

Научная статья

УДК 616: 61-06: 616-056.52]-055.2-02: 616.36-003.826

DOI: 10.17816/pmj41333-41

МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР РИСКА РАННЕЙ РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

П.Э. Эрбес, С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

METABOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A RISK FACTOR FOR EARLY RENAL DYSFUNCTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

P.E. Erbes, S.G. Shulkina, E.N. Smirnova*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. У женщин репродуктивного возраста с ожирением и МАЖБП изучена взаимосвязь адипоцитокинов с показателями ранней ренальной дисфункции.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 женщин с ожирением, которых распределили по группам: 1-я группа – пациенты ($n = 50$) с установленной МАЖБП, возраст $40,5 \pm 2,8$ г, 2-я группа – пациенты ($n = 50$) без МАЖБП. В сыворотке крови методом ИФА определяли: уровень инсулина, цистатина С, резистина, лептина, моноцитарный хематтрактантный протеин (MCP-1), васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). В утренней порции мочи определяли соотношение «альбумин/креатинин», ФНО- α , MCP-1, IL-6, цистатин С, β_2 -микроглобулин, ВЭФР.

Результаты. В 1-й группе выявлены повышенные уровни провоспалительных цитокинов и дисфункции эндотелия относительно как данных группы сравнения, так и группы контроля. В группе с МАЖБП получены ассоциации уровня резистина с НОМА ($r = 0,60$), АЛТ ($r = 0,54$), АСТ ($r = 0,71$), ГГТП ($r = 0,71$), ЛПВП ($r = -0,54$), ВЭФР ($r = 0,54$), ФНО- α ($r = 0,44$) и MCP-1 ($r = 0,57$) $p < 0,05$. В 1-й и 2-й группах мочевого экскреции цитокинов и маркеров ренальной дисфункции превышала значения группы контроля. В 1-й группе выявлены связи мочевого экскреции β_2 -микроглобулина с ИМТ ($r = 0,33$), НОМА ($r = 0,34$), резистина ($r = 0,30$), уровнем мочевого кислоты ($r = 0,50$), креатинина ($r = 0,34$), ТГ ($r = 0,31$), мочевыми MCP-1 ($r = 0,60$) и IL-6 ($r = 0,70$), $p < 0,05$. В 1-й группе IL-6 мочи имел положи-

© Эрбес П.Э., Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н., 2024

тел. +7 950 451 05 26

e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Эрбес П.Э. – соискатель кафедры поликлинической терапии, врач-эндокринолог; Шулькина С.Г. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-1686-3885; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии].

© Erbes P.E., Shulkina S.G., Smirnova E.N., 2024

tel. +7 950 451 05 26

e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Erbes P.E. – Degree Candidate of the Department of Polyclinic Therapy, Endocrinologist; Shulkina S.G. (*contact person) – DSc (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, ORCID: 0000-0002-1686-3885; Smirnova E.N. – DSc (Medicine), Head of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology].

тельные связи с ИМТ ($r = 0,35$), ОТ/ОБ ($r = 0,33$), уровнем мочевой кислоты ($r = 0,44$), мочевым MCP 1 ($r = 0,74$) и отрицательную с ХС ЛПВП ($r = -0,44$) $p < 0,05$.

Выводы. Резистин может быть рассмотрен в качестве неблагоприятного маркера кардиометаболических нарушений у лиц с МАЖБП. Установленная взаимосвязь маркеров субклинического воспаления и дисфункции эндотелия с маркерами раннего почечного повреждения у больных с МАЖБП позволяет расширить представления о кардио-рено-метаболическом континууме.

Ключевые слова. Метаболически ассоциированная неалкогольная жировая болезнь печени, ранняя ренальная дисфункция, адипоцитокины, ожирение.

Objective. To study the correlation of adipocytokines with early renal dysfunction indicators in women of reproductive age with obesity and metabolic fatty liver disease.

Materials and methods. The study included 100 obese females divided into 2 groups. The 1st group consisted of patients ($n=50$) diagnosed with metabolic fatty liver disease aged $40,5 \pm 2,8$, and the 2nd group contained patients ($n=50$) without metabolic fatty liver disease (MFLD). The level of insulin, cystatin C, resistin, leptin, monocyte chemoattractant protein (MCP-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin 6 (IL 6), tumor necrosis factor α (TNF) were determined in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Albumin-to-creatinine ratio, TNF- α , MCP-1, IL 6, cystatin C, β_2 -microglobulin, VEGF were determined in morning urine.

Results. Increased levels of pro-inflammatory cytokines and endothelial dysfunction were revealed in group 1 in relation to both the comparison and control groups. In patients with MFLD associations of resistin level were the following: with HOMA ($r=0,60$), alanine aminotransferase (ALT) ($r=0,54$), aspartate aminotransferase ($r=0,71$), gamma-glutamyl transpeptidase ($r=0,71$), high-density lipoprotein (HDL) ($r=-0,54$), VEGF ($r=0,54$), TNF- α ($r=0,44$), MCP-1 ($r=0,57$) $p < 0,05$. In the 1st and 2nd groups cytokine urinary excretion and renal dysfunction markers were higher than in the control group. Associations of urinary excretion of β_2 -microglobulin with BMI ($r=0,33$), HOMA ($r=0,34$), resistin ($r=0,30$), uric acid level ($r=0,50$), creatinine ($r=0,34$), thyroglobulin ($r=0,31$), urinary MCP-1 ($r=0,60$), IL 6 ($r=0,70$) $p < 0,05$ were revealed in the 1st group. In group 1 associations of urinary IL 6 with BMI ($r=0,35$), waist/hip circumference (WC/HC) ($r=0,33$), uric acid level ($r=0,44$), urinary MCP-1 ($r=0,74$) were positive, and associations with HDL ($r=-0,44$) $p < 0,05$.

Conclusions. Resistin can be considered as an unfavourable marker of cardiometabolic disturbances in patients with MFLD. The association of subclinical inflammation markers and endothelial dysfunction with the markers of early renal impairment in patients with MFLD which was determined allows to expand the understanding of cardio-renal-metabolic continuum.

Keywords. Metabolic non-alcoholic fatty liver disease, early renal dysfunction, adipocytokines, obesity.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации насчитывается 33 млн человек, страдающих ожирением. Доказано, что метаболический синдром в сочетании с неалкогольной жировой болезнью (НАЖБП) печени ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистой смерти, в связи с этим в 2020 г. европейское общество гастроэнтерологов предложило объединить сочетание метаболического синдрома с жировой болезнью печени в понятие метаболически ассоциированной жировой болезни

печени (МАЖБП) [1; 2]. Ежегодно в мире увеличивается число пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), на 2019 г. заболевание было выявлено у 850 млн человек [3]. Значимый вклад жировой болезни в развитие и прогрессирование ХБП не вызывает сомнений. Распространенность ХБП пациентов с жировой болезнью печени составляет 20–50 % [4; 5]. Не до конца остается изученным механизм развития дисфункции почек у больных с МАЖБП. Печень является генератором маркеров воспаления, дисфункции эндотелия и фиброза, которые могут служить связующими компонентами в развитии ренальной дисфункции у больных МАЖБП [6]. В свою очередь жировая ткань секретирует ряд гормонов, которые могут оказывать одновременное по-

* WHO. Obesity and overweight (2021), available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 20.05.2021

вреждающее действие на гепатоциты и нефрон, запуская каскад кардио-гепато-рено-метаболических нарушений [7]. Исследование вовлеченности МАЖБП в становление почечной дисфункции у женщин репродуктивного возраста представляет клинический интерес.

Цель исследования – у женщин репродуктивного возраста с ожирением и МАЖБП изучить взаимосвязь адипоцитокинов с показателями ранней ренальной дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы наблюдения: 1-я группа – 50 женщин с ожирением и МАЖБП без признаков алкогольного поражения печени, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, функциональным и органическим поражением почек. Средний возраст больных – $40,5 \pm 2,8$ г. и индекс массы тела (ИМТ) = $35,6 \pm 3,4$ кг/м². 2-я группа: 50 женщин без МАЖБП. Средний возраст $39,6 \pm 1,8$ г. и ИМТ = $34,7 \pm 3,2$ кг/м². Группа контроля: 30 здоровых женщин, средний возраст которых – $39,6 \pm 4,3$ г., ИМТ = $21,7 \pm 1,8$ кг/м². Диагноз МАЖБП был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению данного заболевания [2]. Методом ультразвуковой диагностики определяли стеатоз печени. Фиброз печени оценивался с помощью метода фиброэластографии. В сыворотке крови методом ИФА определяли уровень цистатина С, инсулина, лептина, резистина, моноцитарный хематтрактантный протеин (MCP-1), интерлейкин 6 (IL-6), васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). В утренней порции мочи определяли ФНО- α , MCP-1, соотношение «альбумин/креатинин», IL-6, β_2 -микроглобулин, цистатин С, ВЭФР. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводили по формуле СКД-ЕРІ. В сыворотке крови исследовались следующие биохимические показатели: аспаратаминотрансфераза (АСТ),

аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидаза (γ -ГТП), глюкоза, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТТ), креатинин. Индекс стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) включал в себя оценку уровня ТТ и γ -ГТП, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). С помощью иммунохемилюминесцентного анализа была проведена оценка фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 12.0. При сравнении 3 групп использовали критерий Краскела – Уолиса, попарное сравнение групп с нормальным распределением – с помощью *t*-критерия с поправкой Бонферрони, в группах с ненормальным распределением с помощью критерия Манна – Уитни. Статистически достоверную зависимость считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболический профиль в группах представлен в таблице.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на абдоминальное ожирение и доказанный стеатоз печени, у пациентов 1-й группы маркеры метаболического синдрома были представлены не полностью. Закономерно было получено повышение индекса НОМА, ТТ и мочевой кислоты, тогда как уровень глюкозы и ХС ЛПНП и ХС ЛПВП не имели различий в данных между 1-й и 2-й группой. Несмотря на повышенный уровень цистатина С в 1-й группе, достоверных различий в расчетной СКФ между группами не было получено. Пациенты 2-й группы продемонстрировали повышение уровня глюкозы крови, мочевой кислоты и γ -ГТП, при этом параметры оставались в референсном диапазоне. В 1-й группе получена связь АЛТ и АСТ с уровнем САД ($r = 0,29$ и $r = 0,26$; $p < 0,05$), НОМА ($r = 0,40$ и $r = 0,37$; $p < 0,05$), глюкозы ($r = 0,36$ и $r = 0,35$; $p < 0,05$),

Метаболические показатели в группах ($M \pm 2m$); Kruskal – Wallis test H (2, N = 130)

Параметр	1-я группа, $n = 50$	2-я группа, $n = 50$	Контроль, $n = 30$	p
САД, мм рт. ст.	128,2 ± 10,0	111,9 ± 7,0	113,3 ± 9,0	$p = 0,40$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-к} = 0,04$ $p_{2-к} = 0,40$
ДАД, мм рт. ст.	84,1 ± 5	75,8 ± 4,2	79,8 ± 4,2	$p = 0,33$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-к} = 0,05$ $p_{2-к} = 0,10$
ОТ/ОБ	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	$p = 0,65$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-к} = 0,04$ $p_{2-к} = 0,90$
ОХС, ммол/л	5,3 ± 0,6	5,05 ± 0,8	5,04 ± 0,8	$p = 0,80$ $p_{1-2} = 0,60$ $p_{1-к} = 0,10$ $p_{2-к} = 0,90$
ХСЛПНП, ммол/л	3,6 ± 0,6	3,0 ± 0,7	2,5 ± 0,5	$p = 0,22$ $p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-к} = 0,04$ $p_{2-к} = 0,06$
ХСЛПВП, ммол/л	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,1	$p = 0,51$ $p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-к} = 0,05$ $p_{2-к} = 0,90$
ТГ, ммоль/л	2,7 ± 0,7	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,1	$p = 0,04$ $p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-к} = 0,02$ $p_{2-к} = 0,10$
АЛТ ЕД/л	45,3 ± 10,3	14,4 ± 6,8	14,3 ± 7,3	$p = 0,01$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-к} = 0,001$ $p_{2-к} = 0,1$
АСТ ЕД/л	30,7 ± 16,2	17,5 ± 8,2	17,9 ± 9,5	$p = 0,04$ $p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-к} = 0,01$ $p_{2-к} = 0,10$
Глюкоза, ммол/л	5,2 ± 0,6	4,9 ± 0,4	4,5 ± 0,2	$p = 0,10$ $p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-к} = 0,04$ $p_{2-к} = 0,04$
Мочевая кислота, мкмоль/л	306 ± 45,8	256 ± 58,3	220,2 ± 35,7	$p = 0,05$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-к} = 0,02$ $p_{2-к} = 0,04$

Окончание таблицы

Параметры	1-я группа, <i>n</i> = 30	2-я группа, <i>n</i> = 30	Контроль, <i>n</i> = 30	<i>p</i>
γ-ГТП, ЕД/л	48,7 ± 15,6	23,7 ± 13,5	16,7 ± 5,8	<i>p</i> = 0,03 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,01 <i>p</i> _{1-к} = 0,001 <i>p</i> _{2-к} = 0,04
Цистатин С, нг/мл	0,90 ± 0,1	0,85 ± 0,1	0,83 ± 0,1	<i>p</i> = 0,05 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,04 <i>p</i> _{1-к} = 0,03 <i>p</i> _{2-к} = 0,07
Креатинин, мкмоль/л	76,2 ± 4,9	74,0 ± 6,9	75,1 ± 7,0	<i>p</i> = 0,60 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,05 <i>p</i> _{1-к} = 0,09 <i>p</i> _{2-к} = 0,10
СКФ, мл/мин/ 1,73 м ² (СКД-ЕРІ)	85,3 ± 11,5	90,3 ± 14,6	86,3 ± 9,8	<i>p</i> = 0,30 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,05 <i>p</i> _{1-к} = 0,09 <i>p</i> _{2-к} = 0,05
Инсулин, мкМЕ/мл	14,3 ± 6,7	6,5 ± 2,4	4,5 ± 0,5	<i>p</i> = 0,01 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> _{1-к} = 0,001 <i>p</i> _{2-к} = 0,05
НОМА	3,5 ± 1,0	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,6	<i>p</i> = 0,10 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,03 <i>p</i> _{1-к} = 0,03 <i>p</i> _{2-к} = 0,80
ФСГ, мМЕ/мл	8,7 ± 2,3	7,1 ± 1,9	6,7 ± 2,0	<i>p</i> = 0,10 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,06 <i>p</i> _{1-к} = 0,04 <i>p</i> _{2-к} = 0,05
FLI, ед.	84,3 ± 6,9	42,3 ± 4,3	39,7 ± 2,1	<i>p</i> = 0,03 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,01 <i>p</i> _{1-к} = 0,01 <i>p</i> _{2-к} = 0,05
Альбумин / креатинин, мг/г	10,7 ± 1,3	7,7 ± 1,2	3,0 ± 0,3	<i>p</i> = 0,07 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,05 <i>p</i> _{1-к} = 0,04 <i>p</i> _{2-к} = 0,05

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ/ОБ – отношение окружности талии/окружность бедра, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, НОМА – индекс инсулинорезистентности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартаминотрансфераза, γ-ГТП – гамма-глутамилтрансфераза; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; FLI – индекс жирового гепатоза; *p* – 5%-ный уровень значимости различий, при котором различия считали достоверными; н.д. – различия статистически недостоверны.

ТГ ($r = 0,62$ и $r = 0,35$; $p < 0,05$), ХС ЛПНП ($r = 0,33$ и $r = 0,30$; $p < 0,05$), ХС ЛПВП ($r = -0,32$ и $r = 0,29$; $p < 0,05$), цистатином С ($r = 0,34$ и $r = 0,29$; $p < 0,05$), фиброзом печени по данным фиброэластографии ($r = 0,48$ и $r = 0,53$; $p < 0,05$). Во 2-й группе получена связь АЛТ с НОМА ($r = 0,36$), γ -ГТП ($r = 0,42$), ХС ЛПНП ($r = 0,39$) $p < 0,05$. В группе без МАЖБП получена корреляция FLI с уровнем НОМА, глюкозы ($r = 0,4$ и $r = 0,3$, $p < 0,05$) и резистина ($r = 0,1$, $p < 0,05$).

В ходе исследования в группах сравнения был проведен анализ адипоцитокиновой активности. Ожидаемо уровни цитокинов были достоверно выше в группе с ожирением и НАЖБП относительно данных группы сравнения: резистин – (4,0 [2,5; 4,9] против 3,1 [2,7; 4,3] нг/мл, $p = 0,04$), лептин – (23,6 [17,2; 31,8] против 18,5 [11,8; 19,9] нг/мл, $p = 0,04$), ФНО- α – (1,7 [1; 2,1] против 0,9 [0,6; 1,6] пг/мл, $p = 0,04$), ВЭФР – (293,7 [120,5; 435,2] против 155,9 [80,9; 255,6] пг/мл, $p = 0,04$), МСР-1 – (207,6 [148,7; 265,9] против 163,2 [125,8; 230,8] пг/мл, $p = 0,04$), IL-6 (1,8 [1,2; 2,2] против 1,10 [1; 1,3] пг/мл, $p = 0,03$).

Отметим, что при равном ИМТ в группах сравнения в 1-й группе уровни лептина и резистина превышали значения 2-й группы. В группах сравнения уровень лептина коррелировал с ИМТ ($r = 0,52$ и $r = 0,46$), $p < 0,05$. В группе МАЖБП уровень резистина ассоциирован с ФНО- α с НОМА ($r = 0,63$ и $r = 0,28$), АЛТ ($r = 0,52$ и $r = 0,50$), АСТ ($r = 0,68$ и $r = 0,35$), ГТП ($r = 0,72$ и $r = 0,63$), ЛПВП ($r = -0,50$; $r = -0,42$) и данными фиброэластографии ($r = 0,75$ и $r = 0,32$). Кроме того, выявлены взаимосвязи резистина с уровнем ВЭФР ($r = 0,52$), ФНО- α ($r = 0,41$) и МСР-1 ($r = 0,55$). ФНО- α ассоциирован с уровнем МСР-1 ($r = 0,51$) и ВЭФР ($r = 0,31$); IL-6 с уровнем γ -ГТП ($r = 0,57$). В группе без МАЖБП выявлена связь уровня ВЭФР с НОМА-IR ($r = 0,45$), МСР-1 ($r = 0,55$) и IL-6 ($r = 0,53$), $p < 0,05$.

Мы изучили мочевую экскрецию маркеров субклинического повреждения почек и оценили их взаимосвязь с гормонально-метаболическими параметрами. Несмотря на равнозначный уровень СКФ в исследуемых группах, нами были получены достоверные различия уровня мочевых воспалительных цитокинов повреждения почек: ФНО- α (0,3 [0,2; 0,5] против 0,20 [0,03; 0,3] пг/мл, $p = 0,04$), МСР-1 (125,5 [83,5; 155,8] против 92,3 [39,5; 142,7] пг/мл, $p = 0,02$), ВЭФР (124,3 [75,4; 255,3] против 105,8 [64,2; 154,8] пг/мл, $p = 0,04$), IL-6 (0,82 [0,4; 2,7] против 0,43 [0,04; 1,3], пг/мл, $p = 0,01$), цистатина С (44,7 [30,7; 97,5] против 35,6 [18,9; 87,3] нг/мл, $p = 0,04$), β_2 -микроглобулина (1,1 [0,5; 1,7] против 0,6 [0,2; 1,2] пг/мл, $p = 0,04$).

В группе МАЖБП показатели мочевой экскреции цитокинов и маркеров ранней ре-нальной дисфункции превышали значения группы без МАЖБП. В исследуемых группах установлены соответствующие связи мочевого цистатина С с уровнем МСР-1 ($r = 0,53$ и $r = 0,47$), ВЭФР ($r = 0,72$ и $r = 0,73$), β_2 -микроглобулина ($r = 0,59$ и $r = 0,65$), IL-6 ($r = 0,63$ и $r = 0,54$). В группе НАЖБП получена взаимосвязь с уровнем резистина и мочевой кислоты ($r = 0,48$ и $r = 0,36$), $p < 0,05$. Кроме того, выявлены связи β_2 -микроглобулина с ИМТ ($r = 0,27$), НОМА-IR ($r = 0,39$), резистином ($r = 0,48$), креатинином ($r = 0,52$), ТГ ($r = 0,35$), мочевыми МСР-1 ($r = 0,72$) и IL-6 ($r = 0,69$), мочевой кислотой ($r = 0,72$), $p < 0,05$. В группе без МАЖБП значимых ассоциаций получено не было. В группе с МАЖБП мочевой IL-6 ассоциирован с ИМТ ($r = 0,28$), ОТ/ОБ ($r = 0,31$) уровнем мочевой кислоты ($r = 0,56$), мочевым МСР-1 ($r = 0,74$) и имеет отрицательную корреляцию с ХС ЛПВП ($r = -0,52$) $p < 0,05$.

Жировая болезнь печени продуцирует большое количество гормоноподобных активных веществ, одним из которых является резистин. Экспрессия резистина стимулирует

ется воспалительными цитокинами, при этом сам резистин усиливает образование провоспалительных цитокинов макрофагами [8]. Ряд авторов показали, что подавление резистина на генетическом уровне восстанавливает чувствительность тканей к инсулину и улучшает гомеостаз глюкозы [9]. Согласно литературным данным, около 25 % циркулирующего IL-6 синтезируется белой жировой тканью. В литературе показано, что изменение содержания IL-6 в ткани почки имеет значение в прогрессировании ХБП. ВЭФР вырабатывается макрофагами и эндотелиоцитами и служит маркером повреждения эндотелия и стимулятором фиброгенеза. Доказано, что увеличение сывороточного уровня ВЭФР ассоциировано с прогрессированием инсулинорезистентности, энтелиальной дисфункции, развитием НАЖБП [10]. Также ВЭФР играет важную роль в дифференцировке и пролиферации мезангиальных клеток; доказано, что избыточная продукция ВЭФР способствует развитию нефросклероза [11]. В ряде публикаций установлена ассоциация повышенной продукции ФНО- α с ускорением темпа снижения скорости клубочковой фильтрации, развитием сердечно-сосудистой патологии и метаболических заболеваний [12]. В современной литературе большое внимание уделяется изучению MCP-1 в крови и моче у больных с метаболическими заболеваниями и ХБП [13–15]. В нашем исследовании сывороточные и мочевые уровни IL-6, MCP-1, ВЭФР и ФНО- α в группах с ожирением с МАЖБП были выше, чем в группе ожирения без МАЖБП. В группе с МАЖБП получена связь цитокинов крови и мочи с индексом НОМА, резистином, мочевой кислотой, цистатином С и β_2 -макроглобулином, тогда как в группе ожирения без МАЖБП данных ассоциаций не выявлено. Таким образом, можно говорить, что ожирение в сочетании с МАЖБП способствует дисфункции эндотелия и активации субклинического

воспаления, оказывая повреждающее влияние на клубочковый и канальцевый аппарат почек.

Выводы

1. Резистин может быть рассмотрен в качестве неблагоприятного маркера кардиометаболических нарушений у лиц с МАЖБП.

2. Установленная в ходе исследования ассоциация маркеров субклинического воспаления и дисфункции эндотелия с маркерами ранней ренальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста с МАЖБП позволяет расширить представления о кардио-рено-метаболическом континууме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А.* Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum* 2022; 24 (5): 325–332. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532 / *Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A.* Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century: A review. *Consilium Medicum* 2022; 24 (5): 325–332. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532 (in Russian).

2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016, 64 (6): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004

3. *Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., Rosenberg M., Jha V., Zoccali C.* A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019 Nov; 96 (5): 1048–1050. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.012. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31582227.

4. Musso G., Cassader M., Cobney S. et al. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol Med* 2015; 21: 645–662.
5. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Ермоленко А.А., Горбачева Е.Е., Сабанов А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени – новый фактор риска развития хронической болезни почек. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2018; 2 (66): 125–130. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-125-130 / *Statsenko M.E., Turkina S.V., Ermolenko A.A., Gorbacheva E.E., Sabanov A.V.* Non-alcoholic fatty liver disease – a new risk factor for the development of chronic kidney disease. *Journal of Volgograd State Medical University* 2018; 2 (66): 125–130. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-125-130 (in Russian).
6. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Поражение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стеатозом печени. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016; 15 (1): 26–30. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-26-30 / *Drapkina O.M., Zyatenkov E.V.* The involvement of kidneys in chronic heart failure patients with liver steatosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016; 15 (1): 26–30. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-26-30 (in Russian).
7. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение лежит в основе метаболического синдрома. Ожирение и обмен веществ 2021; 18 (2): 142–149. DOI: 10.14341/omet12707 / *Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A.* Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism* 2021; 18 (2): 142–149. DOI: 10.14341/omet12707 (in Russian).
8. Janke J., Engeli S., Gorzelniak K. et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes. Res.* 2002; 10: 1–5.
9. Tripathi D., Kant S., Pandey S., Ebtsham N.Z. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J.* 2020 Aug; 287 (15): 3141–3149. DOI: 10.1111/febs.15322. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32255270
10. Park S., Kim J.W., Kim J.H. Differential Roles of Angiogenesis in the Induction of Fibrogenesis and the Resolution of Fibrosis in Liver. *Biol Pharm Bull.* 2015; 38 (7): 980–985.
11. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренкин Л.Д. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в патогенезе стеатоза печени и дислипидемии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2020; 64 (4): 31–36. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.31-36 / *Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D.* Role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of hepatic steatosis and dyslipidemia. *Pathological physiology and experimental therapy* 2020; 64 (4): 31–36. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.31-36 (in Russian).
12. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А., Реджапова Н.А., Райимжанов З.Р., Счастливенко А.И. Исследование эндотелиального фактора роста сосудов, маркеров воспаления и жесткости сосудов при ХБП. *Клиническая нефрология* 2020; 2: 41–51. DOI: 10.18565/nephrology.2020.2.43-51 / *Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A., Redzhapova N.A., Rayimzhanov Z.R., Schastlivenko A.I.* Study of endothelial vascular growth factor, markers of inflammation and vascular stiffness in chronic kidney disease. *Clinical nephrology* 2020; 2: 41–51. DOI: 10.18565/nephrology.2020.2.43-51 (in Russian).
13. Chen J., Bundy J.D., Hamm L.L., Hsu C.Y., Lash J., Miller E.R. 3rd, Thomas G., Coben D.L., Weir M.R., Raj D.S., Chen H.Y., Xie D., Rao P., Wright J.T. Jr, Rahman M., He J. Inflammation and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 2019; 73 (4): 785–793. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12358. PMID: 30776971; PMCID: PMC6416070
14. Satirapoj B., Dispan R., Radinabamed P., Kitiyakara C., Satirapoj B., Dispan R., Radinabamed P., Kitiyakara C. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant

protein 1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018; 19 (1): 246.

15. *Thakur V., Chattopadhyay M.* Early Urinary Markers for Diabetic and Other Kidney Diseases. *Curr Drug Targets*. 2018; 19 (7): 825–831. DOI: 10.2174/1389450119666180319124639. PMID: 29552988.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 17.05.2024

Одобрена: 30.05.2024

Принята к публикации: 31.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эрбес, П.Э. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени как фактор риска ранней ренальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста / П.Э. Эрбес, С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 33–41. DOI: 10.17816/pmj41333-41

Please cite this article in English as: Erbes P.E., Shulkina S.G., Smirnova E.N. Metabolic fatty liver disease as a risk factor for early renal dysfunction in women of reproductive age. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 33-41. DOI: 10.17816/pmj41333-41