



М. С. Расин

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Воспаление и инсулинорезистентность как объекты профилактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — основная проблема современной гепатологии. Существующие теории этиологии НАЖБП основаны на ее связи с ожирением и считают инсулинорезистентность (ИР) следствием ожирения, что не согласуется с современными данными. Успехи в расшифровке сигнальных путей инсулина в клетке и молекулярных процессов, способствующих возникновению ИР, позволяют считать хроническое системное воспаление низкой интенсивности этиологическим фактором возникновения ИР и НАЖБП и направить терапию на подавление системного воспаления и ИР. Предлагается рассматривать метформин и пиоглитазон в качестве кандидатов на роль средств первичной профилактики НАЖБП у лиц, не использующих в полной мере возможности диетической профилактики и режима физических нагрузок.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, системное воспаление, инсулинорезистентность, метформин, пиоглитазон.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — важная проблема современной гепатологии. Достигнут консенсус в понимании НАЖБП как печеночного компонента метаболического синдрома (МС). При этом МС трактуется большинством ученых в соответствии с концепцией G. Reaven [27] как комплекс явлений, ассоциированных с инсулинорезистентностью (ИР) [1, 2, 6, 7, 10, 13]. отождествление МС с ожирением (по альтернативной концепции) и значительное распространение НАЖБП среди пациентов с ожирением отодвинуло на второй план другие теории этиологии НАЖБП, несмотря на данные о том, что 15 % пациентов-европеоидов и до 75 % пациентов из развивающихся стран Азии имеют индекс массы тела (ИМТ) меньше 25 кг/м², а 54 % пациентов не имеют висцерального ожирения. Ожирение не является решающим фактором развития неалкогольного стеатогепатита, фиброза, цирроза и рака. Пациенты с НАЖБП без ожирения имеют более высокий риск развития сердечно-

сосудистых заболеваний и смерти [22]. Инсулинорезистентность лежит в основе концепции «синдрома X» G. Reaven, изложенной в его лекции, посвященной памяти Бантинга [27], которая называлась «Роль инсулинорезистентности в болезнях человека» и в которой не упоминалось ожирение. В последующем ИР исчезла из критериев диагностики МС и только подразумевалась в качестве одного из компонентов «кластера факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний». Таким образом, ИР поставили в один ряд с ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией, эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией и другими компонентами МС, тогда как на самом деле ИР является первопричиной всех остальных компонентов и последствий МС. Концепция G. Reaven не давала представления о молекулярных механизмах возникновения ИР, так как еще не было данных о сигнальных путях инсулина в клетке. В настоящее время очевидно, что в генезе ИР основную роль играет системное воспаление (СВ) низкой интенсивности [4, 5, 17]. В этиологии и патогенезе НАЖБП СВ и ИР играют такую же роль,

как и в развитии ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) 2 типа и многих других заболеваний, то есть все эти заболевания первично индуцируются СВ и ИР [30]. Это приводит к формированию множества «порочных кругов», так как развивающаяся дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия и другие процессы поддерживают и усиливают СВ и ИР [4, 17]. Несмотря на это, терапевтическое воздействие на первичное звено патологии может быть весьма эффективным [13]. Поскольку преобладание какого-то одного процесса (атеросклероза, диабета или НАЖБП) обусловлено особенностями генотипа и внешних факторов, успехи генетики в выявлении критических генов и функции кодируемых ими белков позволят в будущем индивидуализировать терапию [14], но базисная терапия средствами, препятствующими СВ и ИР, продолжает оставаться основой профилактики и терапии начальных звеньев всей патологии, которую следовало бы назвать иммунометаболической болезнью.

Системное воспаление

Системное воспаление (системное вялотекущее воспаление, системное воспаление низкой интенсивности) — реакция иммунной системы на персистирующие повреждающие стимулы. В этиологии СВ основное место занимают: 1) хронический стресс, в том числе психосоциальный [30]; 2) избыточное по калорийности и содержанию липидов питание, ведущее к ожирению; 3) гипокинезия; 4) хронические бактериальные и вирусные инфекции, в том числе изменения кишечной микробиоты. В развитии СВ большую роль играют генетические особенности иммунной системы [14].

При СВ активируются сигнальные пути ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ) (NF- κ B, активирующий протеин-1 (AP-1), MAP-киназного и других) в клетках крови и тканях, макрофагах и их аналогах, лимфоцитах, адипоцитах, выделяются цитокины (интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α)), что ведет к продукции острофазных протеинов (фибриногена, сиаловых кислот, С-реактивного белка). Персистирование повреждающих факторов ведет к постоянно повышенному уровню цитокинов. Клинически СВ определяется как повышение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в 2–4 раза в отличие от острого локального воспалительного процесса, при котором наблюдается кратковременное повышение уровня ци-

токинов в десятки и сотни раз [4]. Острое воспаление либо заканчивается нормализацией показателей, либо сохраняется в форме СВ. В эндотелии сосудов, мышечной и жировой ткани СВ имеет особое значение [29]. Молекулярные механизмы, связывающие этиологические факторы с активацией внутриклеточных сигнальных путей воспаления, изучены в экспериментальных работах [4, 5, 11–13, 17, 35].

Известно, что одним из важных факторов возникновения и развития внутренней патологии является хронический стресс. Со времен Г. Селье влияние стресса на организм человека связывают с активацией гипоталамо-гипофизарно-адренортикаральной системы, точнее с выделением гипоталамусом кортиколиберина, гипофизом — кортикотропина и надпочечниками — кортизола [31]. Известно, что глюкокортикоиды являются наиболее мощными противовоспалительными средствами. Активируя ЯТФ — глюкокортикоидный рецептор, они ингибируют на уровне транскрипции и трансрепрессии основные провоспалительные сигнальные пути (NF- κ B, AP-1, MAP-киназный и др.) [18]. Результатом является подавление клеточного и гуморального иммунитета, в частности снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) и повышение содержания противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13). Подобные явления отмечены при кратковременных курсах терапии глюкокортикоидами. На первый взгляд, возникает противоречие между противовоспалительными механизмами стресса и его ролью в возникновении патологии, ассоциированной с СВ. При длительной терапии глюкокортикоидами и хроническом стрессе способность глюкокортикоидов угнетать продукцию цитокинов воспаления снижается. Наблюдается резистентность глюкокортикоидного рецептора [18]. Считают, что это связано с деактивацией глюкокортикоидного рецептора на уровне их транскрипционной активности [28], а также со снижением активности гипоталамо-гипофизарно-адренортикаральной системы (синдром дезадаптации, дистресса по Г. Селье [32]). Полученные многими исследователями данные указывают на возможность как снижения уровня цитокинов воспаления под влиянием острого стрессорного эпизода, так и системного повышения провоспалительной активности при хроническом, персистирующим стрессе [30]. Установлена ассоциация ожирения и воспаления с психосоциальным стрессом, депрессией и развитием НАДЖП [15].

Повреждающее влияние гипокинезии обусловлено не только развивающимся ожирением,

но и тем, что только работающие мышцы продуцируют миокины, модифицирующие функции иммунной системы и противодействующие СВ, а также влияющие на эндотелий, жировую ткань и метаболизм в печени. Лица с нормальным ИМТ, но повышенным содержанием висцерального жира также подвержены возникновению и прогрессированию НАДЖП при низкой физической активности [8].

Диета западного типа, богатая насыщенными жирами и насыщенными жирными кислотами, с малым количеством пищевых волокон провоцирует СВ. Нарушение обмена липидов (избыток свободных жирных кислот (ЖК) в крови и накопление метаболически активной жировой ткани в брюшной полости и других органах) является причиной СВ [37]. Липидные медиаторы осуществляют регуляцию метаболизма и воспаления через семейство из 7 трансмембранных рецепторов, ассоциированных с G-протеином, и толл-подобные рецепторы, которые активируют провоспалительные ЯТФ (AP-1 и NF-κB). Активируются липидами также противовоспалительные ЯТФ — рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (РАПП). Некоторые липиды действуют одновременно на оба типа рецепторов, осуществляя тонкую регуляцию этих процессов. В макрофагах насыщенные и ненасыщенные ω-6-ЖК активируют воспаление через ТПР2/ТПР4, ω-3-ненасыщенные ЖК ингибируют экспрессию ТПР2/ТПР4 и дальнейшие пути воспаления, то есть обладают противовоспалительным действием [11]. Особую роль в регуляции воспаления играют эйкозаноиды [3] — сигнальные молекулы, которые контролируют воспаление и иммунные процессы и оказывают влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии, гипертонии, артритов и других хронических заболеваний. Они являются продуктами обмена ω-6- или ω-3-эссенциальных ЖК с 20 углеродными атомами, которые не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей. Омега-6-ЖК (арахидоновая кислота) и ω3-ЖК (докозагексаеновая и эйкозопентаеновая кислота) являются источниками эйкозаноидов — продуктов циклооксигеназы, липооксигеназы и эпоксигеназы (простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов и лейкотриенов). Эйкозаноиды из арахидоновой кислоты, кроме простагландина E₂ и липоксинов, обладают преимущественно провоспалительным эффектом, продукты из докозагексаеновой и эйкозопентаеновой кислот — противовоспалительным действием [3]. Диета, богатая докозагексаеновой и эйкозопентаеновой кислотами из рыбных продуктов, повышает

встраивание этих кислот в фосфолипиды мембран иммунных клеток и способствует образованию противовоспалительных продуктов этих кислот — резольвинов. Таким образом, тип ЖК определяет про- или противовоспалительный характер медиаторов, влияющих на рецепторы мембран и продукцию цитокинов. Энзиматически и неэнзиматически окисленные ЖК являются мощными индукторами воспаления. 13-(S)-гидроксиоктадекадиеновая кислота и гидропероксид линоленовой кислоты, а также окисленные продукты арахидоновой кислоты — 15-S-гидроксиэйкозотетраеновая кислота и ее гидропероксид являются медиаторами основного ядерного провоспалительного фактора — AP-1 [37].

Не только циркулирующие ЖК способствуют возникновению и поддержанию СВ. Большое значение имеют процессы в жировых депо, прежде всего в белой жировой ткани. Метаболически активная белая жировая ткань находится преимущественно в брюшной полости, но при ожирении — также в скелетной и сердечной мышцах и других органах. Перегруженные липидами зрелые адипоциты продуцируют большое количество цитокинов воспаления: ФНО-α, аттрактантов макрофагов и лимфоцитов (MCP-1, CCL5, CXCL1), что приводит к инфильтрации жировой ткани макрофагами и дальнейшей активации СВ и ИР. Это вызывает усиление ИР, манифестацию СД 2 типа, прогрессирование атеросклероза, АГ и НАЖБП. При НАЖБП, кроме увеличения содержания циркулирующих ЖК, триглицеридов и холестерина, наблюдается активация липолиза и дисфункция адипоцитов жировой ткани, которые перестают депонировать ЖК. Увеличивается приток ЖК к печени [25]. Быстрое увеличение массы тела, даже без явлений ожирения, ассоциировано с развитием НАЖБП, а умеренное похудание приводит к нормализации уровня печеночных ферментов и гистологических изменений печени [26].

Именно воспаление, а не другие показатели МС (ИМТ, ожирение, отношение окружности бедер к окружности талии, наличие СД 2 типа) коррелирует с прогрессированием НАСГ до фиброза и цирроза [8].

Связующими звеньями между СВ и внутренней патологией являются как прямое влияние активированных клеток и цитокинов иммунной системы, повреждающее органы и системы, так и индуцируемая СВ ИР.

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность — это патологическое состояние, при котором взаимодействие ин-

сулина с рецепторами в инсулинчувствительных тканях (печени, скелетных мышцах и жировой ткани) не обеспечивает физиологические эффекты инсулина.

Молекулярный механизм ИР заключается в частичной блокаде сигнального пути инсулина в клетке. Благодаря полной расшифровке инсулинового сигнального каскада стало известно, что цитокины СВ действуют пострецепторно на уровне передачи сигнала от инсулинового рецептора к его субстратам (ИРС-1 и ИРС-2) и далее к фосфоинозитид-3-киназе (PI3K), что прерывает, так называемый PI3K-Akt-сигнальный путь, проводящий основные метаболические (анаболические) эффекты инсулина. Снижается поглощение глюкозы гепатоцитами, адипоцитами и мышечной тканью, синтез гликогена и триглицеридов в печени, активируется гликолиз, липолиз и неогликогенез, увеличивается циркуляция и окисление ЖК, что вызывает повреждение тканей, в том числе гепатоцитов (липотоксичность). Тенденция к гипергликемии, вызванная блокадой PI3K-Akt-сигнального пути инсулина длительное время (иногда десятки лет), компенсируется повышенной продукцией инсулина — компенсаторной гиперинсулинемией. При истощении резервных возможностей β -клеток островков, которые также страдают от ИР [24], развивается СД 2 типа. Нарушения липидного обмена, вызванного ИР, не компенсируются гиперинсулинемией, что ведет к ускоренному развитию атеросклероза [7]. В период нормогликемии ИР может быть диагностирована по повышенному уровню инсулина натощак в гомеостатической модели (НОМА) или в тесте «эугликемический гиперинсулинемический клэмп» по сниженному клиренсу глюкозы в крови после внутривенного введения инсулина [12].

Ключевым моментом ИР является активация в условиях компенсаторной гиперинсулинемии второго сигнального пути инсулина — через митогенактивируемые протеинкиназы, проводящий эффекты инсулина как фактора роста, то есть стимулирующий пролиферацию клеток и воспаление. Диссоциация между двумя сигнальными путями инсулина в условиях гиперинсулинемии ведет к развитию глубоких метаболических расстройств, названных G. Reaven «синдромом X» [27]. Гиперинсулинемия и активация митогенактивируемых протеинкиназ — факторы опухолевого роста, стимулирующие явления фиброза, цирроза и гепатокарциномы. В эндотелии сосудов блокада PI3K-Akt-пути ведет к снижению продукции оксида азота (NO), а сохранение или увеличение активности MAP-киназного пути со-

храняет или увеличивает продукцию эндотелина-1, что ведет к развитию эндотелиальной дисфункции. Это предрасполагает к возникновению артериальной гипертензии, продукции молекул адгезии макрофагов к эндотелию и митогенной стимуляции гладкой мускулатуры сосудов, то есть к развитию атеросклероза [17].

Молекулярные механизмы связи системного воспаления и инсулинорезистентности с неалкогольной жировой болезнью печени

Блокада PI3K-Akt-пути в гепатоцитах и макрофагах печени ведет к повышению продукции глюкозы и свободных ЖК, гипергликемии, гиперлипемии [35]. Важными факторами развития НАЖБП являются образование адипоцитами при ИР диацилглицерола (ДАГ), активация протеинкиназы С и снижение поступления ЖК в жировую и мышечную ткань, что создает дополнительный приток ЖК к печени, [10]. СВ и ИР — факторы, инициирующие НАЖБП уже в детском возрасте при воздействии внешней среды и генетической предрасположенности. Наиболее важным открытием в этой области является мононуклеотидный полиморфизм гена 3 пататинподобной фосфолипазы (PNPLA3) I148M — замена изолейцина на метионин в 148-м положении, белка липидных капель — адипонутрина, участвующего в регуляции липидных медиаторов воспаления. Наличие этого полиморфизма обуславливает склонность к ожирению, развитию стеатоза печени и его прогрессированию до НАСГ, циррозу и гепатокарциноме. Предполагается, что сочетание варианта P446L гена ингибитора глюкокиназы (GCKR), повышающего способность печени к захвату глюкозы — субстрата липогенеза, вместе с PNPLA3, обуславливают треть случаев вариабельности содержания жира в печени европейских детей, страдающих ожирением. Обнаружены ассоциации развития СВ и ИР с полиморфизмом многих белков, участвующих в этих процессах, и их связи с развитием НАЖБП, которые нуждаются в дальнейшем изучении [14].

Соблюдение здорового образа жизни — основное средство первичной профилактики НАЖБП [1, 10] и других заболеваний, ассоциированных с СВ и ИР. Физическая активность и диета типа средиземноморской являются мощными факторами снижения СВ и ИР [1, 3, 4, 14, 15]. К сожалению, далеко не все пациенты осведомлены об этом. Не у всех есть желание к самоограничению и возможности для соблюдения рациональной

диеты и занятий физическими упражнениями в необходимом объеме. Не следует также забывать о патогенной роли психоэмоционального стресса, избежать которого мало кому удастся. В связи с этим актуальным является поиск эффективных и безопасных средств, влияющих на молекулярные механизмы СВ и ИР. К таким средствам, по имеющимся данным, относятся метформин и пиоглитазон [4, 9, 13, 21, 23, 24, 30, 33, 34, 36, 38].

Метформин

Метформин принимают более 120 млн лиц, в первую очередь как гипогликемизирующее средство. Этот эффект, как считают, связан с частичной (на 40%) блокадой респираторного комплекса 1 дыхательной цепи и повышением концентрации аденозинмонофосфата в гепатоцитах, что приводит к снижению продукции глюкозы печенью вследствие аллостерического торможения активности глюкозо-6-фосфатазы — ключевого фермента неогликогенеза [9]. Это уникальный препарат, который, помимо контроля уровня глюкозы в крови у больных СД 2 типа, снижает риск развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и летальность у пациентов с избыточной массой тела без явлений гипогликемии и увеличения массы тела (возможно даже снижение ИМТ) в отличие от препаратов сульфаниламочевин и инсулина [36]. Это подтверждено современными метаанализами более 30 клинических исследований [19]. Показано, что метформин имеет профилактический и терапевтический потенциал при ишемической болезни (атеросклерозе) сердца и мозга, сердечной недостаточности, синдроме склерозированных яичников, псориазе, хронической болезни почек и как адъювант при лечении многих форм рака [9]. Все это свидетельствует в пользу концепции синтропии внутренней патологии на основе СВ и ИР [4]. Метформин является ингибитором NF-κB — основного индуктора воспалительных цитокинов. Согласно имеющимся данным, эти эффекты связаны с активацией метформина основного сенсора энергетической клетки — аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы (АМПК). АМПК переводит клетки печени (и других органов) в состояние, подобное наблюдаемому при голодании, ингибируя синтез гликогена, белков и липидов и увеличивая их гидролиз и окисление. Метформин вызывает обратное развитие стеатоза печени у мышей, находящихся на богатой жиром диете. Это эффекты активации АМПК, которая инактивирует ацетил-КоА-карбоксилазу и ряд транскрипционных факторов липогенеза. Метформин через АМПК инги-

бирует SREBP и этим препятствует развитию гепатостеатоза и атеросклероза [20]. У 20 из 26 больных с гистологическими признаками НАСГ, принимавших 2 г метформина в течение 48 нед, отмечено улучшение гистологических данных, в том числе фиброзных изменений, у 8 лиц ассоциированное с потерей массы (в среднем — на 6 кг). У 60 детей в возрасте от 9 до 18 лет с ожирением отмечено улучшение, но не большее, чем в контрольной группе похудевших путем изменения образа жизни и приема антиоксидантов. Аналогичные результаты получены в скандинавском исследовании.

Все аспекты применения метформина для лечения НАЖБП тщательно проанализированы в обзоре A. Mazza и соавт. Они пришли к выводу, что метформин оказывает прекрасный лечебный эффект не только у больных СД 2 типа, но и у пациентов без диабета, особенно в сочетании с диетой и физической тренировкой [23]. Для пациентов, которые по разным причинам не могут соблюдать строгие ограничения в диете или выполнять достаточный уровень физических нагрузок, метформин может быть альтернативой. У части пациентов метформин может вызвать желудочно-кишечный дискомфорт, но обычно эти явления проходят после снижения дозы и в дальнейшем не наблюдаются. Описаны единичные случаи идиосинкразии с разной клиникой, но без летальных исходов и быстро проходящих. В целом метформин считается одним из наиболее безопасных препаратов [9].

Пиоглитазон

Пиоглитазон — агонист ядерных транскрипционных факторов, рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом-γ (РАПП-γ), снижает уровень воспаления у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний независимо от влияния на гликемию, блокирует активность провоспалительных генов путем СУМОуляции и трансрепрессии. Все изомеры РАПП (α, β/δ и γ) являются противовоспалительными ЯТФ-антагонистами NF-κB [5]. Генетический полиморфизм РАПП-γ (С161Т и Pro12Ala) так же, как доминантнегативная мутация, специфически ассоциирован с ускоренным развитием НАЖБП и его прогрессированием до фиброза и цирроза [16]. Классические полные агонисты РАПП-γ — тиазолидиноны *in vitro* способствуют стеатозу гепатоцитов, а *in vivo* — снижают стеатоз путем увеличения продукции адипонектина [21]. Агонист РАПП-γ на основе барбитуратов улучшал течение НАДП/НАСГ, уменьшая ИР у мышей и в клетках гепатомы. В

клинических исследованиях тиазолидиноны (розиглитазон и пиоглитазон) снижал стеатоз и воспаление в печени [33]. Дефицит РАПП-γ в звездчатых клетках печени ассоциирован с трансдифференциацией, активацией этих клеток и избыточным образованием фиброзной ткани в печени [38]. Агонисты РАПП-γ (розиглитазон и пиоглитазон) предупреждают развитие воспаления и фиброза в печени и существенно улучшают гистологические показатели при НАЖБП. Клинические исследования показали эффект тиазолидинонов (розиглитазона и пиоглитазона) в отношении уровня трансаминаз, индексов воспаления и гистологических изменений в печени, исключая фиброз. Все эти исследования проанализированы в обзоре [23]. Розиглитазон в настоящее время снят с рынка по соображениям безопасности. Пиоглитазон прошел длительные испытания и признан не только безопасным, но и высокоэффективным средством, как и метформин, снижающим риск сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний у больных ожирением и СД 2 типа [34]. Он остается альтернативой лечения НАЖБП при отсутствии других эффективных способов, например, при плохой переносимости метформина и невозможности выполнять физические нагрузки [23].

Таким образом, системное вялотекущее воспаление развивается вследствие нарушений здорового образа жизни и действия других персистирующих стрессоров. СВ блокирует влияние инсулина на метаболические процессы, вы-

зывает гиперинсулинемию и не блокирует действие инсулина как фактора роста. Метаболические и клинические последствия СВ и ИР являются факторами, инициирующими на фоне генетической предрасположенности развитие многих внутренних болезней, в том числе НАЖБП, и ее прогрессирование до НАСГ, фиброз, цирроз и гепатокарциному. Процессы начинаются в детском возрасте и продолжаются всю жизнь. Их интенсивность и направление обусловлены взаимодействием генотипа с повреждающими факторами внешней и внутренней среды. Разрешение внешних и внутренних психоэмоциональных конфликтов, здоровое питание и занятия физическими тренировками — надежный способ снижения уровня СВ, ИР и профилактики НАЖБП. При невозможности в полной мере использовать упомянутые способы необходимо с профилактической целью применять фармакотерапевтические средства с доказанной безопасностью, подавляющие СВ и ИР, в частности метформин и пиоглитазон, особенно у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам, СД 2 типа и ожирением с признаками воспаления (хотя бы по повышенному уровню С-реактивного белка, определяемому высокочувствительным методом). При этом для каждого пациента необходимо определить баланс «эффективность/безопасность». Следует продолжить рандомизированные клинические исследования для поиска эффективных и безопасных путей снижения СВ и ИР.

Список литературы

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Сытник К.А., Куринная Е.Г. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 5 (73). — С. 112—117.
2. Зайченко О.Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 1. — С. 30—38.
3. Просоленко К.О. Гепато- та нефропротекторні аспекти використання омега-3-поліненасичених жирних кислот у пацієнтів з метаболічним синдромом // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 5 (73). — С. 119—125.
4. Расин М.С., Кайдашев И.П. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии. Новый взгляд на старые проблемы // Укр. мед. журн. — 2014. — № 1 (99).
5. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом obstructивном заболевании легких (обзор литературы) // Укр. тер. журн. — 2006. — № 2. — С. 100—108.
6. Ткач С.М., Пучков К.С., Кузенко Ю.Г. Современные взгляды на патогенез фиброза печени и возможности его терапии // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 5 (73). — С. 131—140.
7. Фадеев Г.Д., Соломенцева Т.А., Довганюк И.Э., Сытник К.А. Ранние признаки атеросклероза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 4. — С. 32—36.
8. Argo C. K., Al-Osaimi A. M., Shah N. L. et al. Insulin resistance and deconditioning: further evidence of «metabolic obesity» in nonobese NASH // Hepatology. — 2010. — Vol. 52 (suppl. 1). — A630.
9. Benoit V., Guigas B., Sanz Garcia N. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // Clin Sci (Lond). — 2012. — Vol. 122 (6). — P. 253—270.
10. Birkenfeld A. L., Shulman G. I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 Diabetes // Hepatology. — 2014. — Vol. 59. — P. 713—723.
11. Dasu M. R. et al. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective // Clin. Sci. — 2012. — Vol. 122. — P. 203—214.

12. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // *Am. J. Physiol.* — 1979. — Vol. 237. — P. 214—223.
13. Dina H, Guea-DeMarzio L, Fenkel J. M. Concepts and treatment approaches in nonalcoholic fatty liver disease // *Adv. Hepatol.* — 2014.
14. Dongiovanni P, Anstee Q. M., Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: Impact on severity of liver disease and response to treatment // *Curr. Pharm. Des.* — 2013. — Vol. 19 (29). — P. 5219—5238.
15. Elwing J. E., Lustman P. J., Wang H. L., Clouse R. E. Depression, anxiety, and nonalcoholic steatohepatitis // *Psychosom. Med.* — 2006. — Vol. 68 (4). — P. 563—569.
16. Gawrieh S, Gawrieh S, Marion M. C. et al. Genetic variation in the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene is associated with histologically advanced NAFLD // *Dig. Dis. Sci.* — Vol. 57, N 4. — P. 952—957.
17. Guo S. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms // *J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 8, N 220 (2). — P. T1—T23.
18. Kadmiel M, Cidlowski J. A. Glucocorticoid receptors signaling in health and disease // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2013. — Vol. 34, N 9. — P. 518—530.
19. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* — 2011. — Vol. 13. — P. 221—228.
20. Li Y, Xu S, Mihaylova M. M. et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice // *Cell. Metab.* — 2011. — Vol. 13. — P. 376—388.
21. Liu S, Wu H, Zhang Z. et al. The ameliorating effect of rosiglitazone on experimental nonalcoholic steatohepatitis is associated with regulating adiponectin receptor expression in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 650, N 1. — P. 384—389.
22. Machado M, Cortez-Pinto H. Fatty liver in lean patients: is it a different disease? // *Ann. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 25, N 1.
23. Mazza A, Fruci B, Garinis G. et al. The Role of metformin in the management of NAFLD // *Exp. Diab. Res.* — 2012.
24. Neeraj K. A., Saket K. Targeting. Inflammation in diabetes: Newer therapeutic options // *World J. Diabetes.* — 2014. — Vol. 5 (5). — P. 697—710.
25. Puri P, Wiest M. M., Cheung O. et al. The plasmalipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50 (6). — P. 1827—1838.
26. Promrat K, Kleiner D. E., Niemeier H. M. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51(1). — P. 121—129.
27. Reaven G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37. — P. 1595—1607.
28. Ramamoorthy S., Cidlowski J. A. Exploring the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action from sensitivity to resistance // *Endocrine Development.* — 2013. — Vol. 24, N 41. — P. 56.
29. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress // *Psychosom. Med.* — 2014. — Vol. 76 (3). — P. 181—189.
30. Rui Tian, Gonglin Hou, Dan Li, Ti-Fei Yuan. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health // *Sci. World J.* — 2014.
31. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation // *J. Allergy.* — 1946. — Vol. 17, N 6. — P. 358—398.
32. Selye H. Confusion and controversy in the stress field // *Journal of Human Stress.* — 1975. — Vol. 1 (2). — P. 37—44.
33. Sanyal A. J., Chalasani N., Kowdley K. V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // *New Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1675—1685.
34. Schernthaner G., Currie C., Schernthaner G. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013 // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36, suppl. 2. — P. S155—161.
35. Tilg H, Moschen A. R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52 (5). — P. 1836—1846.
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* — 1998. — Vol. 52. — P. 854—865.
37. Wahli W, Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 23, N 7. — P. 351—363.
38. Zhang F, Lu Y, Zheng S. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma cross-regulation of signaling events implicated in liver fibrogenesis // *Cell. Signal.* — 2012. — Vol. 24, N 3. — P. 596—605.

М. С. Расін

ВДУЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Запалення та інсулінорезистентність як об'єкти профілактики і терапії неалкогольної жирової хвороби печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — основна проблема сучасної гепатології. Існуючі теорії етіології НАЖХП ґрунтуються на її зв'язку з ожирінням і вважають інсулінорезистентність (ІР) наслідком ожиріння, що не узгоджується із сучасними даними. Успіхи в розшифруванні сигнальних шляхів інсуліну в клітині і молекулярних процесів, які спричиняють виникнення ІР, дають підставу вважати хронічне системне запалення низької інтенсивності етіологічним чинником виникнення ІР та НАЖХП і спрямувати терапію на пригнічення системного запалення та ІР. Пропонується розглядати метформін і піоглітазон як кандидати на роль засобів первинної профілактики НАЖХП в осіб, які не використовують повною мірою можливості дієтичної профілактики та режиму фізичних навантажень.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, системне запалення, інсулінорезистентність, метформін, піоглітазон.

M. S. Rasin

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Inflammation and insulin resistance as subjects for prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main issue of modern hepatology. The existing theories of NAFLD etiology are based on its relationship with obesity and consider insulin resistance (IR) is a consequence of obesity, that is not consistent with recent data. Progress in the decoding of signaling pathways of insulin in a cell and molecular processes that contribute to the IR, allows to consider chronic low grade inflammation (LGI) as the main etiological factor of the IR and NAFLD and guide therapeutic efforts at suppression of LGI and IR. The authors proposed to consider Metformin and Pioglitazone as candidates on the role of primary prevention of NAFLD in patients who do not fully use the dietary prevention and mode of physical training.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, low grade inflammation, insulin resistance, metformin, pioglitazone.

Контактна інформація

Расін Михайло Сахнович, д. мед. н., проф., проф. кафедри

E-mail: profrasin@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 9 квітня 2015 р.