визначення в сироватці крові загального холестерину, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, глюкози, інсуліну. **Результати.** Метаболічні зміни у вигляді інсулінорезистентності та проатерогенних змін ліпідограма, що характерні для всіх хворих із НАЖХП, були більш виражені при стеатозі печінки. **Висновки.** Отримані результати обумовлюють необхідність обов'язкового дослідження показників ліпідного та вуглеводного обміну у пацієнтів зі стеатозом печінки для своєчасної корекції порушень, що зменшить прогресування НАЖХП. **Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки; метаболічний синдром; стеатоз; стеатогепатит; інсулінорезистентність; ліпідний обмін

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) відома як найбільш поширене хронічне захворювання печінки в світі [1]. Значення НАЖХП як домінуючої причини хронічної патології печінки очікувано збільшиться протягом наступних десятиліть, враховуючи сучасну ефективну антивірусну терапію гепатиту С і триваючу епідемію ожиріння [2]. Актуальність проблеми НАЖХП, особливо неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) з фіброзом, пов'язана з тим, що у па-

цієнтів спостерігається більш висока смертність як від пов'язаних з печінкою, так і не пов'язаних з нею причин порівняно з населенням в цілому [3].

На даний час доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП і метаболічного синдрому (МС), що пов'язані з розвитком цукрового діабету 2 типу, серцево-судинними захворюваннями і тяжкими формами захворювання печінки, включаючи цироз і гепатоцелюлярну карциному. Однак не всі пацієнти з НАЖХП мають типові особливості МС. Наприклад,

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2018
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Степанов Юрій Миронович, доктор медичних наук, професор, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastrodnepr@i.ua

For correspondence: Yu. Stepanov, MD, PhD, Professor, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastrodnepr@i.ua

пацієнти з НАЖХП, які несуть щонайменше 1 палатиноподібний фосфоліпазний домен, що містить 3-генний варіант алелі (PNPLA3), не мають метаболічних порушень [4, 5].

За оцінками, НАЖХП охоплює до третини населення в цілому і до 70 % пацієнтів з діабетом і ожирінням [1]. Збільшення її поширеності викликає побоювання щодо зростання числа пацієнтів з цирозом і кінцевою стадією захворювання печінки з віком. НАЖХП визначається як наявність жирової інфільтрації печінки, яка діагностується візуалізаційним або гістологічним методом за умови виключення інших причин накопичення печінкового жиру (наприклад, значного споживання алкоголю, ліків, що викликають ожиріння печінки, і інших причин захворювання печінки). Ультрасонографія печінки, комп'ютерна томографія і магнітно-резонансна томографія є визнаними методами виявлення печінкової жирової інфільтрації [6, 7].

МС стає все більш поширеним у всьому світі. За даними National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), загальна поширеність МС збільшилася з 32,9 % у 2003–2004 рр. до 34,7 % у 2011–2012 рр., причому відзначається значно більш висока поширеність серед жінок порівняно з чоловіками і у латиноамериканців порівняно з європейцями [8].

МС складається з групи взаємозалежних факторів, включаючи центральне ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемію та підвищений артеріальний тиск. У 2009 році представники International Diabetes Federation; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society та The International Association for the Study of Obesity розробили консенсусні критерії (табл. 1) [9], за якими діагноз МС підтверджується за наявності трьох з п'яти діагностичних критеріїв (статеві та етнічні пороги для окружності талії були рекомендовані для визначення абдомінального ожиріння, і абдомінальне ожиріння не є необхідною умовою для діагностики, але це 1 з 5 критеріїв).

Добре відомо, що НАЖХП часто зустрічається в контексті МС. Поширеність МС у пацієнтів з НАЖХП збільшується з більш високим індексом маси тіла (ІМТ): з 18 % у пацієнтів з НАЖХП з нормальною масою тіла до 67 % у хворих НАЖХП, які страждають від ожиріння [10]. У тій же когорті пацієнтів наявність МС

асоціювалася з більш високим ризиком розвитку НАСГ і розвиненого фіброзу: 88 % пацієнтів з НАСГ мали МС порівняно з 53 % пацієнтів зі стеатозом печінки [10]. За даними National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), МС, але не ожиріння незалежно був пов'язаний з підвищеним ризиком загальної смертності серед пацієнтів з НАЖХП [11].

Навпаки, НАЖХП також сильно пов'язана з розвитком МС. Недавній метааналіз, що включає об'єднану популяцію 81 411 пацієнтів, показав, що НАЖХП, діагностована або на підставі підвищення печінкових трансаміназ, або ультрасонографічно, значно збільшила ризик розвитку МС протягом 5-річного періоду спостереження з відносним ризиком 1,80 для аланінамінотрансферази та 3,22 для ультрасонографії [12]. А в роботі корейських вчених [13] пацієнти з НАЖХП без ожиріння мали більш високі показники поширеності деяких компонентів МС (високі рівні тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, порушення глюкози натще), ніж у пацієнтів з ожирінням.

Як детермінанта НАЖХП розподіл жирової тканини може бути важливішим, ніж загальна жирова маса [14–16]. НАЖХП корелює більше з абдомінальним ожирінням, ніж з ІМТ [17]. Вісцелярна жирова тканина (ВЖТ) збільшується у пацієнтів з НАЖХП і незалежно пов'язана з підвищеними ризиками НАСГ і НАЖХП із значним фіброзом [18]. Це може бути обумовлено тим, що печінка отримує венозну кров з порталної системи, що містить вільні жирні кислоти і цитокіни, які секретуються ВЖТ [19]. В недавньому когортному дослідженні 2017 пацієнтів із середнім терміном спостереження 4,4 року об'єм ВЖТ був позитивно кількісно-залежно пов'язаний з розвитком НАЖХП, а більша товщина підшкірної жирової тканини була обумовлена регресією НАЖХП, незалежно від вісцерального ожиріння [20].

Здатність інсуліну пригнічувати продукцію глюкози порушується у пацієнтів з НАЖХП і/або МС [21]. Це призводить до гіперглікемії і збільшення секреції інсуліну [22]. Метааналіз 117 020 пацієнтів, проведений у 2016 році, продемонстрував значно підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2 типу у пацієнтів з НАЖХП із загальним відносним ризиком 1,97 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,80–2,15) для аланінамінотрансферази і 1,86 (95% ДІ 1,76–1,95) для ультрасонографії

Таблиця 1 — Діагностичні критерії метаболічного синдрому [9]

Діагностичні критерії	Категоріальні точки відсіку
Окружність талії	Залежно від етнічної приналежності, статі*
Глікемія натще	≥ 100 мг/дл і/або лікування з приводу гіперглікемії
Тригліцериди	≥ 150 мг/дл і/або лікування з приводу підвищених тригліцеридів
Ліпопротеїди високої щільності	< 40 мг/дл у чоловіків; < 50 мг/дл у жінок
Артеріальний тиск	Систолічний ≥ 130 мм рт.ст. і/або діастолічний ≥ 85 мм рт.ст.

Примітки: * — етнічні та гендерні особливості критеріїв окружності талії: Європа — 102 см або більше у чоловіків та 88 см або більше у жінок, Азія — 90 см або більше у чоловіків та 80 см або більше у жінок, Близький Схід, Середземномор'я, Африка — 94 см або більше у чоловіків і 80 см або більше у жінок, Центральна і Південна Америка — 90 см або більше у чоловіків і 80 см або більше у жінок. **Визначення МС:** наявність щонайменше 3 з 5 критеріїв.

відповідно [12]. Однак взаємозв'язок між цукровим діабетом 2 типу і НАЖХП є складним і може бути двобічним. Розвиток цукрового діабету 2 типу може сприяти прогресуванню СП до НАСГ, розвиненого фіброзу, цирозу і гепатоцелюлярної карциноми [23].

Метою нашого дослідження було визначення особливостей метаболічних змін на різних етапах розвитку НАЖХП.

Матеріали та методи

У дослідження ввійшли пацієнти з НАЖХП, які проходили обстеження та лікування у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Пацієнти з іншою патологією печінки, а саме вірусні, лікарські, автоімунні та алкогольні гепатити, з дослідження виключалися.

Усім хворим виконували ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, проводились стандартні біохімічні дослідження та визначення в сироватці крові загального холестерину, β -ліпопротеїдів (β -ЛП), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), глюкози, інсуліну та С-пептиду.

Для оцінки інсулінорезистентності використовували індекс НОМА за такою формулою:

$$НОМА-IR = G0 \times I0 / 22,5,$$

де $G0$ — рівень глюкози натще (ммоль/л), $I0$ — рівень інсуліну натще (мкОд/мл).

Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Більшість даних мали нормальний розподіл, тому використовувалися показники параметричної статистики. Усі кількісні показники наведені у вигляді $M \pm m$, де M — середнє арифметичне, m — стандартне відхилення. Для визначення значущості відмінностей між групами використовували t -критерій Стьюдента. Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

валися показники параметричної статистики. Усі кількісні показники наведені у вигляді $M \pm m$, де M — середнє арифметичне, m — стандартне відхилення. Для визначення значущості відмінностей між групами використовували t -критерій Стьюдента. Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Під спостереженням знаходились 122 хворі на неалкогольну жирову хворобу печінки віком від 19 до 74 років (середній вік становив $(45,1 \pm 11,9)$ року), які проходили обстеження і лікування у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» протягом 2010–2016 рр. Серед них 57 жінок (46,7 %; середній вік $(47,8 \pm 9,6)$ року) та 65 чоловіків (53,3 %; середній вік $(42,7 \pm 13,3)$ року).

Діагностика НАЖХП здійснювалася за загальноприйнятими критеріями з обов'язковим виключенням вживання алкоголю. Всі обстежені хворі були розподілені на 3 групи: I група — 15 хворих на стеатоз печінки (СП), II група — 92 пацієнти зі стеатогепатитом (СГ) та III група — 15 хворих на цироз печінки (ЦП) неалкогольної етіології.

Зіставлення антропометричних даних (табл. 2) показало, що індекс маси тіла у хворих на ЦП був вірогідно нижчим, ніж в групі зі СП. Показники зросту та маси тіла обстежених хворих вірогідно не відрізнялися між собою.

У всіх хворих на НАЖХП відзначалися зміни показників ліпідогамі (табл. 3). Так, у всіх пацієнтів було встановлено підвищення вмісту ХС, β -ЛП, ЛПНЩ щодо референтних величин. При цьому рівень ЛПВЩ, навпаки, був знижений у більшості хворих, але

Таблиця 2 — Показники антропометричних даних в обстежених хворих ($M \pm m$)

Показник	I група (n = 15)	II група (n = 92)	III група (n = 15)
Зріст, м	1,73 \pm 0,10	1,74 \pm 0,09	1,75 \pm 0,10
Маса тіла, кг	91,3 \pm 16,3	89,2 \pm 14,1	83,9 \pm 14,6
ІМТ, кг/м ²	30,5 \pm 4,4	29,6 \pm 4,5	27,3 \pm 3,98*

Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідність розбіжностей між показниками I та III груп за t -критерієм Стьюдента.

Таблиця 3 — Характеристика біохімічних показників ліпідного обміну крові хворих на НАЖХП ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	I група (n = 15)	II група (n = 92)	III група (n = 15)	Контрольна група (n = 20)
Холестерин, ммоль/л	5,86 \pm 1,30	5,22 \pm 1,56	4,90 \pm 2,14	5,2 \pm 0,6
β -ЛП, ммоль/л	59,6 \pm 16,1*	58,53 \pm 22,14	56,53 \pm 35,95	45,00 \pm 2,25
ТГ, ммоль/л	1,15 \pm 0,61	1,19 \pm 0,51	0,94 \pm 0,54	1,16 \pm 0,06
ЛПВЩ, ммоль/л	1,25 \pm 0,40	1,17 \pm 0,41	1,22 \pm 0,54	1,49 \pm 0,12
ЛПНЩ, ммоль/л	3,77 \pm 0,94	3,45 \pm 1,10	3,36 \pm 1,46	3,10 \pm 0,50
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,47 \pm 0,25	0,40 \pm 0,17	0,34 \pm 0,16	0,65 \pm 0,14

Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідність розбіжностей між показниками I групи та контролем за t -критерієм Стьюдента.

Таблиця 4 – Характеристика біохімічних показників вуглеводного обміну хворих на НАЖХП (M ± m)

Показник, од. виміру	I група (n = 15)	II група (n = 92)	III група (n = 15)	Контрольна група (n = 20)
Глюкоза, ммоль/л	5,43 ± 1,60	5,20 ± 0,84 ^{*,**}	4,70 ± 0,58	4,7 ± 0,5
Інсулін, мкОд/мл	17,63 ± 7,46 ^{**}	16,41 ± 5,84 ^{**}	17,23 ± 6,91 ^{**}	7,8 ± 1,3
НОМА	4,52 ± 3,00 ^{**}	3,90 ± 1,93 ^{**}	3,57 ± 1,45 ^{**}	1,9 ± 0,8
С-пептид, нг/мл	578,29 ± 282,80 ^{**}	517,94 ± 220,65 ^{**}	517,71 ± 258,72 ^{**}	313,0 ± 110,6

Примітки: * – $p < 0,05$ – вірогідність розбіжностей між показниками II та III груп за t-критерієм Стьюдента; ** – $p < 0,05$ – вірогідність розбіжностей між показниками досліджуваних груп хворих та контрольною групою за t-критерієм Стьюдента.

без вірогідних відмінностей між групами і контролем ((1,25 ± 0,40) ммоль/л при СП, (1,17 ± 0,41) ммоль/л при СГ та (11,22 ± 0,54) ммоль/л при ЦП відповідно). Найбільш виражені зміни ліпидограми були встановлені у хворих зі СП, але вірогідно лише за вмістом β-ЛП ((59,6 ± 16,1) ммоль/л при СП проти (45,00 ± 2,25) ммоль/л в контрольній групі відповідно).

Таким чином, було встановлено, що в усіх пацієнтів з НАЖХП спостерігається порушення ліпідного обміну (збільшення вмісту ХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ вище референтних величин), яке може бути як причиною, так і результатом фактором жирової хвороби печінки, та вказує на порушення обміну і транспорту ХС, порушення утилізації ліпідів, зниження здатності печінки депонувати ХС. Той факт, що середній рівень цих показників у хворих на ЦП був нижчим, ніж у пацієнтів зі СП, може пояснюватись зменшенням синтетичної функції печінки при розвитку фіброзу. Важливим компонентом отриманих результатів також було зниження рівня ЛПВЩ, ймовірно, обумовлене недостатнім синтезом їх складових аполіків в печінці при хронічних захворюваннях печінки.

Оцінка показників вуглеводного обміну (табл. 4) показала, що рівні глікемії натще у хворих на НАЖХП були трохи вищими від показників в контрольній групі. При цьому найвищі значення глікемії натще відзначалися у хворих на СП, менш високі – при СГ та нормальні – при ЦП. Вірогідно вищий рівень глікемії у спостережуваних хворих, ніж у контролі ((4,7 ± 0,5) ммоль/л), був підтверджений: у хворих СГ – (5,2 ± 0,84) ммоль/л, що також було вірогідно вище, ніж в групі з ЦП ((4,7 ± 0,58) ммоль/л).

Вміст інсуліну і С-пептиду вірогідно перевищував показники контролю в усіх групах, вказуючи на формування інсулінорезистентності. При цьому рівень інсуліну і С-пептиду був вище у хворих на СП ((17,63 ± 7,46) мкОд/мл і (578,29 ± 282,8) нг/мл), ніж у пацієнтів зі СГ ((16,41 ± 5,84) мкОд/мл і (517,94 ± 220,65) нг/мл відповідно) та ЦП ((17,23 ± 6,91) мкОд/мл і (517,71 ± 258,72) нг/мл відповідно), що, з одного боку, могло відображати більш напружену продукцію інсуліну при СП, з іншого – бути наслідком більш частого порушення глікемії натще при СП, ніж при СГ та ЦП.

Резистентність до інсуліну оцінювалася за допомогою індексу НОМА-ІР. Було встановлено, що показники НОМА-ІР у всіх пацієнтів з НАЖХП досягали рівня

ІР (> 3) і вірогідно відрізнялися від даних у контрольній групі. Крім того, ці зміни були більш виражені у хворих з СП – (4,52 ± 3,00), ніж при СГ та ЦП – (3,90 ± 1,93) і (3,57 ± 1,45) відповідно.

Порушення вуглеводного обміну у вигляді інсулінорезистентності характерні для всіх хворих на НАЖХП, які, за даними індексу НОМА та С-пептиду, при стеатозі печінки вірогідно перевищували показники при СГ та ЦП. Виявлені порушення ліпідного обміну (збільшення вмісту ХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ на тлі зниження рівня ЛПВЩ), що також були більш виражені у хворих на СП, в поєднанні з переважанням в цій групі хворих з надлишковою масою тіла (66,7 %) та ожирінням (33,3 %), вказують на інтенсивність метаболічних змін на початковому етапі розвитку НАЖХП. Навпаки, отримані дані метаболічних змін при ЦП не суперечать даним зарубіжних дослідників щодо асоціації більш тяжкого та агресивного перебігу НАЖХП з відсутністю ожиріння та змін метаболічного статусу [13].

Висновки

Отримані результати дослідження обумовлюють необхідність обов'язкового дослідження метаболічного статусу у пацієнтів з НАЖХП для своєчасної корекції виявлених порушень, що зменшить прогресування НАЖХП.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;9(6):524-530.e1; quiz e60. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
2. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology.* 2014 Jun;59(6):2188-95. doi: 10.1002/hep.26986.
3. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology.* 2013 Apr;57(4):1357-65. doi: 10.1002/hep.26156.

4. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ; NASH CRN. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):894-903. doi: 10.1002/hep.23759.
5. Lallukka S, Sevastianova K, Perttila J, et al. Adipose tissue is inflamed in NAFLD due to obesity but not in NAFLD due to genetic variation in PNPLA3. *Diabetologia*. 2013 Apr;56(4):886-92. doi: 10.1007/s00125-013-2829-9.
6. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):442-8. doi: 10.1002/hep.22376.
7. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):454-62. doi: 10.1002/hep.23312.
8. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA*. 2015 May 19;313(19):1973-4. doi: 10.1001/jama.2015.4260.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
10. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003 Apr;37(4):917-23. doi: 10.1053/jhep.2003.50161.
11. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut*. 2010 Oct;59(10):1410-5. doi: 10.1136/gut.2010.213553.
12. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;31(5):936-44. doi: 10.1111/jgh.13264.
13. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, Lee C, Kwon H, Chung GE. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol*. 2012 Dec;107(12):1852-8. doi: 10.1038/ajg.2012.314.
14. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD; Asia-Pacific Working Party on NAFLD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun;22(6):775-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05002.x.
15. Park BJ, Kim YJ, Kim DH, et al. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;23(6):900-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05212.x.
16. Kim D, Park BJ, Kim W, et al. Visceral fat as a strong and independent risk factor of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134:A782-A783. doi: 10.1016/S0016-5085(08)63655-0.
17. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):449-57. doi: 10.1002/hep.22350.
18. Yu SJ, Kim W, Kim D, et al. Visceral obesity predicts significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(48):e2159. doi: 10.1097/MD.0000000000002159.
19. Kim D, Chung GE, Kwak MS, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):132-8.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.024.
20. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):E1756-60. doi: 10.1210/jc.2011-0615.
21. Du T, Sun X, Yuan G, et al. Lipid phenotypes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016 Sep;65(9):1391-8. doi: 10.1016/j.metabol.2016.06.006.
22. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Nov;2(11):901-10. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4.
23. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;10(6):330-44. doi: 10.1038/nrgastro.2013.41.

Отримано 24.01.2018 ■

Степанов Ю.М., Недзвецкая Н.В., Ягмур В.Б., Кленина И.А.
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Неалкогольная жировая болезнь печени: особенности метаболических изменений на разных этапах развития болезни

Резюме. *Актуальность.* Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое диффузное заболевание печени, которое включает простой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с возможностью прогрессирования до цирроза или даже гепатоцеллюлярной карциномы. Известно много причин стеатоза печени, однако НАЖБП ассоциируется преимущественно с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом (МС), что дало основание рассматривать НАЖБП как печеночную манифестацию последнего. Печень играет ключевую роль в обмене жирных кислот (ЖК) и триглицеридов, обеспечивая синтез, накопление, секрецию

и окисление ЖК. При свойственном МС абдоминальном ожирении отмечается эксцессивный поток ЖК от висцерального жира через портальную вену в печень с развитием стеатоза. Накопление липидов в печени запускает каскад прооксидативных гепатотоксических событий, которые приводят к развитию НАСГ и возможного его прогрессирования. *Цель:* определение особенностей метаболических изменений на разных этапах развития НАЖБП. *Материалы и методы.* В исследование вошли пациенты с НАЖБП, которые проходили обследование и лечение в отделении заболеваний печени и поджелудочной железы ГУ «Институт гастроэнтерологии

НАМН України». Всем больным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, проводились стандартные биохимические исследования и определения в сыворотке крови общего холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, глюкозы, инсулина. **Результаты.** Метаболические изменения в виде инсулинорезистентности и проатерогенных изменений липидограммы, характерные для всех

больных с НАЖБП, были более выражены при стеатозе печени. **Выводы.** Полученные результаты обуславливают необходимость обязательного исследования показателей липидного и углеводного обмена у пациентов со стеатозом печени для своевременной коррекции нарушений, что уменьшит прогрессирование НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; метаболический синдром; стеатоз; стеатогепатит; инсулинорезистентность; липидный обмен

Yu.M. Stepanov, N.V. Nedzvetskaya, V.B. Yagmur, I.A. Klenina

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Non-alcoholic fatty liver disease: features of metabolic changes at different stages of the disease

Abstract. Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic diffuse liver pathology that includes simple steatosis, non-alcoholic steatohepatitis with the risk of progression to cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. There are many causes of hepatic steatosis, but NAFLD is associated primarily with insulin resistance and metabolic syndrome, which gave grounds for considering NAFLD as a hepatic manifestation of the last one. The liver plays a key role in the metabolism of fatty acids and triglycerides, providing synthesis, accumulation, secretion and oxidation of fatty acids. With abdominal obesity inherent to metabolic syndrome, an excessive flow of fatty acids from visceral fat through the portal vein into the liver is noted, with the development of steatosis. The accumulation of lipids in the liver triggers a cascade of prooxidant hepatotoxic events that lead to the development of non-alcoholic steatohepatitis and its possible progression. The purpose was to establish the features of metabolic changes at different stages of NAFLD. **Materials and methods.** The study included patients with

NAFLD, who underwent examination and treatment at the department of liver and pancreatic diseases of the Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine. All patients underwent ultrasonography of the abdominal organs, standard biochemical tests and evaluation of blood serum level of total cholesterol, β -lipoproteins, triglycerides, low-density lipoproteins, very-low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, glucose, insulin and C-peptide. The HOMA index was used to assess insulin resistance. **Results.** Metabolic changes in the form of insulin resistance and proatherogenic changes on the lipidogram, which are characteristic for all patients with NAFLD, were more significant in liver steatosis. **Conclusions.** Results of our study necessitate the mandatory study of lipid and carbohydrate metabolism in patients with NAFLD for timely correction of disorders, which will reduce the progression of this disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; metabolic syndrome; steatosis; steatohepatitis; insulin resistance; lipid metabolism