

К.В. Жданов¹, С.С. Карякин¹, К.В. Козлов¹,
Д.А. Гусев², В.С. Сукачев¹, А.В. Саулевич¹,
М.В. Яременко¹, С.Н. Кижло², Д.М. Шахманов¹,
Д.Ю. Лобзин¹, М.В. Куртуков¹, М.А. Джериев¹

Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются основные патогенетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени как коморбидного фактора хронического гепатита С. Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время является наиболее распространенной болезнью печени во всем мире как среди взрослых, так и детей. Ей обычно сопутствуют ожирение, инсулиновая резистентность и сахарный диабет. Неалкогольная жировая болезнь печени включает в себя спектр патологий от простой жировой инфильтрации печени до неалкогольного стеатогепатита, который характеризуется воспалением с потенциальным прогрессированием в фиброз и цирроз с течением времени. В среднем неалкогольная жировая болезнь печени встречается у 55% пациентов, страдающих хроническим гепатитом С, что значительно выше, чем распространенность каждого заболевания по отдельности. Данное условие ведет к большей скорости прогрессирования фиброза, а также сохраняющемуся высокому риску развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы даже после достижения устойчивого вирусологического ответа. В связи с этим комплексная терапия, направленная на нормализацию статуса питания, оптимизацию массы тела, коррекцию нарушенной микрофлоры кишечника, снижение выраженности стеатоза печени и достижение устойчивого вирусологического ответа, является важной задачей при лечении больных хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, ожирение, фиброз печени, микрофлора кишечника, толл-подобные рецепторы, сахарный диабет II типа, коморбидность.

Во всем мире хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) страдает до 200 млн человек – это составляет около 3% от человеческой популяции на всем земном шаре [24]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) также вносит существенный вклад в общее число хронических заболеваний печени из-за стремительного распространения ожирения во всем мире. Так, НАЖБП страдают до 46% населения Соединенных Штатов Америки, и она считается наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в Северной Америке [40].

В связи с высокой распространенностью НАЖБП и ХГС по разным оценкам ожидается, что эти две нозологические формы будут протекать совместно у значительной части пациентов. Средняя частота встречаемости НАЖБП, ассоциированной с ХГС, составляет около 55% в зависимости от генотипа вируса и метаболического синдрома [7].

Взаимодействие между ХГС и стеатозом печени имеет важное значение при проведении противовирусной терапии, прогнозировании скорости прогрессирования фибротического процесса и оценке риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [28].

В 2003 г. Конференция Американской ассоциации по изучению болезней печени определила НАЖБП

как заболевание, связанное с накоплением липидов в печени (преимущественно триглицеридов) сверх 5–10% ее массы или наличием при гистологическом исследовании более чем 5% гепатоцитов, содержащих депозиты липидов. Морфологическая картина может варьировать от простого макровезикулярного стеатоза, который определяется ультразвуковым методом, протонной магнитно-резонансной спектроскопией или лабораторными исследованиями, до стеатогепатита, фиброза и цирроза печени [4, 14]. При этом необходимо исключить вторичные причины, а также употребление алкоголя (более 30 г этанола в сутки для мужчин и 20 г – для женщин) [14].

Обязательными факторами в патогенезе НАЖБП являются инсулинорезистентность и оксидативный стресс, ведущие к сериям последовательных цитотоксических воспалительных реакций [10]. Инсулинорезистентность как результат хронического воспаления, обусловленного ожирением и изменением количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, способствует повышению активности гормон-чувствительной липазы, которая усиливает процессы липолиза жировой ткани, что приводит к выделению свободных жирных кислот (СЖК). Они, в свою очередь, преимущественно преобразуются в триглице-

риды (ТГ) путем эстерификации в гепатоцитах или же в процессе окисления в митохондриях гепатоцитов. ТГ, связываясь с аполипопротеинами, транспортируются в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Окисление ТГ и увеличение нагрузки СЖК приводит к жировой дистрофии печени. В последующем через окисление побочных продуктов происходит появление и прогрессирование фиброза [28].

Синтез СЖК в самой печени играет существенную роль в развитии стеатоза. Инсулинорезистентность ведет к гиперинсулинемии, которая стимулирует экспрессию протеина, связывающегося со стерол-чувствительным элементом (SREBP-1), вследствие этого повышается уровень СЖК и как результат формируется избыточное накопление жировых молекул в гепатоците. Дальнейшее усиление липогенеза происходит из-за усиления экспрессии белка, связывающегося с углевод-чувствительным элементом (ChREBP) и является вторичным по отношению к гипергликемии. Итак, развивающаяся липотоксичность приводит к дисфункции и гибели клеток печени. Наибольший вклад в развитие стеатоза вносит избыточное проникновение СЖК в печень (60%) и липогенез (DNL) – 26% [28].

При частичном окислении СЖК продуцируются активные формы кислорода (АФК), активизируя другие пути воспалительных реакций. Избыток СЖК оказывает влияние на эндоплазматический ретикулум (ЭПР), и в результате накопления «развернутых» белков гепатоциты подвергаются апоптозу [18, 22]. Также СЖК путем прямого липосомного воздействия нарушают адекватное функционирование митохондрий, запуская реакции оксидативного стресса [28].

Недавно предложенная современная концепция включает в себя «ось кишечник-печень» как важнейший фактор ожирения и патогенеза НАЖБП. Последние достижения в этой области свидетельствуют о том, что повышенное потребление предрасполагающих к ожирению продуктов питания (особенно обогащенных жиром и фруктозой) может изменить кишечную флору и барьерную функцию кишечника [23].

Ожирение и НАЖБП тесно связаны с нарушением целостности кишечного барьера, метаболическим эндотоксикозом и неспецифическим воспалением, опосредованным через толл-подобные рецепторы (TLRs) [23]. Увеличение количества липополисахаридов (ЛПС) бактерий в крови, индуцируемое питанием, называется метаболической эндотоксемией. Нарушение структуры белков плотных кишечных контактов (TJ-белков), главным образом плотного контакта-1 (ZO-1) и окклюдина, способствует усилению проницаемости кишечника. Диета с избыточным содержанием жиров может спровоцировать воспалительный процесс в кишечнике [11], что, в свою очередь, может привести к нарушению структуры плотных контактов (TJs) и повышенной кишечной проницаемости. Предполагается, что специфический «ненормальный» кишечный микробиом играет потенциальную роль в патогенезе НАЖБП [8].

Кишечная микрофлора продуцирует ферменты, которые перерабатывают пищевой холин, компонент клеточной мембраны, регулирующий транспорт липидов в печени, в метиламины – токсические вещества, ответственные за воспаление и повреждение печени. Аберрантная микробиота может вызывать накопление ТГ и спровоцировать развитие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) путем уменьшения содержания холина и увеличения концентрации метиламинов. ЛПС, активный компонент эндотоксинов, взаимодействует с ЛПС-связывающим белком и рецептором CD14, активируя TLRs и, как следствие, цепочку воспалительных реакций, которая включает стресс-активируемые протеинкиназы, c-Jun N-терминальную киназу (JNK), p38, фактор регулирования интерферона 3 (IRF-3) и ядерный фактор каппа-B (NF-kB), т. е. патологические пути, связанные с инсулинорезистентностью и синтезом ТГ [8].

В ходе развития НАЖБП отмечаются изменения процесса метаболизма желчных кислот. Кишечные бактерии могут изменять состав желчных кислот путем преобразования холевой и хенодезоксихолевой кислоты во вторичные желчные кислоты, влияющие на гомеостаз липидов и глюкозы. Кроме того, патологическая микробиота может повредить механизм сигнализации рецепторов желчных кислот, например фарнезоидный X-рецептор (FXR) и активируемый желчными кислотами рецептор, сопряженный с G-белком связывающий желчные кислоты-активированный рецептор TGR-5 [8], затрагивая таким образом DNL в печени и экспорт липопротеинов очень низкой плотности [37], а также метаболизм глюкозы [29].

Наконец, в клинических и экспериментальных исследованиях наблюдалась корреляция между избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке (SIBO) и НАЖБП [8]. В.К. Жданов и др. [3], В.С. Сукачев [5] при исследовании дисбиотических изменений в тонкой кишке у больных ХГС выявили прямую корреляцию между SIBO, воспалительной активностью и выраженностью фиброза в печени на ранних стадиях заболевания.

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, а также качественные отклонения кишечной флоры могут нарушить барьерные функции слизистой оболочки кишечника, что приведет к повышенной проницаемости слизистой оболочки и последующей транслокации эндотоксина в кровотоки [15, 26]. Таким образом, увеличение проницаемости кишечника представляет собой дополнительный механизм патогенеза НАСГ, действуя через накопление эндотоксинов и бактериальных метаболитов в печени и последующую индукцию воспалительной реакции путем активации рецепторов распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMP) [8]. Из-за высокой чувствительности печени к сигналам патогенных молекул TLRs через систему воротной вены запускаются патологические метаболические пути, активируя клетки печени, в первую очередь клетки Купфера, а также гепатоциты и клетки Ито. Как рецепторы рас-

познавания структур (PRR), TLRs выполняют защитную функцию, а также участвуют в патогенезе НАСГ. Среди связанных с НАЖБП толл-подобных рецепторов TLR-2 взаимодействует с рядом PAMP, в том числе пептидогликаном, компонентом грамположительных бактерий [8], концентрация которого увеличивается при НАЖБП [30]. У мышей, рацион которых содержал повышенное количество жиров, блокирование сигналов от TLR-2 предотвращало развитие инсулинорезистентности, наблюдалось снижение уровня воспалительных цитокинов и регресс НАСГ [13].

Внутриклеточный рецептор TLR-9 активируется неметилованной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) и, как правило, экспрессируется в вирусах и бактериях, реже – в клетках млекопитающих. Нисходящие сигналы от TLR-9 включают в себя выработку интерлейкина-1 (IL-1) и ассоциируются со степенью тяжести НАСГ и прогрессированием фиброза [27]. Результаты исследования, проведенного на экспериментальных моделях колита с высоким уровнем ЛПС в воротной вене, показали повышенную экспрессию TLR-9 в печени, что приводило к возникновению стеатоза, воспалительной реакции и фиброза [8].

Участие TLR-4 в патогенезе НАЖБП было продемонстрировано на TLR-4-дефицитных мышах, у которых отмечался более низкий уровень воспалительных медиаторов, отсутствие НАЖБП или инсулинорезистентности. TLR-4 экспрессируются клетками Купфера, клетками Ито, гепатоцитами и холангиоцитами. Взаимодействие ЛПС и TLR-4 играет важную роль в патогенезе и прогрессировании жировых заболеваний печени, что подтверждается повышенным уровнем эндотоксинов в воротной вене и экспрессией TLR-4 печенью при экспериментальном НАСГ. Согласно этой гипотезе, экспрессия хемокинов и адгезивных молекул, а также TGF- β -опосредованная сигнализация положительно модулируется TLR-4, в то время как два подтипа TLR-4, которые выполняют защитную функцию (предотвращая развитие фиброза), ассоциируются с более низким апоптотическим пороговым значением для клеток Ито [8].

Важную роль в патогенезе НАСГ играют рецепторы, схожие с нуклеотид-связывающими олигомеризующими доменными рецепторами (NLR). Активация NLR в качестве реакции на молекулярные структуры клеточного повреждения (DAMP) или PAMP приводит к формированию инфламмосомы – мультибелкового комплекса, необходимого для активации каспазы-1 и инициации воспалительных сигналов. Полная активация инфламмосомы, опосредованная PRR через NF- κ B, может быть вызвана широким спектром сигналов – мочевой кислотой, АФК, аденозинтрифосфатом (АТФ) [8] и митохондриальной ДНК [34], а результатом является секреция IL-1 и IL-18 [36]. Эти цитокины, действуя на различные типы клеток, вызывают воспалительные сигналы в печени, а также в жировой ткани и кишечнике, приводя к развитию стеатоза, инсулинорезистентности, воспалению и гибели клеток [12]. Роль инфламмосом в развитии и

прогрессировании НАЖБП до НАСГ была рассмотрена у пациентов и на примере лабораторных моделей животных [8]. Отмечается активация инфламмосомы NOD-подобного рецептора 3 (NLRP3) при развитии стеатогепатита ввиду особенностей рациона [9], а также после продолжительного употребления жиров, холестерина и сахарозы в значительных количествах [16]. Кроме того, экспрессия NLRP3-рецептора коррелирует с фиброзом печени, а при отсутствии данного рецептора улучшается метаболическая активность [38] и подавляется развитие стеатогепатита, вызванного особенностями рациона [41], хотя исследования J. Neno-Mejia et al. [19] показали, что отсутствие NLRP3 способствует развитию дисбактериоза и хронического воспаления. Активация же инфламмосомы NLRP3 коррелировала с пироптозом гепатоцитов – механизмом инфламмосом-опосредованной гибели клеток [41].

Повреждение гепатоцитов приводит к выделению внутриклеточных молекул-DAMP, которые действуют как сигналы опасности, стимулируя накопление и активацию иммунцитов и иницируя воспалительную реакцию при отсутствии возбудителей. Данный механизм именуется асептической воспалительной реакцией [8]. Было выделено несколько типов DAMP, в том числе ядерные ДНК, пуриновые нуклеотиды (АТФ, УТФ), ядерные факторы (например, белок с высокой подвижностью-1 (HMGB-1) и мочевая кислота) [20]. Кроме того, митохондриальная ДНК, которая активирует TLR-9, и некоторые митохондриальные компоненты также играют роль в иницировании асептической воспалительной реакции: формилпептиды, АТФ и АФК, которые индуцируют активацию инфламмосомы. Высокие концентрации внеклеточной АТФ как следствие гибели клеток приводят к активации инфламмосомы и выработке IL-1 через рецептор P2X7. Связывание АТФ с P2X7 провоцирует образование пор в плазматической мембране, что позволяет бактериальным продуктам проникать в клетки. Следовательно, АТФ играет важную роль в воспалительной реакции, индуцированной PAMP [8].

У пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (HCV-инфекцией), выделяют в основном два типа стеатоза. Первый – «метаболический» стеатоз, тесно связанный с метаболическим синдромом. Второй – «вирусный» стеатоз, который непосредственно связан с прямым цитопатическим воздействием самого вируса. L.Abenavoli et al. [6] выделяют третий тип, который можно рассматривать как «промежуточный» между первым и вторым – его развитие можно определить как комбинацию вирусных и метаболических факторов (нарушений), хотя данные воздействия в большей или меньшей мере могут иметь место в развитии как метаболического, так и вирусного стеатоза.

Развитие метаболического стеатоза характерно для пациентов, инфицированных не третьим генотипом HCV. Его средняя распространенность среди пациентов с генотипами 1 и 2 составляет около 40 и

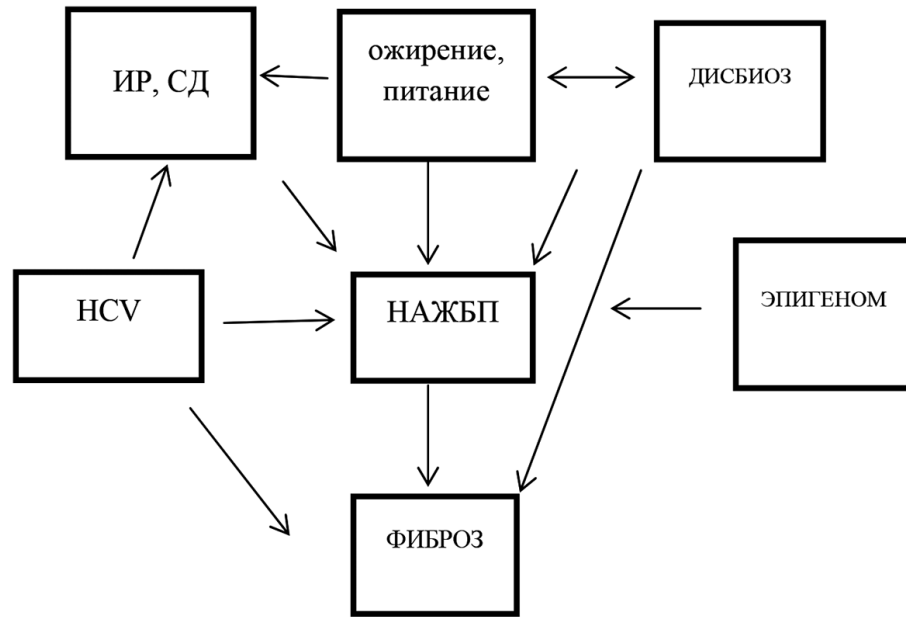


Рис. Факторы риска прогрессирования фиброза печени у пациентов, страдающих ХГС

50% соответственно. Патогенез определяется, прежде всего, наличием таких коморбидных факторов, как повышенный индекс массы тела, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР) и сахарный диабет II типа [7].

Показано, что ожирение играет важную роль в развитии стеатоза печени на фоне течения HCV-инфекции, особенно у пациентов с генотипом 1. Наличие абдоминального ожирения у пациентов с ХГС является определяющим фактором риска в развитии инсулинорезистентности и НАЖБП. У лиц, страдающих ХГС с абдоминальным ожирением, стеатоз встречался более чем в 50% случаев по сравнению с 43% у пациентов с периферическим ожирением [7].

Инсулинорезистентность чаще встречалась среди пациентов, страдающих ХГС, чем у неинфицированных субъектов. M. Shaheen et al. [32] показали, что ХГС чаще ассоциировался с сахарным диабетом II типа (в 32–70% случаев). На когорте из 1084 человек S.H. Mehta et al. [25] показали, что больные хроническим гепатитом С в два раза больше склонны к развитию сахарного диабета II типа независимо от других факторов. Механизмы, лежащие в основе развития инсулинорезистентности, связаны с вирусным воздействием на инсулиновые рецепторы (IRS $\frac{1}{2}$), через которые реализуется инсулиновый сигнальный путь (путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)). HCV-core-протеин стимулирует экспрессию фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и супрессора сигнализации цитокина-3 (SOCS-3), подавляя регуляторную активность IRS $\frac{1}{2}$. Нарастает глюконеогенез и гипергликемия [1, 28]. G. Waris et al. [39], изучая инфицированные клетки 2a генотипом, выявили взаимосвязь HCV и ИР через активацию SREBP1 в PI3K-пути.

A. Sabile et al. [31] показали, что 1-й генотип вируса гепатита С непосредственно подавляет активность микросомального транспортного белка (MTP – Microsomal Triglyceride Transfer Protein) через взаимодействие его core протеина с аполипопротеином A₂. Неструктурный белок NS5A, взаимодействуя с аполипопротеином A₁ и A₂, приводит к нарушению транспорта холестерина в гепатоцитах [33]. В итоге нарушается секреция ЛПОНП, транспорт холестерина, в гепатоцитах накапливаются ТГ, что способствует развитию гепатоцеллюлярного стеатоза [1, 28].

Развитие НАЖБП тесно связано с 3-м генотипом HCV и не зависит от инсулинорезистентности. Степень стеатоза печени у таких пациентов напрямую связана с вирусной нагрузкой, а при достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) наблюдается регресс жировой инфильтрации.

Генотип 3 вируса меняет липидный обмен через три различных усиливающих друг друга механизма. HCV-core-протеин и NS4B белок 3a генотипа напрямую стимулирует активность SREBP-1, что способствует избыточному синтезу жирных кислот. Как раз этот механизм является ключевым моментом в нарушении липидного обмена по сравнению с 1b генотипом [28]. Ингибирование HCV-core-протеином активности MTP приводит к дефициту аполипопротеина В (ApoB), избыточному накоплению триглицеридов и в итоге к развитию стеатоза. Кроме того, было показано, что у пациентов, инфицированных генотипом 3, понижен уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) рецептора активированного пролифератора пироксисом (PPAR) по сравнению с пациентами, инфицированными другими генотипами. PPAR- α , в свою очередь, выступает в качестве важного фактора транскрипции в регуляции работы генов, ответствен-

ных за митохондриальное β -окисление жирных кислот [6]. HCV-core-протеин, взаимодействуя с митохондриями и эндоплазматическим ретикуломом (ЭПР), приводит к образованию активных форм кислорода. Они же вызывают повреждение митохондрий и перекисное окисление мембранных липидов и структурных белков, которые, в свою очередь, активно вовлечены в обмен и секрецию ЛПОНП, что приводит также к развитию стеатоза [21].

Взаимосвязь HCV-инфекции, неалкогольной жировой болезни печени и прочих факторов риска можно схематично представить следующим образом (рис.).

НАЖБП выступает в качестве основного коморбидного фактора при развитии повреждения печени, вызываемого ХГС. Итогом этого взаимодействия является появление и прогрессирование фиброза от начальных до продвинутых стадий в более короткие сроки. С одной стороны, сам вирус гепатита С может цитотоксически вести к прямому повреждению печени, запуская генотип-специфическим образом или опосредованно через инсулиновый путь развитие жирового повреждения печени. С другой стороны, наличие таких факторов риска, как инсулинорезистентность, сахарный диабет, ожирение, дисбиоз кишечника и эпигеномные поломки, ведёт к самостоятельному формированию НАЖБП, которая усугубляет течение некробиотического процесса в печеночной ткани и прогрессирование фиброза, оставаясь актуальным даже у пациентов, достигших УВО.

В этой связи не только использование противовирусной терапии, но и формирование правильного образа питания у пациентов, разработка лекарственных препаратов, воздействующих на определенные эпигеномные патологические звенья, существенно снизят риски прогрессирования фиброза и развития гепатоцеллюлярной карциномы у данной категории больных.

Литература

1. Жданов, К.В. Гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – № 1 (9). – С. 36–42.
2. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.] – СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с.
3. Жданов, К.В. Водородный дыхательный тест в комплексной диагностике хронических вирусных гепатитов В и С / К.В. Жданов [и др.] // Лечение и профилактика. – 2014. – № 4 (12). – С. 18–26.
4. Новикова, В.П. Неалкогольная жировая болезнь у детей: учебное пособие для врачей. – СПб.: Информ-Мед, 2013. – 148 с.
5. Сукачев, В.С. Оценка морфофункционального состояния тонкой кишки у больных хроническим гепатитом С: дис. ... канд. мед. наук / В.С. Сукачев. – СПб.: ВМА, 2012. – 106 с.
6. Abenavoli, L. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3 / L. Abenavoli [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – № 41 (20). – P. 15233–15240.
7. Adinolfi, L.E. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations / L.E. Adinolfi [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – № 6 (17). – P. 803.
8. Caligiuri, A. Molecular pathogenesis of NASH / A. Caligiuri, A. Gentilini, F. Marra // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – № 9 (17). – P. 1575.
9. Csak, T. Both bone marrow-derived and non-bone marrow-derived cells contribute to AIM2 and NLRP3 inflammasome activation in a MyD88-dependent manner in dietary steatohepatitis / T. Csak [et al.] // Liver Int. – 2014. – № 34. – P. 1402–1413.
10. Day, C.P. Steatohepatitis: A tale of two «hits»? / C.P. Day, O.F. James. // Gastroenterology. – 1998. – № 114. – P. 842–845.
11. Ding, S. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse / S. Ding [et al.] // PLoS One. – 2010. – № 5 (8). – P. 12191.
12. Dixon, L.J. Caspase-1 as a central regulator of high fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis / L.J. Dixon [et al.] // PLoS One. – 2013. – № 8. – P. 56100.
13. Douhara, A. Reduction of endotoxin attenuates liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cell activation and remission of intestinal permeability in a rat non-alcoholic steatohepatitis model / A. Douhara [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2015. – № 11. – P. 1693–1700.
14. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. – 2016. – № 64. – P. 1388–1402.
15. Fukui, H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia / H. Fukui // World J. Hepatol. – 2015. – № 7. – P. 425–442.
16. Ganz, M. Immune and inflammatory pathways in NASH / M. Ganz, G. Szabo // Hepatol. Int. – 2013. – № 7. – P. 771–781.
17. Ganz, M. Progression of non-alcoholic steatosis to steatohepatitis and fibrosis parallels cumulative accumulation of danger signals that promote inflammation and liver tumors in a high fat-cholesterol-sugar diet model in mice / M. Ganz [et al.] // J. Transl. Med. – 2015. – № 13. – P. 193.
18. Gentile, C.L. The role of fatty acids in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease / C.L. Gentile, M.J. Pagliassotti // J. Nutr. Biochem. – 2008. – № 19. – P. 567–576.
19. Henao-Mejia, J. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity / J. Henao-Mejia [et al.] // Nature. – 2012. – № 482. – P. 179–185.
20. Huebener, P. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis / P. Huebener [et al.] // J. Clin. Investig. – 2015. – № 125. – C. 539–550.
21. Ivanov, A.V. HCV and oxidative stress in the liver / A.V. Ivanov [et al.] // Viruses. – 2013. – № 5. – P. 439–469.
22. Kapoor, A. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response / A. Kapoor, A.J. Sanyal // Clin. Liver Dis. – 2009. – № 13. – P. 581–590.
23. Kirpich, I.A. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease / I.A. Kirpich, L.S. Marsano, C.J. McClain. // Clinical Biochemistry. – 2015. – № 13–14 (48). – P. 923–930.
24. Liang, T.J. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis / T.J. Liang [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2005. – № 100. – P. 1091–1098.
25. Mehta, S. H. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes / S.H. Mehta [et al.] // Hepatology. – 2003. – № 38. – P. 50–56.
26. Minemura, M. Gut microbiota and liver diseases / M. Minemura [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2015. – № 21. – P. 1691–1702.
27. Miura, K. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1 in mice / K. Miura [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – № 139. – P. 323–334.
28. Patel, A. Hepatitis C virus infection and nonalcoholic steatohepatitis / A. Patel, S.A. Harrison // Gastroenterology & Hepatology. – 2012. – № 5 (8). – P. 305–312.

29. Prawitt, J. Farnesoid X receptor deficiency improves glucose homeostasis in mouse models of obesity / J. Prawitt [et al.] // *Diabetes*. – 2011. – № 60. – P. 1861–1871.
30. Raman, M. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease / M. Raman [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – № 11. – P. 868–875.
31. Sabile, A. Hepatitis C virus core protein binds to apolipoprotein All and its secretion is modulated by fibrates / A. Sabile [et al.] // *Hepatology*. – 1999. – № 30. – P. 1064–1076.
32. Shaheen, M. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the third national health and nutrition examination survey [NHANES III] / M. Shaheen [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2007. № 75. – P. 320–326.
33. Shi, S.T. Hepatitis C virus NS5A co-localizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins / S.T. Shi [et al.] // *Virology*. – 2002. – № 292. – P. 198–210.
34. Shimada, K. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis / K. Shimada [et al.] // *Immunity*. – 2012. – № 36. – P. 401–414.
35. Spencer, M.D. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency / M.D. Spencer [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – № 140. – P. 976–986.
36. Szabo, G. Inflammasomes in liver diseases / G. Szabo, T. Csak // *J. Hepatol.* – 2012. – № 57. – P. 642–654.
37. Tremaroli, V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Backhed // *Nature*. – 2012. – № 489. – P. 242–249.
38. Vandanmagsar, B. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance / B. Vandanmagsar [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – № 17. – P. 179–188.
39. Waris, G. Hepatitis C virus induces proteolytic cleavage of sterol regulatory element binding proteins and stimulates their phosphorylation via oxidative stress / G. Waris [et al.] // *J Virol*. – 2007. – № 81. – P. 8122–8130.
40. Williams, C.D. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C.D. Williams [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – № 140. – P. 124–131.
41. Wree, A. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD / A. Wree [et al.] // *J. Mol. Med.* – 2014. – № 92. – P. 1069–1082.

K.V. Zhdanov, S.S. Karyakin, K.V. Kozlov, D.A. Gusev, V.S. Sukachev, A.V. Saulevich,
M.V. Yaremenko, S.N. Kizhlo, D.M. Shahmanov, D. Yu. Lobzin, M.V. Kurtukov, M.A. Dzheriev

Chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. Main aspects of pathogenesis

Abstract. *The main pathogenetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease as a comorbid factor of chronic hepatitis C are considered. Non-alcoholic fatty liver disease is currently the most common liver disease worldwide, both among adults and children. It is usually accompanied by obesity, insulin resistance and diabetes mellitus. Non-alcoholic fatty liver disease includes a spectrum of pathologies from simple fatty liver infiltration to non-alcoholic steatohepatitis, which is characterized by inflammation with potential progression to fibrosis and cirrhosis over time. On average, non-alcoholic fatty liver disease occurs in 55% of patients with chronic hepatitis C, which is significantly higher than the prevalence of each disease individually. This condition leads to a greater rate of progression of fibrosis, as well as a continuing high risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma even after achieving a sustained virological response. In this regard, complex therapy aimed at normalization of the nutritional status, optimization of body weight, correction of impaired intestinal microflora, reduction of severity of liver steatosis and achieving a sustained virological response is a priority task in the treatment of patients with chronic hepatitis C.*

Key words: *chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, obesity, liver fibrosis, intestinal microflora, toll-like receptors, type II diabetes, comorbidity.*

Контактный телефон: 8-981-122-11-83; e-mail: vmed-2007@yandex.ru