



Т. А. Соломенцева

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»,
Харьков

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения: что первично?

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) объединяет спектр заболеваний — стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Исследования последних лет показали высокую распространенность НАЖБП и ее тесную патогенетическую связь с метаболическим синдромом. Наличие связи между метаболическим синдромом и НАЖБП позволило предположить, что оба этих состояния имеют патогенетическую взаимосвязь и общие пути и механизмы развития. Инсулинорезистентность и воспаление вовлечены в процесс обоих заболеваний. Инсулинорезистентность способствует воспалению, которое повышает липолиз адипоцитов и усугубляет липотоксичность. Кроме того, инсулинорезистентность и воспаление образуют порочный круг, стимулируя друг друга и ускоряя развитие НАЖБП. При НАЖБП биологически активная жировая ткань регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6) и противовоспалительных цитокинов (адипонектина).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, фактор некроза опухоли, интерлейкин.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — наиболее частая причина заболеваний печени в мире. В последние годы данная нозология занимает первые позиции, обогнав по распространенности вирусные гепатиты и алкогольную болезнь печени [32]. По данным разных авторов, распространенность НАЖБП в общей популяции составляет от 6,3 до 33,0%, в среднем — 20%. Вариабельность частоты встречаемости НАЖБП в популяции связана с различными методами выявления стеатоза печени и интерпретацией результатов исследования. Эпидемиологические данные о распространенности НАЖБП варьируют в зависимости от региона. Наибольшая распространенность заболевания печени на фоне метаболических нарушений наблюдается в западных экономически развитых странах. По данным клинических исследований, в этих странах растет количество больных с НАЖБП на фоне метаболического синдрома (МС).

Исследования последних лет выявили высокую распространенность НАЖБП и ее тесную

патогенетическую связь с метаболическими нарушениями [9]. Большинство пациентов с НАЖБП и особенно с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) имеют один или несколько компонентов МС (центральное ожирение, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия, артериальная гипертензия). В свою очередь среди пациентов с метаболическими нарушениями, такими как ожирение и сахарный диабет (СД), частота НАЖБП может достигать 75–100% [15].

Наличие связи между МС и НАЖБП позволило предположить, что оба этих состояния имеют патогенетическую взаимосвязь и общие пути и механизмы развития [5]. Существует точка зрения, что НАЖБП является печеночной манифестацией МС.

Учитывая рост распространенности НАЖБП, важное значение для врачей и пациентов приобретают знания об этом заболевании. В последние годы открыты новые механизмы развития НАЖБП, появились новые возможности диагностики, продолжают изучать взаимосвязь и особенности патогенеза НАЖБП на фоне МС. По-

лученные данные позволили ответить на некоторые вопросы, но многое еще остается неясным.

Спектр НАЖБП представляет собой континуум от стеатоза до НАСГ, в конечном итоге — до развития цирроза печени. Определяющим признаком заболевания является наличие более высокого, чем обычно, накопления липидов в печени при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя (> 20 г/сут для мужчин и > 10 г/сут для женщин). Критерии для стеатоза печени: наличие липидов в цитоплазме гепатоцитов, выше 95-го перцентиля для здоровых лиц (> 55 мг/г печени), более 5% от массы печени или обнаружение липидов в более чем 5% гепатоцитов при гистологическом исследовании [39].

Увеличение висцеральной жировой ткани и развитие ИР являются первичным патофизиологическим механизмом и ключевым расстройством, ведущим к стеатозу печени у больных с МС. На животных моделях было обнаружено, что в печени одновременно развиваются стеатоз и ИР, что указывает на то, что стеатоз является фактором развития ИР [40]. Однако в другом исследовании у мышей с более специфическими мутациями для НАЖБП не развивалась ИР. В популяции пациентов с НАЖБП, получены противоречивые данные о развитии стеатоза и ИР [16]. Несогласованные ассоциации между стеатозом печени и ИР у больных НАЖБП предполагают сложное взаимодействие между ними. Эти наблюдения привели к гипотезе о том, что наличие ИР зависит от многих факторов, в том числе от места накопления жира. Необходимо провести исследования для определения причинно-следственной связи между ИР и стеатозом печени. Ключевым фактором в развитии накопления жира в организме является то, что липогенетический путь остается чувствительным к воздействию инсулина, тогда как пути глюконеогенеза, которые обычно ингибируются инсулином, становятся устойчивыми. Результатом этого процесса является гипергликемия, которая стимулирует организм вырабатывать больше инсулина. Гиперсекреция инсулина стимулирует липогенез, опосредованно с помощью регуляторного связывающего белок фактора SREBP-1c [14]. Высокий уровень глюкозы сам по себе может активировать липогенез через транскрипционный фактор ChREBP. Последний увеличивает *de novo* синтез СЖК посредством регуляции большого количества ферментов, включая пируваткиназу, синтазу жирных кислот, ацетил-КоА-карбоксилазу [18]. Физиологическое действие инсулина изменяется при наличии МС, что приводит к увеличению липо-

лиза, повышенному синтезу свободных жирных кислот (СЖК), снижению уровня аполипопротеина В-100 в печени, что способствует развитию висцерального ожирения.

Висцеральное ожирение — это особый тип распределения жировой ткани, который характеризуется отложением жира в органах и тканях. Наиболее подвержены эктопическому накоплению жира печень, мышцы, сердце [30]. Висцеральная жировая ткань метаболически активна и выполняет функцию регулятора обменных процессов в организме. Она является источником липидов, гормонов и цитокинов, которые оказывают непосредственное влияние на патологические процессы в организме.

Накопление триглицеридов в печени представляет собой первичное звено патогенеза НАЖБП, но прогрессирование в НАСГ требует наличия дополнительных патофизиологических аномалий [26]. СЖК вовлечены в патогенез метаболических нарушений, связанных с ИР, в частности они имеют ключевое значение в патогенезе НАЖБП, ожирения, СД 2 типа [22]. Плазменные СЖК реабсорбируются в разные органы, особенно в печень и мышцы, и если их не окислять, то они накапливаются в форме триглицеридов внутри цитоплазматических липидных капель, а некоторые липидные промежуточные соединения, такие как диацилглицерины, приводят к клеточной липотоксичности и митохондриальной дисфункции [35].

Жировая ткань как эндокринный орган участвует не только в балансе энергии, она выделяет хемокины, которые реализуют метаболические процессы. Эти адипокины характеризуются спектром периферических и центральных эффектов, активируют макрофаги, которые высвобождают про- и противовоспалительные цитокины, что усиливает воспаление и подавляет противовоспалительные.

Адипонектин — это адипоцитокин, тесно связанный с основными метаболическими нарушениями в организме (ожирением, НАЖБП, ИР и СД 2 типа) [13]. Он уменьшает жировые отложения, улучшает чувствительность к печеночному и периферическому инсулину, его содержание обратно пропорционально индексу массы тела и ИР. В печени адипонектин предотвращает накопление липидов путем увеличения β -окисления СЖК и/или путем уменьшения синтеза СЖК кислот *de novo* в гепатоцитах частично — за счет подавления SREBP-1, ключевого регулятора синтеза жирных кислот [29].

Обнаружено, что концентрации адипонектина в плазме значительно ниже у пациентов с ожире-

нием и СД 2 типа с преобладанием висцерального жира [28]. Определенные генотипы гена адипонектина были связаны с более высоким риском развития ИР и СД 2 типа у больных с НАЖБП и избыточной массой тела [33].

Адипонектин секретируют исключительно адипоциты. Он относится к противовоспалительным адипокинам. Имеются сообщения о том, что адипонектин тормозит развитие воспалительной реакции в печени и фиброза у больных НАЖБП с сопутствующим ожирением [11]. Это позволяет сделать вывод о том, что сигнальный путь ADIPOR2 печени может быть мишенью для лечения НАЖБП.

Кроме того, доказана связь адипонектина с фиброзом печени и воспалением. Предполагают, что он может прямо или косвенно участвовать в патогенезе НАСГ. При использовании мышинной модели с индуцированной эндотоксином острой печеночной травмой у мышей, страдающих ожирением, было обнаружено, что адипонектин предотвращает печеночное повреждение, ингибируя синтез и/или высвобождение фактора некроза опухоли α (ФНО- α). В других исследованиях также наблюдали защитный эффект адипонектина при НАЖБП [37].

Разное распределение специфических изоформ адипонектина и более низкий его уровень были обнаружены у пациентов с НАЖБП с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Это объясняет метаболические нарушения и более тяжелое течение стеатоза печени у больных НАЖБП с сопутствующим ожирением и СД 2 типа. У больных НАЖБП с ожирением концентрация адипонектина ниже, чем у лиц с нормальной массой тела, несмотря на более высокие концентрации жирных кислот и интенсивный липолиз [12]. Поэтому низкое содержание адипонектина у больных НАЖБП усиливает перегрузку жирными кислотами, способствует окислению липидов, а следовательно, играет роль в прогрессировании от стеатоза к стеатогепатиту [1]. В двух небольших исследованиях получены противоречивые результаты. Печеночная экспрессия мРНК адипонектина и рецептора ADIPOR2 была значительно ниже у пациентов с НАСГ по сравнению с больными НАЖБП. В недавно проведенном исследовании [20] выявлена обратная пропорциональная связь концентрации адипонектина в сыворотке и прямо пропорциональная зависимость висфатина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ФНО- α от наличия НАЖБП.

Прогрессирование стеатоза в стеатогепатит у больных с МС — частый клинический сценарий, ассоциирующийся с ухудшением прогноза

для пациентов. Ключевая особенность НАСГ — наличие воспаления и последующего фиброза. Изменение концентрации провоспалительных цитокинов у больных НАЖБП позволяет предположить, что системное воспаление является важным фактором прогрессирования заболевания и развития фиброза в печени у больных с МС.

Большое количество исследований показали, что жировая ткань — это основной источник воспалительных молекул при ожирении. Высвобождение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 из адипоцитов способствует развитию системного воспаления, связанного с ожирением, и прогрессированию НАЖБП до НАСГ и фиброза [34]. Факторы, определяющие наличие и степень воспаления и фиброза, еще недостаточно изучены. Предложено несколько возможных механизмов, включая факторы хозяина, например, ожирение и нарушения углеводного обмена. Эти состояния приводят к дефектам структуры и функции митохондрий, изменяют экспрессию провоспалительных цитокинов, способствуют накоплению железа в печени, изменяют состав кишечной микробиоты. Все эти факторы усиливают воспаление в печеночной ткани и ускоряют фиброгенез печени. Появление активных форм кислорода усиливает окислительный стресс в гепатоцитах, приводит к прогрессированию воспаления, развитию фиброза. Активацию как дольчатых звездчатых клеток, так и печеночных клеток-предшественников, наблюдали у больных НАЖБП с сопутствующим ожирением [21].

Тучность, которая часто ассоциируется с ИР, рассматривают как хроническое системное воспаление низкой градации, в котором жировая ткань и ее гормоны играют центральную роль [2].

Системное воспаление — общий патогенетический механизм развития как висцерального ожирения, так и хронических заболеваний печени [3]. Источники провоспалительных факторов и механизмы воспаления в печени, опосредованного ожирением, остаются спорными. Активация воспалительных процессов включает подготовку к воспалительному ответу, что приводит к транскрипционной активации ИЛ-18, ИЛ-1 β и генов активации комплекса воспаления и завершается секрецией активных провоспалительных цитокинов и адипокинов [25].

Основным цитокином в процессе системного воспаления является ФНО- α , который связан как с ИР, так и с прогрессированием НАСГ [23]. ФНО- α -опосредованная ИР коррелировала с повышенным уровнем SREBP-1с и стеатозом печени [4]. Содержание ФНО- α в сыворотке крови и ткани печени коррелировало с повышением уровня

воспаления, стеатоза и гистологического повреждения гепатоцитов у пациентов с НАСГ [20].

У больных НАЖБП в сочетании с МС повышается активность ИЛ-6. Увеличенное содержание ИЛ-6 коррелировало с развитием ИР, диабетом и накоплением жира в печени у животных и людей [10]. Кроме того, как и в случае ФНО- α , экспрессия ИЛ-6 коррелирует с тяжестью заболевания у пациентов с НАСГ [19]. Хотя механизм этих корреляций не ясен, ИЛ-6 был идентифицирован на ранних стадиях заболевания печени как регенеративный фактор. Он был медиатором воспаления, апоптоза и повреждения/фиброзирования печени. Недавно проведенные исследования показали тесную связь между НАЖБП и НАСГ на фоне МС с повышением уровня ИЛ-6, лептина и ФНО- α , а также со снижением содержания адипонектина [20]. Показано также, что эти метаболиты коррелируют с прогрессированием заболевания [36]. Полученные данные могут быть основанием для использования этих маркеров в ранней неинвазивной диагностике НАЖБП и стеатогепатита у больных с МС, а также для выявления прогрессирования болезни.

Таким образом, ФНО- α связан с ИР, усилением периферического липолиза, стеатозом печени, воспалением, некрозом, апоптозом и фиброзом. С учетом этого некоторые эксперты предположили, что лекарственные препараты, блокирующие эффекты ФНО- α , могут быть потенциально полезными для лечения НАЖБП [27].

Важным гормоном жировой ткани у больных НАЖБП с сопутствующим ожирением и СД 2 типа является лептин. Как полагают, он участвует во всех этапах развития НАЖБП. В моделях животных лептин предотвращал накопление липидов в неадипозных тканях [24], в частности в печени этот эффект достигался за счет снижения экспрессии SREBP-1. У лиц с нормальной массой тела он в основном связан с белками, а при ожирении циркулирует в свободной форме [8]. Уровень лептина в жировой ткани и плазме зависит от количества жировой ткани и состояния энергетического баланса. Таким образом, содержание лептина выше у лиц с ожирением (центральное ожирение) и увеличивается при переедании и низкой физической активности. Лептин подавляет транскрипцию гена препроинсулина и экскрецию инсулина, что может объяснять высокое содержание лептина у больных НАЖБП и ИР [41].

Исследования популяции экспериментально-го СД 2 типа на моделях человека и животных показали, что полное отсутствие лептина приводит к ожирению и накоплению липидов в пече-

ни. Женщины имеют более высокий уровень циркуляции лептина, чем мужчины. Это может быть связано со стимулирующей ролью эстрогенов или подавляющей ролью андрогенов в образовании лептина. Недавно проведенные исследования [17] показали, что более высокий уровень лептина у женщин по сравнению с мужчинами не зависит от массы тела.

Лептин также является мощным провоспалительным агентом, стимулирующим процессы воспаления в печеночной ткани у больных с НАЖБП. Высокий уровень лептина поддерживается провоспалительными цитокинами и приводит к развитию хронического воспаления у больных НАЖБП с сопутствующим ожирением. Некоторые провоспалительные и инфекционные агенты, такие как ИЛ-1, липополисахариды, ФНО- α , также могут повышать содержание лептина, коррелирующее с уровнем воспаления. Это объясняет более частое выявление стеатогепатита у больных НАЖБП с избыточной массой тела [31].

У больных с НАЖБП лептин считают основным медиатором фиброза печени. Показано, что у крыс, получавших тетрахлорметан (CCl₄), вызывающий воспаление в печеночной ткани, дополнительное введение лептина увеличивало экспрессию проколлагена-1, трансформирующего фактора роста β_1 (TGF β_1) и гладкомышечного актина, что приводило к быстрому прогрессированию фиброза печени [7]. В этом же исследовании выявлено резкое увеличение уровня ФНО- α в сыворотке после инъекций лептина. Предположили, что лептин может усиливать воспаление и независимо влиять на развитие фиброза. Синусоидальные эндотелиальные клетки и клетки Купфера были идентифицированы как основные мишени профиброгенного действия лептина [6]. С другой стороны, лептин-резистентные мыши, или мыши с «заблокированным» лептином, демонстрировали значительное снижение профиброгенных процессов в ткани печени. Этот фиброгенный эффект реализуется опосредованно, лептин в нем является мощным ингибитором митогена и апоптоза. Активированные адипоциты приобретают способность дополнительно секретировать лептин, что приводит к развитию фиброза печени [28].

Эндотоксемия, которая развивается при ожирении из-за изменения состава кишечной микрофлоры, стимулирует макрофаги через толл-подобные рецепторы и способствует продукции ФНО- α , который регулирует продукцию ИЛ-6 из адипоцитов и макрофагов, инфильтрированных в жировой ткани. Таким образом, жировая

ткань у пациентов с ожирением играет важную роль в повышении хронического воспаления низкой степени, что приводит к нарастанию ИР, накоплению липидов в печени и развитию НАЖБП. Накопленные СЖК в гепатоцитах активируют транскрипционный ядерный фактор κ -B, который играет центральную роль в координации экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6 [38].

Механизмы развития и прогрессирования НАЖБП остаются до конца не установленными и требуют проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований. На основании опубликованных данных ключевыми механизмами в развитии и прогрессировании НАЖБП при МС являются провоспалительные цитокины и адипокины — продукты жировой ткани. Механизмы развития и прогрессирования НАЖБП у больных с МС являются очень сложными. В течение последнего десятилетия было подтверждено, что НАЖБП — это больше, чем просто заболевание печени. Огромное коли-

чество доказательств, связывающих НАЖБП с другими внепеченочными заболеваниями, указывает на то, что это многосистемное заболевание. Не известно, является ли НАЖБП фактором риска развития МС или его клиническим проявлением. В настоящее время большинство исследователей поддерживают гипотезу о том, что НАЖБП — это один из патофизиологических механизмов развития компонентов МС (сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа, артериальной гипертензии), но для подтверждения этого необходимо провести проспективные исследования. Наше неполное понимание взаимосвязи упомянутых заболеваний является основным препятствием на пути разработки методов профилактики и лечения НАЖБП и МС. Кроме того, неосведомленность врачей и отсутствие надежных неинвазивных диагностических методов НАЖБП оставляют многих пациентов недиагностированными. По этой же причине нет возможности проводить своевременное лечение и профилактику компонентов МС.

Конфликта интересов нет.

Список литературы

1. Armstrong M.J. et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. — 2014. — Vol. 59(3). — P. 1174–1197.
2. Asrih M., Jornayvaz F.R. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance // *J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 218. — P. R25–R36.
3. Benetti E., Chiazza F., Patel N.S.A. et al. The NLRP3 inflammasome as a novel player of the intercellular crosstalk in metabolic disorders // *Mediat. Inflamm.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 678627.
4. Benhamed F., Postic C. A new pathway to eSCAPE lipotoxicity // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2017. — S2210–7401(17)30222-X.
5. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 55. — P. 2005–2023.
6. Coombes J.D., Choi S.S., Swiderska-Syn M. et al. Osteopontin is a proximal effector of leptin-mediated non-alcoholic steatohepatitis (NASH) fibrosis // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2016. — N 1862(1). — P. 135–144.
7. Ekstedt M. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up // *Hepatology*. — 2015. — Vol. 61. — P. 1547–1554.
8. El-Wakkad A., Hassan N.-M., Sibaii H., El-Zayat S.R. Proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and adipokines in students with central obesity // *Cytokine*. — 2013. — Vol. 61. — P. 682–687.
9. Federico A., Dallio M., Masarone M. et al. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2016. — Vol. 20. — P. 4731–4741.
10. Feldstein A.E. Novel insights into the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease // *Semin. Liver. Dis.* — 2010. — Vol. 30. — P. 391–401.
11. Finelli C., Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 802–812.
12. Gaggini M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease // *Nutrients*. — 2013. — N 5. — P. 1544–1560.
13. Gatselis N.K., Ntaios G., Makaritsis K. et al. Adiponectin: a key playmaker adipocytokine in non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Exp. Med.* — 2014. — Vol. 14. — P. 121–131.
14. Greenberg A.S., Kraemer F.B., Soni K.G. et al. Lipid droplet meets a mitochondrial protein to regulate adipocyte lipolysis // *EMBO J.* — 2011. — Vol. 30. — P. 4337–4339.
15. Hassan K., Bhalla V., Ezz El Regal M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20(34). — P. 12082–12101.
16. Hooper A.J., Adams L.A., Burnett J.R. Genetic determinants of hepatic steatosis in man // *J. Lipid. Res.* — 2011. — Vol. 52. — P. 593–617.
17. Huang W.Y., Chang C.C., Chen D.R. et al. Circulating leptin and adiponectin are associated with insulin resistance in healthy postmenopausal women with hot flashes // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12(4).
18. Huang Y., He S., Li J.Z. et al. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2010. — Vol. 107. — P. 7892–7897.
19. Indulekha K., Surendar J., Mohan V. High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105) // *J. Diabetes Sci. Technol.* — 2011. — N 5. — P. 982–988.
20. Jamali R., Arj A., Razavizade M., Aarabi M.H. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease via a novel panel of serum adipokines // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — Vol. 95. — P. e2630.
21. Lee Y.A., Wallace M.C., Friedman S.L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story // *Gut*. — 2015. — Vol. 64(5). — P. 830–841.

22. Legrand-Poels S., Esser N., L'Homme L. et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes // *Biochem. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 92. — P. 131—141.
23. Lima-Cabello E., García-Mediavilla M.V., Miquilena-Colina M.E. Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X-receptor-regulated lipogenic genes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C // *Clin. Sci. (Lond.)* — 2011. — Vol. 120. — P. 239—250.
24. Machado M.V., Coutinho J., Carepa F. et al. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 24(10). — P. 1166—1172.
25. Mehta R., Jeiran K., Koenig A.B. et al. The role of mitochondrial genomics in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // *BMC Med Genet.* — 2016. — Vol. 17(1). — P. 63.
26. Mittendorfer B., Yoshino M., Patterson B.W., Klein S. VLDL triglyceride kinetics in lean, overweight, and obese men and women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 101. — P. 4151—4160.
27. Nelson J.E., Brunt E.M., Kowdley K.V. Non-alcoholic steatohepatitis clinical research network. Lower serum hepcidin and greater parenchymal iron in non-alcoholic fatty liver disease patients with C282Y HFE mutations // *Hepatol.* — 2012. — Vol. 56. — P. 1730—1740.
28. Ostrowska L., Fiedorczuk J., Adamska E. Effect of diet and other factors on serum adiponectin concentrations in patients with type 2 diabetes // *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* — 2013. — Vol. 64. — P. 61—66.
29. Ozelik F., Yuksel C., Arslan E. et al. Relationship between visceral adipose tissue and adiponectin, inflammatory markers and thyroid hormones in obese males with hepatosteatosis and insulin resistance // *Arch. Med. Res.* — 2013. — Vol. 44. — P. 273—280.
30. Park J.W. et al. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immuno-histochemical findings in younger Asian patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 22(4). — P. 491—497.
31. Paz-Filho G., Mastrorardi C., Franco C.B. et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2012. — Vol. 56. — P. 597—607.
32. Price J.C., Ma Y., Scherzer R. et al. HIV-infected and uninfected adults with non-genotype 3 hepatitis C virus have less hepatic steatosis than adults with neither infection // *Hepatol.* — 2017. — Vol. 65. — P. 853—886.
33. Ramya K., Ayyappa K.A., Ghosh S. et al. Genetic association of ADIPOQ gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population // *Gene.* — 2013. — Vol. 532. — P. 253—262.
34. Rocha D.M., Pellegrinelli V., Clément K. et al. Fibrosis as a cause or a consequence of white adipose tissue inflammation in obesity // *Curr. Obes. Rep.* — 2013. — N 2. — P. 1—9. doi: 10.1007/s13679-012-0037-4.
35. Rocha D.M., Caldas A.P., Oliveira L.L. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response // *Atherosclerosis.* — 2016. — Vol. 244. — P. 211—215.
36. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H. et al. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population // *Int. J. Med. Sci.* — 2016. — Vol. 13. — P. 25—38.
37. Stojavljević S., Palčić M.G., Jukić L.V. et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20(48). — P. 18070—18091.
38. Tarantino G., Finelli C. Pathogenesis of hepatic steatosis: the link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* 2013. — Vol. 19. — P. 6735—6743.
39. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis 2012.
40. Ying X., Jiang Y., Qian Y. et al. Association between insulin resistance, metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese adults // *Iranian J. Pub. Health.* — 2012. — Vol. 41. — P. 45—49.
41. Zuo H., Shi Z., Yuan B. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China // *PLoS One.* — 2013. — N 8. — e54615.

Т.А. Соломенцева

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Неалкогольна жирова хвороба печінки та метаболічні порушення: що первинно?

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) об'єднує спектр захворювань — стеатоз, неалкогольний стеатогепатит, цироз печінки і гепатоцелюлярну карциному. Дослідження останніх років показали високу поширеність НАЖХП та її тісний патогенетичний зв'язок з метаболічним синдромом. Наявність зв'язку між метаболічним синдромом і НАЖХП дав підставу для припущення, що обидва ці стани мають патогенетичний взаємозв'язок і спільні шляхи та механізми розвитку. Інсулінорезистентність і запалення залучені в процес обох захворювань. Інсулінорезистентність сприяє запаленню, яке збільшує ліполіз адипоцитів і посилює ліпотоксичність. Крім того, інсулінорезистентність і запалення утворюють хибне коло, стимулюючи одне одного і прискорюючи розвиток НАЖХП. При НАЖХП біологічно активна жирова тканина регулює експресію прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін-6) і протизапальних цитокінів (адипонектину).

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет, фактор некрозу пухлини, інтерлейкін.

T. A. Solomentseva

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic disorders: what is primary?

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) combines a range of diseases, including simple steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Recent studies have shown the high prevalence of NAFLD and its close pathogenetic relationship with the metabolic syndrome. The relationship between MS and NAFLD allow assuming that both conditions have pathogenetic interconnections and common pathways and mechanisms of the development. Insulin resistance and inflammation are involved in the process of both diseases. The insulin resistance promotes inflammation, which in turn increases lipolysis of adipocytes and aggravates lipotoxicity. Moreover, IR and inflammation form a vicious circle, with each condition contributing to another and accelerating the development of NAFL in the presence of lipotoxicity. Biologically active fat tissue regulates the expression of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α , interleukin-6, and anti-inflammatory cytokines such as adiponectin in NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, obesity, diabetes, tumor necrosis factor, interleukin.

Контактна інформація

Соломенцева Тетяна Анатоліївна, к. мед. н., ст. наук. співр.
відділу захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 5 грудня 2017 р.