

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

Степанов Ю.М., Недзвецька Н.В., Ягмур В.Б., Кленіна І.А.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96, Україна, тел.: (056)760-33-05, e-mail: gastrodnepr@i.ua, сайт: <http://gastro.org.ua/>.

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

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, стеатоз, стеатогепатит, інсулінорезистентність, ліпідний обмін.

Неалкогольна жирова хвороба печінки відома як найбільш поширене хронічне захворювання печінки в світі [1]. Значення НАЖХП, як домінуючої причини хронічної патології печінки, очікувано збільшиться протягом наступних десятиліть, враховуючи сучасну ефективну антивірусну терапію гепатиту С і триваючу епідемію ожиріння [2]. Актуальність проблеми НАЖХП, особливо НАСГ з фіброзом, пов'язана з тим, що у пацієнтів спостерігається більш висока смертність як від пов'язаних з печінкою, так і не пов'язаних з нею причин у порівнянні з населенням в цілому [3].

На даний час доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП і МС, які пов'язані з розвитком цукрового діабету 2 типу, серцево-судинними захворюваннями і важкими формами захворювання печінки, включаючи цироз і гепатоцелюлярну карциному. Однак не всі пацієнти з НАЖХП мають типові особливості МС. Наприклад, пацієнти НАЖХП, які несуть щонайменше 1 палатин-подібний фосфоліпазний домен, що містить 3 генний варіант алелі (PNPLA3), не мають метаболічних порушень [4, 5].

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

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

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

рекомендовані для визначення абдомінального ожиріння; і абдомінальне ожиріння не є необхідною умовою для діагностики, але це 1 з 5 критеріїв).

Таблиця 1 – Діагностичні критерії метаболічного синдрому.

Діагностичні критерії	Категоріальні точки відсіку
Об'єм талії	залежно від етнічної приналежності, статі*
Глікемія натще	≥ 100 мг / дл і / або лікування з приводу гіперглікемії
Тригліцериди	≥ 150 мг / дл і / або лікування з приводу підвищених тригліцеридів
ЛПВЩ	< 40 мг / дл у чоловіків; < 50 мг / дл у жінок
Артеріальний тиск	систоличний ≥ 130 мм.рт.ст. і / або діастолічний ≥ 85 мм.рт.ст.

Визначення МС: наявність щонайменше 3 з 5 критеріїв.

*Етнічні та гендерні особливості критеріїв об'єму талії; (1) Європа: 102 см або більше у чоловіків та 88 см або більше в жінок. (2) Азія: 90 см або більше у чоловіків та 80 см або більше в жінок. (3) Близький Схід, Середземномор'я, Африка: 94 см або більше у чоловіків і 80 см або більше у жінок. (4) Центральна і Південна Америка: 90 см або більше у чоловіків і 80 см або більше у жінок.

Дані: Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5 [9].

Добре відомо, що НАЖХП часто зустрічається в контексті МС. Поширеність МС у пацієнтів з НАЖХП збільшується з більш високим індексом маси тіла (ІМТ): з 18 % у пацієнтів з НАЖХП з нормальною масою тіла, до 67 % у хворих НАЖХП які страждають на ожиріння [10]. У тій же когорті пацієнтів наявність МС асоціювалося з більш високим ризиком розвитку НАСГ і розвиненого фіброзу: 88 % пацієнтів з НАСГ мали МС, в порівнянні з 53 % пацієнтів зі стеатозом печінки [10]. За даними National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), МС, але не ожиріння, незалежно було пов'язано з підвищеним ризиком загальної смертності серед пацієнтів з НАЖХП [11].

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

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

Здатність інсуліну пригнічувати продукцію глюкози порушується у пацієнтів з НАЖХП і / або МС [21]. Це призводить до гіперглікемії і збільшення секреції інсуліну [22]. Мета-аналіз 117 020 пацієнтів проведений у 2016 році продемонстрував значно підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2 типу у пацієнтів з НАЖХП із загальним відносним ризиком 1,97 (95 % ДІ 1,80-2,15) для аланінамінотрансферази і 1,86 (95 % ДІ 1,76 -1,95) для ультрасонографії відповідно [12]. Однак взаємозв'язок між цукровим діабетом 2 типу і НАЖХП є складним і може бути двобічним. Розвиток цукрового діабету 2 типу може сприяти прогресуванню СП до НАСГ, розвиненому фіброзу, цирозу і гепатоцелюлярної карциноми [23].

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

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

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

Для оцінки інсулінорезистентності використовували індекс НОМА за наступною формулою:

$$\text{НОМА-IR} = G_0 \times I_0 / 22,5;$$

де G_0 – рівень глюкози натще (ммоль/л), I_0 – рівень інсуліну натще (мкОд/мл)

Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Так як більшість даних мали нормальний розподіл, використовувалися показники параметричної статистики. Усі кількісні показники наведені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – стандартне відхилення. Для визначення значущості відмінностей між групами використовували t-критерій Ст'юдента. Різниця вважалася достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження.

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

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

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

Таблиця 2 – Показники антропометричних даних у обстежених хворих ($M \pm m$)

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

Примітка. * – $p < 0,05$ – достовірність розходжень між показниками I та III групами за t-критерієм Ст'юдента.

У всіх хворих на НАЖХП відзначалися зміни показників ліпідогамми (табл. 3). Так, у всіх пацієнтів було встановлено підвищення вмісту ХС, В-ЛП, ЛПНЩ щодо референтних величин. При цьому рівень ЛПВЩ, навпаки, був знижений у більшості хворих, але без достовірних відмінностей між групами і контролем ($(1,25 \pm 0,4)$ ммоль/л

при СП, $(1,17 \pm 0,41)$ ммоль/л при СГ та $(11,22 \pm 0,54)$ ммоль/л при ЦП відповідно). Найбільш виражені зміни ліпидограми були встановлені у хворих зі СП, але достовірно лише за вмістом В-ЛП ($(59,6 \pm 16,1)$ ммоль/л при СП проти $(45,00 \pm 2,25)$ ммоль/л в контрольній групі, відповідно).

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

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

Показник, од. виміру	I група	II група	III група	Контрольна група
	(n= 15)	(n= 92)	(n= 15)	(n=20)
Холестерин, ммоль/л	$5,86 \pm 1,3$	$5,22 \pm 1,56$	$4,9 \pm 2,14$	$5,2 \pm 0,6$
В-ЛП, ммоль/л	$59,6 \pm 16,1^*$	$58,53 \pm 22,14$	$56,53 \pm 35,95$	$45,00 \pm 2,25$
ТГ, ммоль/л	$1,15 \pm 0,61$	$1,19 \pm 0,51$	$0,94 \pm 0,54$	$1,16 \pm 0,06$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,25 \pm 0,4$	$1,17 \pm 0,41$	$1,22 \pm 0,54$	$1,49 \pm 0,12$
ЛПНЩ, ммоль/л	$3,77 \pm 0,94$	$3,45 \pm 1,1$	$3,36 \pm 1,46$	$3,10 \pm 0,50$
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,47 \pm 0,25$	$0,4 \pm 0,17$	$0,34 \pm 0,16$	$0,65 \pm 0,14$

Примітка. * – $p < 0,05$ – достовірність розходжень між показниками I групою та контролем за t-критерієм Ст'юдента.

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

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

Резистентність до інсуліну оцінювалася за допомогою індексу НОМА-ІR. Було встановлено, що показники НОМА-ІR у всіх пацієнтів з НАЖХП досягали рівня ІR (> 3) і достовірно відрізнялися від даних в контрольній групі. Крім того, ці зміни були більш виражені у хворих з СП ($4,52 \pm 3,0$) ніж при СГ та ЦП ($3,9 \pm 1,93$) і ($3,57 \pm 1,45$) відповідно.

Таблиця 4 – Характеристика біохімічних показників вуглеводного обміну хворих на НАЖХП ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	I група	II група	III група	Контрольна група
	(n= 15)	(n= 92)	(n= 15)	(n=20)
Глюкоза, ммоль/л	$5,43 \pm 1,6$	$5,2 \pm 0,84^{***}$	$4,7 \pm 0,58$	$4,7 \pm 0,5$
Інсулін, мкОд/мл	$17,63 \pm 7,46^{**}$	$16,41 \pm 5,84^{**}$	$17,23 \pm 6,91^{**}$	$7,8 \pm 1,3$
НОМА	$4,52 \pm 3,0^{**}$	$3,9 \pm 1,93^{**}$	$3,57 \pm 1,45^{**}$	$1,9 \pm 0,8$
С-пептид, нг/мл	$578,29 \pm 282,8^{**}$	$517,94 \pm 220,65^{**}$	$517,71 \pm 258,72^{**}$	$313 \pm 110,6$

Примітки. * – $p < 0,05$ – достовірність розходжень між показниками II та III групами за t-критерієм Ст'юдента; ** – $p < 0,05$ – достовірність розходжень між показниками досліджуваних груп хворих та контрольною групою за t-критерієм Ст'юдента.

Порушення вуглеводного обміну у вигляді інсулінорезистентності характерні для всіх хворих на НАЖХП, які за даними індексу НОМА та С-пептиду при стеатозі печінки достовірно перевищували показники при СГ та ЦП. Виявлені порушення ліпідного обміну (збільшення вмісту ХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ на тлі зниження рівня ЛПВЩ), що також були більш виражені у хворих на СП, в поєднанні з переважанням в цій групі хворих з надлишковою масою тіла (66,7 %) та ожирінням (33,3 %), вказують на інтенсивність метаболічних змін на початковому етапі розвитку НАЖХП. Навпроти отримані дані

метаболических изменений при ЦП не суперечать данным зарубежных исследователей относительно ассоциации более тяжелого и агрессивного течения НАЖХП с отсутствием ожирения и изменений метаболического статуса [13].

Это обуславливает необходимость обязательного исследования метаболического статуса у пациентов с НАЖХП для своевременной коррекции выявленных нарушений, что уменьшит прогрессирование НАЖХП.

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

Степанов Ю.М., Недзвецкая Н.В., Ягмур В.Б., Кленина И.А.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», 49074, г. Днепр, пр. Слобожанский, 96, Украина, тел. : (056) 760-33-05, e-mail: gastrodnepr@i.ua, сайт: <http://gastro.org.ua/>.

Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) - хроническое диффузное заболевание печени, которое включает простой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с возможностью прогрессирования до цирроза или даже гепатоцеллюлярной карциномы. Известно много причин стеатоза печени, однако НАЖБП ассоциируется преимущественно с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом (МС), что дало основание рассматривать НАЖБП как печеночную манифестацию последнего. Печень играет ключевую роль в обмене жирных кислот (ЖК) и триглицеридов, обеспечивая синтез, накопление, секрецию и окисления ЖК. При свойственном МС абдоминальном ожирении отмечается эксцессивный поток ЖК от висцерального жира через портальную вену в печень с развитием стеатоза. Накопление липидов в печени запускает каскад прооксидативных гепатотоксических событий, которые приводят к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и возможного его прогрессированию.

Цель. Определение особенностей метаболических изменений на разных этапах развития НАЖБП. **Материалы и методы.** В исследование вошли пациенты с НАЖБП, которые проходили обследование и лечение в отделении заболеваний печени и поджелудочной железы ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Всем больным проводилось УЗИ органов брюшной полости, проводились стандартные биохимические исследования и определения в сыворотке крови общего холестерина, β -липопротеиды (β -ЛП), триацилглицеринов (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), глюкозы, инсулина и С-пептида. Для оценки инсулинорезистентности использовали индекс НОМА.

Результаты. Метаболические изменения в виде инсулинорезистентности и проатерогенных изменений липидограммы, характерные для всех больных с НАЖБП, были более выражены при стеатозе печени. Это обуславливает необходимость обязательного исследования показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с НАЖБП для своевременной коррекции выявленных нарушений, что уменьшит прогрессирование НАЖБП.

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

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

Stepanov Yu., Nedzvetskaya N., Yagmur V., Klenina I.

SI "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine ",

49074, Dnipro, Slobozhansky Avenue, 96, Ukraine, tel .: (056) 760-33-05,

e-mail: gastrodnepr@i.ua, site: <http://gastro.org.ua/>.

Resume. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic diffuse liver disease that includes simple steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with the possibility of progression to cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. There are many causes of hepatic steatosis, but NAFLD is associated primarily with insulin resistance and the metabolic syndrome (MS), which gave grounds for considering NAFLD as a hepatic manifestation of the last one. The liver plays a key role in the metabolism of fatty acids (FA) and triglycerides, providing synthesis, accumulation, secretion and oxidation of the FA. With the inherent MS abdominal obesity, an excessive flow of FA from visceral fat through the portal vein into the liver is noted with the development of steatosis. The accumulation of lipids in the liver triggers a cascade of pro-oxidant hepatotoxic events that lead to the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and its possible progression. Aim. Defining features of metabolic changes at different stages of development of NAFLD. **Materials and methods.** The study included patients with NAFLD, who underwent examination and treatment at the Department of Liver and Pancreatic Diseases at the Institute of Gastroenterology, NAMS of Ukraine. All patients performed ultrasonography of the abdominal cavity organs, standard biochemical tests and blood serum total cholesterol, β -lipoprotein (β -LP), triacylglycerol (TG), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (LVDL), lipoprotein high density (LHD), glucose, insulin and C-peptide. The HOMA index was used to assess insulin resistance. **Results.** Metabolic changes in the form of insulin resistance and proatherogenic changes in the lipidogram, which are characteristic for all patients with NAFLD, were more pronounced in liver steatosis. This necessitates the mandatory study of lipid and carbohydrate metabolism in patients with NAFLD for timely correction of disorders, which will reduce the progression of NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, metabolic syndrome, steatohepatitis, insulin resistance, lipid metabolism.

Список літератури

1. Younossi Z.M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 / Z.M. Younossi, M. Stepanova, M. Afendy [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – №9. – P. 524–530. DOI:10.1016/j.cgh.2011.03.020.
2. Wong R.J. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S / R.J. Wong, R. Cheung, Ahmed A. // *Hepatology.* – 2014. – №59. – P. 2188–2195. DOI: 10.1002/hep.26986.
3. Kim D. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States / D. Kim, W.R. Kim, H.J. Kim [et al.] // *Hepatology.* – 2013. – №57. – P. 1357–1365. DOI:10.1002/hep.26156.
4. Rotman Y. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. / Y. Rotman, C. Koh, J.M. Zmuda [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – №52. – P. 894–903. DOI:10.1002/hep.23759.
5. Lallukka S. Adipose tissue is inflamed in NAFLD due to obesity but not in NAFLD due to genetic variation in PNPLA3 / S. Lallukka, K. Sevastianova, J. Perttila [et al.] // *Diabetologia.* – 2013. – №56. – P. 886–892. DOI:10.1007/s00125-013-2829-9.
6. Nobili V. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis / V. Nobili, F. Vizzutti, U. Arena [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – №48. – P. 442–448. DOI:10.1002/hep.22376
7. Wong V.W. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease / V.W. Wong, J. Vergniol, G.L. Wong [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – №51. – P. 454–462. DOI:10.1002/hep.23312
8. Aguilar M. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012 / M. Aguilar, T. Bhuket, S. Torres [et al.] // *JAMA.* – 2015. – №313. – P. 1973–1974. DOI:10.1001/jama.2015.4260
9. Alberti K.G. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy [et al.] // *Circulation.* – 2009. – 120. – P. 1640–1645. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

10. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome / G. Marchesini, E. Bugianesi, G. Forlani [et al.] // *Hepatology*. – 2003. – №37. – P. 917–923. DOI:10.1053/jhep.2003.50161
11. Stepanova M. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study / M. Stepanova, N. Rafiq, Z.M. Younossi // *Gut*. – 2010. – №59. – P. 1410–1415. DOI:10.1136/gut.2010.213553
12. Ballestri S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis / S. Ballestri, S. Zona, G. Targher [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2016. – №31. – P. 936–944. DOI:10.1111/jgh.13264
13. Kwon Y.M. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults / Y.M. Kwon, S.W. Oh, S.S. Hwang [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – №107. – P. 1852–1858. DOI: 10.1038/ajg.2012.314.
14. Farrell G.C. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary / G.C. Farrell, S. Chitturi, G.K. Lau [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2007. – №22. – P. 775–777. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05002.x
15. Park B.J. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis / B.J. Park, Y.J. Kim, D.H. Kim [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2008. – №23. – P. 900–907. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05212.x
16. Kim D. Visceral fat as a strong and independent risk factor of nonalcoholic fatty liver disease. / D. Kim, B. J. Park, W. Kim [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – №134. – P. 782–783.
17. van der Poorten D. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease / D. van der Poorten, K.L. Milner, J. Hui [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – 48. – P. 449–57.
18. Yu S.J. Visceral obesity predicts significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / S.J. Yu, W. Kim, D. Kim [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – №94. – P. 2159.
19. McLaughlin T. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity / T. McLaughlin, C. Lamendola, A. Liu [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – №96. – P. 1756–1760.

20. Kim D. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease / D. Kim, G.E. Chung, M.S. Kwak [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2016. – №14. – P. 132–138.
21. Du T. Lipid phenotypes in patients with nonalcoholic fatty liver disease / T. Du, X. Sun, G. Yuan [et al.] // Metabolism. – 2016. – №65. – P. 1391–1398.
22. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome / H. Yki-Jarvinen. // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2014. – №2. – P. 901–910.
23. Anstee Q.M. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis / Q.M. Anstee, G. Targher, C.P. Day // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2013. – №10. – P. 330–344.

REFERENCES

1. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524–30.
2. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014;59:2188–95.
3. Kim D, Kim WR, Kim HJ, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–65.
4. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, et al. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:894–903. DOI:10.1002/hep.23759.
5. Lallukka S, Sevastianova K, Perttila J, et al. Adipose tissue is inflamed in NAFLD due to obesity but not in NAFLD due to genetic variation in PNPLA3. *Diabetologia*. 2013;56:886–892. DOI:10.1007/s00125-013-2829-9.
6. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48:442–8.
7. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–62.
8. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA* 2015;313:1973–4.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
10. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917–23.
11. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut* 2010;59:1410–5.

12. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:936–44.
13. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1852–8.
14. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:775–7.
15. Park BJ, Kim YJ, Kim DH, et al. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:900–7.
16. Kim D, Park BJ, Kim W, et al. Visceral fat as a strong and independent risk factor of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:A782–3.
17. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008;48:449–57.
18. Yu SJ, Kim W, Kim D, et al. Visceral obesity predicts significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2159.
19. Kim D, Chung GE, Kwak MS, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14: 132–8.e4.
20. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, et al. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1756–60.
21. Du T, Sun X, Yuan G, et al. Lipid phenotypes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016;65:1391–8.
22. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901–10.
23. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–44.