

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-23-28

# Воспаление и инсулинорезистентность в прогрессировании ранних форм неалкогольной жировой болезни печени

Шиповская А. А.<sup>1</sup>, Дуданова О. П.<sup>1</sup>, Курбатова И. В.<sup>2</sup>, Ларина Н. А.<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», 185910, г. Петрозаводск, ул. Ленина, 33, Россия<sup>2</sup> Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН» (ИБ КарНЦ РАН), 198910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11, Россия

## Inflammation and insulin resistance in the progression of early forms of non-alcoholic fatty liver disease

A. A. Shipovskaya<sup>1</sup>, O. P. Dudanova<sup>1</sup>, I. V. Kurbatova<sup>2</sup>, N. A. Larina<sup>1</sup><sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University», Republic of Karelia, Lenin Str., 33, Petrozavodsk, 185910, Russia<sup>2</sup> Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences (IB KarRC RAS), Republic of Karelia, Pushkinskaya Str. 11, Petrozavodsk, 198910, Russia

**Для цитирования:** Шиповская А. А., Дуданова О. П., Курбатова И. В., Ларина Н. А. Воспаление и инсулинорезистентность в прогрессировании ранних форм неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;168(8): 23–28.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-23-28

**For citation:** Shipovskaya A. A., Dudanova O. P., Kurbatova I. V., Larina N. A. Inflammation and insulin resistance in the progression of early forms of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 23–28. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-23-28

Шиповская Анастасия Андреевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

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

Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., н.с. лаборатории генетики

Ларина Надежда Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Anastasiya A. Shopovskaya, assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene

Olga P. Dudanova, Professor, Doctor of Medical Science, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene;

Scopus Author ID 6603343207, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>Irina V. Kurbatova, Researcher of the Genetics Laboratory of Institute of Biology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>,

Scopus Author ID: 6603406315

Nadezhda A. Larina, Candidate of Medical Sciences, assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and

hygiene

✉ Corresponding author:

**Шиповская Анастасия Андреевна**  
Anastasiya A. Shopovskaya  
[nostrick@inbox.ru](mailto:nostrick@inbox.ru)

## Резюме

**Цель** — определить роль воспаления и инсулинорезистентности при ранних формах неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) — стеатозе печени (СП) и стеатогепатите слабой активности (СГСА).

**Материалы и методы.** Обследовано 220 пациентов НАЖБП: 70 (31,8%) СП и 150 (68,2%) СГСА. Диагноз устанавливался согласно рекомендациям РГА и НОГР. Оценивалось содержание в крови туморнекротического фактора альфа (ТНФ-α) (ИФА, «Human TNFα Platinum ELISA», «eBioscience», Австрия), интерлейкина-6 (ИЛ-6) («Интерлейкин-6 — ИФА — Бест», Россия), инсулина («Insulin TEST System», США), цитокератина-18 (ЦК-18) (ИФА, «TPS ELISA», «Biotech», Швеция). Рассчитывался НОМА-IR (гликемия х инсулин/22,5) и индекс фиброза — NAFLD FS. Контрольную группу составили 43 здоровых донора. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы «Statgraph 2.1», теста Манна-Уитни, метода Спирмена.

**Результаты.** Частота увеличения в крови ТНФ-α составила при СП — 74,3%, при СГСА — 84,0%, ИЛ-6 — 47,1% и 50,7% и НОМА-IR — 40,0% и 54,0% соответственно. Содержание ТНФ-α при СП составило  $5,9 \pm 1,7$  пг/мл, при СГСА —  $6,4 \pm 2,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), у здоровых лиц —  $4,3 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); содержание ИЛ-6 при СП —  $5,4 \pm 2,8$  пг/мл, при СГСА —  $11,2 \pm 7,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), у здоровых лиц —  $1,0 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Уровень НОМА-IR при СП составил  $4,7 \pm 2,6$ , при СГСА —  $10,5 \pm 2,3$  ( $p < 0,05$ ), у здоровых лиц  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ). При СП отмечалась связь ТНФ-α с НОМА-IR ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,003$ ), ЦК-18 ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,008$ ), числом лейкоцитов ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,002$ ), NAFLD FS ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,04$ ), ЛПВП ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,04$ ); при СГСА — с НОМА-IR ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,004$ ), NAFLD FS ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,016$ ) и АЛТ ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,04$ ). При СП выявлялась связь ИЛ-6 с СОЭ ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,04$ ), лейкоцитами ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,04$ ), триглицеридами ( $r = 0,70$ ,  $p = 0,02$ ), ЛПВП ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,04$ ); при СГСА — с NAFLD FS ( $r = 0,70$ ,  $p = 0,02$ ).

**Выводы.** При ранних формах НАЖБП — стеатозе печени и стеатогепатите слабой активности — отмечался повышенный уровень провоспалительных цитокинов-ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-6 и индекса инсулинорезистентности. Оба цитокина коррелировали с традиционными маркерами воспаления, дислипидемии, фиброза, а ТНФ- $\alpha$  еще — с НОМА-ИР и маркерами повреждения гепатоцитов. Данные факты подтверждали роль низкоуровневого воспаления и инсулинорезистентности в прогрессировании ранних форм НАЖБП.

**Ключевые слова:** стеатоз печени, стеатогепатит слабой активности, ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-6, инсулинорезистентность

## Summary

**The goal** was to determine the role of inflammation and insulin resistance in early forms of nonalcoholic fatty liver diseases (NAFLD) — hepatic steatosis (HS) and steatohepatitis of mild activity (SHMA).

**Materials and methods.** 220 patients with NAFLD were examined: 70 (31.8%) with HS and 150 (68.2%) with SHMA. The diagnosis was made according to the Russian Gastroenterological Association and Scientific Society of Gastroenterologists of Russia recommendations. Blood levels of tumor necrotic factor alpha (TNF- $\alpha$ ) (ELISA, Human TNF $\alpha$  Platinum ELISA, eBioscience, Austria), interleukin-6 (IL-6) (Interleukin-6 — IFA-Best, Russia), insulin (Insulin TEST System, USA), cytokeratin-18 (CK-18) (ELISA, TPS ELISA, Biotech, Sweden), HOMA-IR (glycemia  $\times$  insulin/22.5) and NAFLD fibrosis score (NAFLD FS) were evaluated. The control group consisted of 43 healthy donors. Statistical data processing was performed using «Statgraph 2.1» with estimation of Mann-Whitney and Spearman methods.

**Results.** The frequency of the increase of TNF- $\alpha$  in blood was 74.3% in HS, 84.0% in SHMA, 47.1% and 50.7% for IL-6, and 40.0% and 54.0% for HOMA-IR, respectively. The content of TNF- $\alpha$  in HS was  $5.9 \pm 1.7$  pg/ml, in SHMA —  $6.4 \pm 2.0$  pg/ml, in healthy individuals —  $4.3 \pm 1.3$  pg/ml ( $p < 0.05$ ); as well as the content of IL-6 in HS —  $5.4 \pm 2.8$  pg/ml, in SHMA —  $11.2 \pm 7.1$  pg/ml, in healthy individuals —  $1.0 \pm 0.4$  pg/ml ( $p < 0.05$ ). The level of HOMA-IR in HS was  $4.7 \pm 2.6$ , in SHMA —  $10.5 \pm 2.3$ , in healthy individuals —  $1.1 \pm 0.6$  ( $p < 0.05$ ). TNF- $\alpha$  was correlated with HOMA-IR ( $r = 0.64$ ,  $p = 0.003$ ), CK-18 ( $r = 0.66$ ,  $p = 0.008$ ), leukocytes ( $r = 0.59$ ,  $p = 0.002$ ), NAFLD FS ( $r = 0.34$ ,  $p = 0.04$ ), HDL ( $r = -0.42$ ,  $p = 0.04$ ) in HS; with HOMA-IR ( $r = 0.67$ ,  $p = 0.004$ ), NAFLD FS ( $r = 0.60$ ,  $p = 0.016$ ) and ALAT ( $r = 0.23$ ,  $p = 0.04$ ) in SHMA. IL-6 was correlated with ESR ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.04$ ), leukocytes ( $r = 0.49$ ,  $p = 0.04$ ), triglycerides ( $r = 0.73$ ,  $p = 0.016$ ) and HDL ( $r = -0.52$ ,  $p = 0.04$ ) in HS; with NAFLD FS ( $r = 0.70$ ,  $p = 0.02$ ) in SHMA.

**Conclusion.** In the early forms of NAFLD — hepatic steatosis and steatohepatitis of mild activity — an increased levels of pro-inflammatory cytokines — TNF- $\alpha$ , IL-6 and HOMA-IR were observed. Both cytokines correlated with conventional markers of inflammation, dyslipidemia, fibrosis and TNF- $\alpha$  — with HOMA-IR and hepatocyte damage markers. These facts confirmed the role of low-level inflammation and insulin resistance in the progression of early forms of NAFLD.

**Key words:** hepatic steatosis, steatohepatitis, TNF- $\alpha$ , IL-6, insulin resistance

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последнее время становится самой распространенной нозологической формой в структуре хронических диффузных поражений печени. Она выявляется у 20–40% населения, и является актуальной проблемой здравоохранения многих стран мира [1, 2]. Распознавание НАЖБП представляет определенные трудности из-за скрытого субклинического течения, особенно это касается ранних форм НАЖБП — стеатоза печени (СП) и стеатогепатита слабой активности (СГСА). Данные заболевания, особенно СП, традиционно относят к доброкачественно протекающим нозологическим формам. В то же время, как показывают исследования парных биопсий у 23–44–64% лиц со СП через 3–7 лет развивается СГ, у 24% — цирроз печени (ЦП), у 22% — фиброз, а у 2% через 8 лет описаны случаи формирования гепатоцеллюлярной карциномы; у 20% лиц со стеатогепатитом в среднем через 8 лет происходит трансформация в ЦП [3, 4, 5].

К основным патофизиологическими механизмами, лежащим в основе эволюции ранних форм НАЖБП (СП и СГСА) в фиброз и ЦП, относится некротически-воспалительный процесс

и инсулинорезистентность [6]. Причиной развития ИР является висцеральный жир, представляющий собой метаболически активную ткань, которая выделяет более 40 адипокинов и цитокинов, оказывающих многообразное влияние на организм, на углеводный, липидный обмен, на системный воспалительный статус [7, 8].

Распознавание воспаления в клинической практике нередко происходит на поздних стадиях развития НАЖБП, когда выявляется высокий уровень аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, увеличивается СРП и СОЭ вследствие развития мезенхимально-воспалительного синдрома, как правило уже на стадии трансформации СГ в ЦП. Инсулинорезистентность диагностируется при появлении явных субъективных признаков СД 2 типа или случайном обнаружении гипергликемии. Данные симптомы появляются уже при длительно существующих процессах печеночного повреждения, воспаления, фиброза и нарушения метаболизма углеводов и липидов. Задачей же клиницистов является ранняя диагностика гепатоцеллюлярного воспаления, ИР, раннее начало лечения с целью профилактики прогрессирования СП и СГ в фиброз, ЦП и рак печени.

Развитие некротически-воспалительного процесса при НАЖБП происходит постепенно и не на таком высоком уровне, как при алкогольном, вирусном или аутоиммунном поражении печени, поэтому клинико-лабораторные проявления заболевания на начальных этапах очень скудные и с помощью традиционных маркеров чаще всего не верифицируются. Сопоставления клинико-лабораторных и гистологических данных многими исследователями позволили прийти к заключению о недостаточной диагностической значимости печеночных аминотрансфераз при НАЖБП [9]. Так, при нормальном уровне АЛАТ у 29–46% больных находят гистологические признаки СГ: воспалительную инфильтрацию, баллонную дистрофию печеночных клеток, отсутствие корреляции между уровнем печеночных ферментов и гистологическими изменениями [5, 9]. Традиционные маркеры воспаления — лейкоцитоз, СРП, СОЭ также

не изменяются у большинства больных НАЖБП вплоть до формирования явного ЦП. Только высокочувствительный СРП может использоваться в качестве индикаторов воспаления при НАЖБП [10], но он не позволяет дифференцировать СП и СГ. Поэтому исследователями предлагаются другие более чувствительные маркеры воспаления при НАЖБП, в частности, провоспалительные цитокины — ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 и другие [11]. При этом большинство авторов не выявляют увеличения уровня данных цитокинов при СП, на основании чего относят его к самой доброкачественной, непрогрессирующей форме НАЖБП, хотя исследования парных биопсий противоречат данному мнению.

**Целью** исследования явилась оценка диагностической значимости провоспалительных цитокинов ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-6 в развитии воспаления и ИР при СП и СГСА.

## Материалы и методы

Обследовано 220 пациентов НАЖБП: 70 (31,8%) СП и 150 (68,2%) СГСА. Диагноз устанавливался согласно рекомендациям РГА и НОГР [12, 13]. Оценивалось содержание в крови туморнекротического фактора альфа (ТНФ- $\alpha$ ) (ИФА, «Human TNF $\alpha$  Platinum ELISA», «eBioscience», Австрия) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) («Интерлейкин-6 — ИФА — Бест», Россия) — цитокинов, оказывающих двойное действие — провоспалительное и инсулинорезистентное. Определялся уровень инсулина («Insulin TEST System», США) и НОМА-IR — гликемия  $\times$  инсулин/22,5. Оценивалось содержание ЦК-18 — маркера апоптоза гепатоцитов (ИФА, «TPS ELISA»,

«Biotech», Швеция). Рассчитывался индекс фиброза NAFLD fibrosis score (NAFLD FS) по формуле:  $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{натовщаксовая гипергликемия/диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСАТ/АЛАТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$ . Контрольную группу составили 43 здоровых донора. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы «Statgraph 2.1», сравнение показателей между группами осуществляли с помощью теста Манна-Уитни, коррелятивные связи рассчитывали с использованием метода Спирмена. Значение  $p < 0,05$  принимали за статистически значимое.

## Результаты

У пациентов СП традиционные клинико-лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние печени, метаболический и воспалительный статус были нормальными за исключением липидограммы, в которой отмечались признаки атерогенной дислипидемии с увеличением уровня ЛПНП, ТГ и снижением уровня ЛПВП (табл. 1). Частота увеличения выше референтного уровня ТНФ- $\alpha$  при СП составила 74,3%, что превышало частоту увеличения традиционных маркеров воспаления — СРП — 38,6% ( $p < 0,05$ ), лейкоцитоза — 37,1% ( $p < 0,05$ ) и СОЭ — 15,7% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Частота увеличения ИЛ-6 при СП была меньшей, чем таковая ТНФ- $\alpha$ , и составила 47,1%, что достоверно превышало только частоту ускорения СОЭ ( $p < 0,05$ ) при СП (табл. 2). Уровень ТНФ- $\alpha$  при СП достиг  $5,9 \pm 1,7$  пг/мл, достоверно превышая таковой у здоровых лиц —  $4,3 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ); уровень ИЛ-6 составлял  $5,4 \pm 2,8$  пг/мл, в 5 раз превышая таковой у здоровых доноров —  $1,0 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Несмотря на то, что среди пациентов СП не было лиц с СД2 типа, НОМА-IR был повышен у 40,0% пациентов, и средний уровень его значительно превышал таковой у лиц контрольной

группы  $4,7 \pm 2,6$  против  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Клинико-лабораторные показатели у больных СГСА характеризовались умеренными изменениями в виде слабовыраженного цитолитического синдрома, более выраженного апоптоза гепатоцитов, дислипидемии (табл. 1). Традиционные маркеры воспалительного синдрома (СОЭ, лейкоциты, СРП) не превышали референтных значений, в то время как уровень провоспалительных цитокинов повышался у большинства пациентов. Частота увеличения ТНФ- $\alpha$  при СГСА была максимальной — 84,0%, ИЛ-6 — 50,7% (табл. 2). Уровень ТНФ- $\alpha$  был  $6,4 \pm 2,0$  пг/мл, незначительно, но достоверно превышая таковой при СП  $5,9 \pm 1,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), уровень ИЛ-6 был  $11,2 \pm 7,1$  пг/мл против  $5,4 \pm 2,8$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) при СП (табл. 1). НОМА-IR повышался у 54,0% пациентов СГСА, составляя  $10,5 \pm 2,3$ , превышая таковой у больных СП —  $4,7 \pm 2,6$  ( $p < 0,05$ ) и у здоровых лиц —  $1,1 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ).

При анализе влияния цитокинов на показатели, характеризующие различные патофизиологические механизмы НАЖБП, было обнаружено, что при СП уровень ТНФ- $\alpha$  коррелировал с НОМА-IR ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,003$ ), с ЦК-18 ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,008$ ), с числом

Таблица 1.

Лабораторные показатели у пациентов стеатозом печени, стеатогепатитом слабой активности и здоровых доноров (M±m)

## Примечание:

\* — разница достоверна с группой здоровых доноров  
 \*\* — разница достоверна с группой стеатоза печени.

Table 1.

Laboratory parameters in patients with hepatic steatosis, steatohepatitis of mild activity and healthy donors (M±m)

## Note:

\* — the difference is significant with the group of healthy donors  
 \*\* — the difference is significant with the group of hepatic steatosis.

| Показатель                                   | Здоровые доноры, n=43 | Пациенты СП, n=70 | Пациенты СГ, n=150 |
|----------------------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|
| АЛАТ, Ед/л                                   | 16,4±4,8              | 16,3±4,9          | 65,6±24,8*, **     |
| АСАТ, Ед/л                                   | 18,3±4,5              | 21,3±5,8          | 42,7±26,1*, **     |
| Билирубин общий, мкмоль/л                    | 13,9±4,9              | 14,7±6,1          | 15,8±4,2           |
| Билирубин связанный, мкмоль/л                | 4,2±1,6               | 5,9±1,8           | 5,1±2,4            |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л (норма до 240 Ед/л) | 139,2±59,4            | 187,6±52,3*       | 232,5±109,2*, **   |
| ГГТП, Ед/л                                   | 21,0±5,1              | 35,1±17,5*        | 98,0±44,5*, **     |
| Холестерин общий, ммоль/л                    | 5,0±1,0               | 5,7±1,3*          | 5,9±0,9*, **       |
| ЛПВП, ммоль/л                                | 1,8±0,7               | 1,2±0,2*          | 1,3±0,4*           |
| ЛПНП, ммоль/л                                | 2,7±0,9               | 3,6±1,2*          | 3,8±1,6*, **       |
| ТГ, ммоль/л                                  | 1,2±0,5               | 2,3±1,2*          | 2,5±1,2*, **       |
| Глюкоза, ммоль/л                             | 4,8±0,6               | 5,5±0,7*          | 5,4±0,8*           |
| Инсулин, мкЕд/мл                             | 5,2±2,5               | 19,1±7,5*         | 40,2±15,4*, **     |
| НОМА-IR                                      | 1,1±0,6               | 4,7±2,6*          | 10,5±2,3*, **      |
| ФНО-α, пг/мл                                 | 4,3±1,3               | 5,9±1,7*          | 6,4±2,0*, **       |
| ИЛ-6, пг/мл                                  | 1,03±0,4              | 5,4±2,8*          | 11,2±7,1*, **      |
| ЦК-18, Ед/л                                  | 62,1±15,0             | 156,5±69,7*       | 272,3±108,5*, **   |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л                  | 5,8±0,7               | 6,7±1,3*          | 6,5±2,1*           |
| СОЭ, мм/ч                                    | 5,8±2,6               | 12,1±8,4*         | 18,2±9,6*          |
| NAFLD FS                                     | -2,879±0,500          | -1,278±0,459*     | -1,053±0,696*      |

Таблица 2.

Частота увеличения некоторых лабораторных показателей у больных стеатозом печени и стеатогепатитом слабой активности

Table 2.

The frequency of increase of some laboratory parameters in patients with hepatic steatosis and steatohepatitis of mild activity

| Показатели | Стеатоз печени | Стеатогепатит |
|------------|----------------|---------------|
| ТНФ-α      | 74,3%          | 84,0%         |
| ИЛ-6       | 47,1%          | 50,7%         |
| СРП        | 38,6%          | 42,0%         |
| Лейкоциты  | 37,1%          | 46,7%         |
| СОЭ        | 15,7%          | 20,0%         |
| НОМА-IR    | 40,0%          | 54,0%         |

лейкоцитов ( $r=0,59$ ,  $p=0,002$ ), с NAFLDFS ( $r=0,34$ ,  $p=0,03$ ) и обратно коррелировал с ЛПВП ( $r=-0,42$ ,  $p=0,04$ ); при СГСА он коррелировал с НОМА-IR ( $r=0,67$ ,  $p=0,004$ ), NAFLD FS ( $r=0,60$ ;  $p=0,016$ ) и АЛАТ ( $r=0,23$ ,  $p=0,04$ ).

Уровень ИЛ-6 при СП прямо коррелировал с СОЭ ( $r=0,51$ ,  $p=0,04$ ), числом лейкоцитов ( $r=0,49$ ,  $p=0,04$ ), уровнем ТГ ( $r=0,73$ ,  $p=0,016$ ) и обратно — с ЛПВП ( $r=-0,52$ ,  $p=0,04$ ); при СГСА ИЛ-6 прямо коррелировал с NAFLD FS ( $r=0,70$ ,  $p=0,02$ ).

## Обсуждение полученных данных

Патогенез НАЖБП неразрывно связан с воспалением и инсулинорезистентностью. Первичным источником провоспалительных цитокинов являются гипертрофированные гибнущие в условиях гипоксии адипоциты висцеральной жировой ткани, в которых нарушается синтез адипонектина, обеспечивающего инсулиночувствительность клеток, и повышается синтез гормонов и пептидов, нарушающих функцию инсулиновых рецепторов [14]. В условиях ИР активизируется липолиз и освобождающиеся из абдоминальной жировой ткани СЖК избыточно поступают в печень. При их метаболизме образуются липотоксичные соединения, вызывающие окислительный стресс, дисфункцию митохондрий, эндоплазматического ретикулума, активацию NF-κB, инфламмосом, синтез провоспалительных цитокинов, в том числе ТНФ-α и ИЛ-6, которые нарушают работу инсулинового сигнала в печени, мышцах, формируется системная инсулинорезистентность [15]. Данные события приводят к развитию жировой, баллонной дистрофии гепатоцитов, к некрозу и апоптозу клеток, воспалению, фенотипическому преобразованию

звездчатых клеток в миофибробласты, формированию фиброза печени. Ранняя диагностика воспаления и инсулинорезистентности крайне важна для профилактики прогрессирующего течения начальных форм НАЖБП в фиброз и ЦП. Нами обнаружено достоверное увеличение основного провоспалительного цитокина ТНФ-α уже при самой ранней форме НАЖБП — при СП, полученные результаты расходятся с данными большинства авторов, которые выявляют увеличение ТНФ-α только на стадии стеатогепатита [16]. Даже имеется немногочисленная информация об отсутствии роста ТНФ-α не только при СП, но и при СГ [17] и отсутствии разницы в уровне ТНФ-α при СП и СГ [18]. Некоторые авторы связывают рост ТНФ-α не с воспалением, а с выраженностью стеатоза [19]. Уровень ТНФ-α позитивно коррелировал с НОМА-IR, подтверждая его негативное влияние на работу инсулинового сигнального пути. Данный эффект ТНФ-α связан с тем, что под влиянием цитокина происходит сериновая фосфорилиция инсулинрецепторного субстратного протеина вместо нормальной тирозиновой



фосфорилиции, в результате повреждаются все физиологические механизмы инсулина: нарушается гликолиз, синтез протеинов, усиливается гликогенолиз, неоглюкогеноз [20]. Выявлялась негативная связь ТНФ- $\alpha$  с ЛПВП у больных СП. Доказано, что ТНФ- $\alpha$  стимулирует экспрессию генов, регулирующих липидный обмен, усиливающих синтез жирных кислот, замедляющих окисление липидов, секрецию ЛПНП и синтез ЛПВП в гепатоцитах [11]. Позитивная корреляция ТНФ- $\alpha$  с уровнем ЦК-18 объяснялась усилением внешнего рецепторопосредованного пути апоптоза гепатоцитов. ТНФ- $\alpha$ , взаимодействуя с deathрецепторами клеток, запускает ТНФ-опосредованный каскад апоптотической гибели клеток [21]. Определялась позитивная связь между уровнем ТНФ- $\alpha$  и числом лейкоцитов в связи со стимулирующим влиянием данного цитокина на лейкопоэз [22]. Позитивная корреляция ТНФ- $\alpha$  с индексом фиброза у обследованных больных СП объяснялась профибротическим действием цитокина на звездчатые клетки печени [20], хотя находят данное явление в основном при СГ [23]. Нами же выявлено стимулирующее действие ТНФ- $\alpha$  на фиброгенез и при СП.

При СП отмечался значительный рост другого провоспалительного цитокина ИЛ-6. Большинство авторов выявляют увеличение ИЛ-6 при СГ, а не при СП, хотя имеются немногочисленные данные об отсутствии роста и даже снижении уровня ИЛ-6 при СГ по сравнению со СП [17]. Уровень ИЛ-6 прямо коррелировал с СОЭ, лейкоцитами, ТГ и обратно — с ЛПВП. Известно, что ИЛ-6 стимулирует синтез острофазовых белков и лейкопоэз,

с этим был связан рост СОЭ и лейкоцитов [20]. Нами не выявлялось параллелизма между содержанием ИЛ-6, маркером апоптоза и НОМА-IR, хотя многие находят связь между ИЛ-6 и инсулинорезистентностью [20], и это может объяснять влияние ИЛ-6 на дислипидемию.

При СГ отмечался дальнейший рост уровня цитокинов ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-6 и НОМА-IR, что выявляют и другие исследователи [11]. В то же время имеются и противоположные данные об отсутствии роста и даже снижении уровня ИЛ-6 при СГ по сравнению со СП [17, 24], отсутствии связи ИЛ-6 с показателями активности при СГ [23, 24, 25]. Мы выявили у больных СГ позитивную связь между ТНФ- $\alpha$  и окружностью талии, отражавшей увеличение массы висцерального жира. Инсулинорезистентный эффект ТНФ- $\alpha$  при СГ, как и при СП, подтверждался прямой связью его с НОМА-IR, а провоспалительный — прямой связью с активностью АЛАТ. Полученные результаты совпадали с данными других авторов об инсулинорезистентном и провоспалительном эффекте ТНФ- $\alpha$  при СГ [11]. Уровень ИЛ-6 у наблюдаемых пациентов СГ коррелировал с индексом фиброза, а связи с НОМА IR не было обнаружено. Другие авторы отмечают влияние ИЛ-6 на развитие инсулинорезистентности при СГ [11]. Имеются противоположные экспериментальные данные об антифибротическом, антиапоптотическом и регенераторном эффекте ИЛ-6 [26]. Это свидетельствует о неоднозначном действии данного цитокина и необходимости дальнейшего сбора клинических данных о роли ИЛ-6 при НАЖБП.

## Заключение

Использование провоспалительных цитокинов (ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-6) позволило выявить признаки низкоуровневого хронического воспаления не только при стеатогепатите, но и при стеатозе печени.

ТНФ- $\alpha$  оказался более чувствительным маркером воспаления, чем ИЛ-6, достоверно повышаясь у 74,3% больных СП и у 84,0% больных СГ, в то время как ИЛ-6 увеличивался у 47,1% и 50,7% пациентов соответственно.

Оба цитокина оказывали воспалительный, фиброгенный и дислипидемический эффекты

при обеих формах НАЖБП; кроме того, ТНФ- $\alpha$  проявлял проапоптотическое и инсулинорезистентное действие при обеих формах НАЖБП.

Цитокины ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-6 могут использоваться для неинвазивной диагностики воспаления, оценки риска развития фиброза и инсулинорезистентности и могут служить мишенями терапевтического воздействия при ранних формах НАЖБП — стеатозе печени и стеатогепатите слабой активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке «Программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» на период 2017–2021 годов — проект «Высокие биомедицинские технологии здоровьесбережения населения в арктической и субарктической зонах», проекта «Разработка технологии скрининговой диагностики неалкогольной жировой болезни печени у лиц с избыточным весом и метаболическим синдромом» № 9173 ГУ/2015. Финансовое обеспечение исследований также осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0221-2017-0049).

## Литература | References

1. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Труханов А. С., Блинов Д. В., Пальгова Л. К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГК. — 2015. — № 6. — С. 31–41.

- Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., et al. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 [The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with outpatient practice in the Russian Federation:

- DIREG 2 research results]. *RZHGG — Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2015, no. 6, pp. 31–41.
2. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. — 2016. — Vol. 64 (1). — P. 73–84.
  3. Wong V. W., Wong G. L., Choi P. C., Chan A. W., Li M. K., Chan H. Y et al. Disease progression of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010. — Vol. 59. — P. 969–974.
  4. Pais R., Charlotte F., Fedchuk L., Bedossa P., Lebray P., Poynard T., Ratzu V. LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J. Hepatol.* — 2013. — Vol. 59. — P. 550–556.
  5. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt A. D., Day C. P., Anstee Q. M. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 62. — P. 1148–1155.
  6. Haas J. T., Francque S., Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu. Rev. Physiol.* — 2016. — Vol. 78. — P. 181–205.
  7. Dongiovanni P., Rametta R., Meroni M., Valenti L. The role of insulin resistance in nonalcoholic steatohepatitis and liver disease development — a potential therapeutic target?. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 10 (2). — P. 229–42.
  8. Вульф М. А., Кириенкова Е. В., Скуратовская Д. А., Левада Е. В., Волкова Л. В., Затолюкин П. А. и др. Факторы, способствующие развитию неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности при ожирении. *Биомед. Химия*. — 2018. — Т. 64 (5). — С. 444–450.
  - Vulf, M. A., Kirienkova, E. V., Skuratovskaia, D. A. et al. Factors governing development of nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in obesity. *Biomeditsinskaya khimiya — Biomedical Chemistry*, 2018, vol. 64, no. 5, pp. 444–450. doi: 10.18097/PBMC20186405444
  9. Charatcharoenwittaya P., Lindor K. D., Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* — 2012. — Vol. 57 (7). — P. 1925–31.
  10. Yeniova A. O., Küçükazman M., Ata N., Dal K., Kefeli A., Başyigit S. et al. High-sensitivity C-reactive protein is a strong predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatogastroenterology*. — 2014. — Vol. 61 (130). — P. 422–5.
  11. Hadizadeh F., Faghihiyani E., Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* — 2017. — Vol. 8 (2). — P. 11–26.
  12. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *РЖГК*. — 2016. — № 2. — С. 24–42.
  - Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2016, vol. 26, no. 2, pp. 24–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
  13. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В. и др. Жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // *Терапия*. — 2017. — № 3. — С. 6–23.
  - Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V., et al. ZHirovaya bolezni' pecheni: klinika, diagnostika, lechenie (rekommendacii dlya terapevtov, 2-ya versiya) [Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (guidelines for the specialists on internal medicine, 2nd version)]. *Therapia*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 6–23.
  14. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol. Rev.* — 2013. — Vol. 93 (1). — P. 1–21.
  15. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J. Hepatol.* — 2017. — Vol. 16. — P. 715–732.
  16. Jamali R., Arj A., Razavizade M., Aarabi M. H. Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Via a Novel Panel of Serum Adipokines. *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — Vol. 95 (5). — P. e2630.
  17. García-Galiano D., Sánchez-Garrido M. A. Espejo I., Montero J. L., Costán G., Marchal T. et al. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes. Surg.* — 2007. — Vol. 17 (4). — P. 493–503.
  18. Lebensztejn D. M., Kowalczyk D., Tarasów E., Skiba E., Kaczmarek M. Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptors in obese children with NAFLD. *Adv. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 55 (1). — P. 74–9.
  19. Paredes-Turrubiarte G., González-Chávez A., Pérez-Tamayo R., Salazar-Vázquez B. Y., Hernández V. S., Garibay-Nieto N. et al. Severity of non-alcoholic fatty liver disease is associated with high systemic levels of tumor necrosis factor alpha and low serum interleukin 10 in morbidly obese patients. *Clin. Exp. Med.* — 2016. — Vol. 16 (2). — P. 193–202.
  20. Das S. K., Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease. *Indian J. Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 26. — P. 202–209.
  21. Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis. *Cell Death Dis.* — 2014. — Vol. 5 (1). — P. e996.
  22. Locksley R. M., Killeen N., Lenardo M. J. The TNF and TNF Receptor Review Superfamilies: Integrating Mammalian Biology. *Cell*. — 2001. — Vol. 104. — P. 487–501.
  23. Ajmera V., Perito E. R., Bass N. M., Terrault N. A., Yates K. P., Gill R. et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. — 2017. — Vol. 65 (1). — P. 65–77.
  24. Perito E. R., Ajmera V., Bass N. M., Rosenthal P., Lavine J. E., Schwimmer J. B. et al. Association Between Cytokines and Liver Histology in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol. Commun.* — 2017. — Vol. 1 (7). — P. 609–622.
  25. Glass O., Henao R., Patel K., Guy C. D., Gruss H. J., Syn W. K. et al. Serum Interleukin-8, Osteopontin, and Monocyte Chemoattractant Protein 1 Are Associated With Hepatic Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol. Commun.* — 2018. — Vol. 2 (11). — P. 1344–1355.
  26. Nasir G. A., Mohsin S., Khan M., Shams S., Ali G., Khan S. N., Riazuddin S. Mesenchymal stem cells and Interleukin-6 attenuate liver fibrosis in mice. *J. Transl. Med.* — 2013. — Vol. 11. — P. 78.