

И.И. Жирков, А.В. Гордиенко,
Д.Ю. Сердюков, Г.Ю. Дорохов

Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени

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

Резюме. На основании анализа российских и зарубежных литературных источников дается определение неалкогольной жировой болезни печени, приводятся современные данные об этиологии, распространенности, факторах риска развития и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Подчеркивается, что неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время встречается не менее чем у четверти населения планеты и основной мишенью данного заболевания является наиболее трудоспособная и экономически активная часть населения. Эти обстоятельства придают данной проблеме особую медицинскую, социальную и гуманитарную значимость. Неалкогольная жировая болезнь печени представлена двумя разными патоморфологическими состояниями: неалкогольной жировой дистрофией печени и неалкогольным стеатогепатитом, который, в свою очередь, включает в себя фиброз печени, цирроз печени, а также гепатоцеллюлярную карциному. С позиций современных рекомендаций, неалкогольная жировая болезнь печени определяется не только на основании результатов гистологического исследования при наличии стеатоза более чем в 5% гепатоцитов, но и при превышении протонной плотности более чем на 5,6% при проведении протонной магнитно-резонансной спектроскопии либо при выполнении селективной магнитно-резонансной томографии с количественным определением жира и воды. Приведены современные данные по патогенезу неалкогольной жировой болезни печени. Акцентируется внимание на таких ключевых механизмах в развитии заболевания, как инсулинорезистентность, липотоксичность, оксидативный стресс, системное асептическое воспаление, дисфункция митохондрий и эндоплазматического ретикулума, послуживших основой патогенетической теории «множественных ударов». Помимо этого, в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени немаловажная роль отводится висцеральной жировой ткани, в которой также синтезируются провоспалительные цитокины и адипокины, а также синдрому избыточного бактериального роста за счет формирования эндотоксемии и атерогенной дислипидемии.

Ключевые слова: эпидемиология, этиология, патогенез и факторы риска неалкогольной жировой болезни печени, жировой гепатоз, стеатогепатит, фиброз печени, алкогольная болезнь печени, инсулинорезистентность, липотоксичность.

Печень – это важнейший орган, который обеспечивает полноценную работу всего организма человека, по существу является фабрикой по производству новых субстанций и обезвреживанию токсических веществ. В результате воздействия различных вирусных, дисметаболических, алкогольных, токсических и других факторов зачастую развивается хроническая патология печени. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, за последние 20 лет наблюдается неуклонный рост заболеваний печени как вирусной, так и невирусной этиологии, среди которых самым распространенным является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), встречающаяся приблизительно у 25% населения [25]. Особую социальную значимость проблеме придает тот факт, что основной мишенью данного заболевания становится наиболее трудоспособная и экономически активная часть населения. Данное обстоятельство неминуемо приводит к огромным финансовым, экономическим и гуманитарным потерям.

НАЖБП представляет собой полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением нейтрального жира (триглицеридов (ТГ) и свободных жирных кислот (СЖК)) внутри и вне

гепатоцитов с развитием асептического воспаления и фиброза.

Заболевание представлено двумя разными патоморфологическими состояниями: неалкогольной жировой дистрофией печени и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), включающим, в свою очередь, фиброз и цирроз печени, а также гепатоцеллюлярную карциному.

НАЖБП определяется на основании результатов гистологического исследования при наличии стеатоза более чем в 5% гепатоцитов, либо при превышении протонной плотности более чем на 5,6% с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, либо с помощью селективной магнитно-резонансной томографии с количественным определением жира и воды [16].

Понятие «неалкогольный стеатогепатит» впервые было сформулировано в 1980 г., когда в биоптатах печени пациентов, не употреблявших алкоголь в гепатотоксичных дозах, отмечалась морфологическая картина алкогольного гепатита [19].

Многочисленные исследования подтверждают, что НАЖБП является мультисистемным заболеванием, коморбидным состоянием, при котором увеличивается

риск сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. В совместных клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП, изданных в 2016 г. Европейским обществом по изучению заболеваний печени, Европейским обществом изучения диабета, а также Европейским обществом по изучению ожирения, подчеркивается необходимость скрининга сердечно-сосудистой патологии у пациентов, страдающих НАЖБП [16]. Множество авторов [1, 2, 4, 6] рассматривают НАЖБП как неотъемлемый компонент метаболического синдрома. Доказана связь НАЖБП с такими заболеваниями, как колоректальный рак, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ сна, поликистоз яичников, псориаз и др. [13, 15, 20, 21].

Выделяют первичные и вторичные факторы развития и прогрессирования НАЖБП. К первичным факторам относят метаболический синдром, гиподинамию, висцеральное ожирение, сахарный диабет, дислипидемию, синдром избыточного бактериального роста с эндотоксемией. К вторичным факторам относят прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, амиодарон), нарушение питания (нерациональные диеты, голодание, злоупотребление углеводами, парентеральное питание), обменные заболевания (гемохроматоз, болезнь Вильсона, подагра), гипотиреоз, беременность, наследственный дефицит лизосомной кислой липазы и др. Важно понимать, что первичные и вторичные факторы НАЖБП могут присутствовать одновременно у одного и того же пациента, так же как НАЖБП и алкогольная болезнь печени могут сосуществовать у лиц с метаболическими факторами риска, которые употребляют чрезмерное количество алкоголя.

НАЖБП на сегодняшний момент является не только самым распространенным хроническим заболеванием печени [11, 17], но и занимает лидирующее место в структуре заболеваний внутренних органов в Российской Федерации [7]. Связано это прежде всего с настоящей эпидемией ожирения, малоподвижным образом жизни современного человека, нерациональным питанием и несбалансированными диетами [12, 14].

Первое эпидемиологическое исследование НАЖБП в Российской Федерации – DIREG 1 (2007 г.) – показало, что распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов врачей общей практики составляет 27%, при этом у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% – цирроз печени. При анализе результатов были установлены значительные колебания распространенности НАЖБП у населения различных регионов России: от 19,6% у жителей южных регионов европейской части России до 31,6% у жителей Сибири [10]. Исследование DIREG 2, опубликованное спустя 7 лет, продемонстрировало рост данной патологии на 10,3%, кроме того, увеличилась доля стеатогепатита в структуре НАЖБП с 17,1 до 24,4%, а число циррозов как исходов НАЖБП увеличилось на 5% [5].

Ключевыми механизмами в развитии НАЖБП являются инсулинорезистентность, липотоксичность, оксидативный стресс, дисфункция митохондрий и эндоплазматического ретикулума, а также системное асептическое воспаление. Вышеуказанные процессы послужили основой теории «множественных ударов» [24]. «Первый удар» формируется, когда на фоне инсулинорезистентности, избытка ТГ в печени, повышенного образования и окисления СЖК формируется стеатоз. «Множественный второй удар» состоит из усиления перекисного окисления липидов, оксидативного стресса с повышением продукции провоспалительных цитокинов, формированием системного воспаления и последующего фиброза.

Инсулинорезистентность как важнейший фактор в развитии НАЖБП представляет собой нарушение количества и чувствительности рецепторов к инсулину в печени и инсулин-чувствительных тканях, главным образом жировой и мышечной. Снижение поглощения глюкозы гепатоцитами, миоцитами и адипоцитами приводит к снижению синтеза гликогена и ТГ в печени и активации процессов гликолиза, липолиза и неогликогенеза. Вместе с тем не у всех пациентов, страдающих НАЖБП, обязательно присутствует инсулинорезистентность, как, например, у лиц, в генотипе которых присутствуют мутации генов PNPLA3 [22], TM6SF2 [18] и др., что подтверждает генетическую предрасположенность к развитию данного заболевания.

Увеличение циркуляции и окисления СЖК, которое приводит к повреждению гепатоцитов, получило название феномена липотоксичности, играющего важную роль в трансформации НАЖДП в НАСГ [23]. Ведущая роль в липотоксичности отводится длинноцепочечным насыщенным жирным кислотам, главным образом стеариновой и пальмитиновой, которые в норме переносятся в митохондрии, где подвергаются β -окислению, экскретируются в виде липопротеидов очень низкой плотности или сохраняются в виде липидных капель.

Одновременно с этими процессами осуществляются механизмы так называемого оксидативного стресса, при котором происходит истощение запасов митохондриальной аденозинтрифосфорной кислоты и перенос электронов на молекулу кислорода, а также образование его свободнорадикальных активных форм. Дальнейшему прогрессированию стеатоза способствует синтез гепатоцитами таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, интерлейкин 1- β и др., что в свою очередь активирует повреждение гепатоцитов, активацию звездчатых клеток Ито, матриксных металлопротеиназ и образование телец Мэллори. Активация звездчатых клеток, являющихся основными продуцентами коллагена, приводит к изменению матрикса, нарушению равновесия между процессами фибролиза и фиброгенеза в пользу последнего.

При НАЖБП происходит резкое снижение функции эндоплазматического ретикулума, сопровождающее-

ся накоплением аномальных полипептидов, активацией киназ и процессов апоптоза. В условиях стресса эндоплазматического ретикулама явление жировой дистрофии продолжает прогрессировать.

В патогенезе НАЖБП немаловажная роль отводится крупнейшему эндокринному органу человеческого организма – висцеральной жировой ткани, в которой также синтезируются провоспалительные цитокины и адипокины [9], главным образом лептин, адипонектин и резистин. Лептин воздействует на центры голода и насыщения в гипоталамусе, а также участвует в контроле массы тела, воздействуя на снижение выработки нейропептида Y, вызывающего чувство голода. Адипонектин является важным регулятором липидного и углеводного метаболизма, способствует снижению уровня свободных жирных кислот, активирует их окисление, препятствует накоплению липидов и участвует в поддержании нормального соотношения липидных фракций, уровня липопротеидов высокой плотности и ТГ. Адипонектин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, угнетает глюконеогенез в печени и снижает уровень глюкозы в крови, обладая, по сути, инсулиноподобным действием. Резистин, часто называемый «гормоном инсулинорезистентности», проявляет свое действие в повышении чувствительности гепатоцитов и снижении чувствительности периферических тканей к инсулину. В конечном счете синтез глюкозы гепатоцитами ускоряется, а активизации захвата и утилизации на периферии не происходит. В итоге развиваются инсулинорезистентность и снижение толерантности к глюкозе. При ожирении возникает компенсаторная резистентность гипоталамуса к действию лептина, что впоследствии приводит к гиперлептинемии.

Также важным патогенетическим фактором развития НАЖБП является качественное и количественное нарушение состава кишечной микрофлоры, синдром избыточного бактериального роста, главным образом за счет формирования эндотоксемии и атерогенной дислипидемии [8]. Такое тесное взаимодействие между кишечником и печенью получило название «ось кишечник – печень». При увеличении содержания патогенной и условно- патогенной флоры такие эндотоксины, как липополисахарид, липтохвойная кислота и флагеллин, проникая через слизистую оболочку кишечника, попадают с портальным кровотоком в печень. Здесь они воздействуют на гепатоциты, звездчатые клетки Ито, ямочные клетки и клетки Купфера, способствуя развитию системного воспаления. Участие микробиоты в холестеринном обмене сводится к влиянию на поступление экзогенного холестерина, биотрансформацию производных холестерина, а также на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот [3]. Усиленная деконъюгация связанных желчных кислот с образованием их токсичных солей приводит к нарушению микроциркуляции в стенке кишечника и увеличению всасывания, а также поступления в печень желчных кислот. Нарушенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот приводит к развитию

синдрома мальабсорбции, при котором активируются процессы брожения, гниения, нарушается моторика кишечника и билиарной системы, что в конечном итоге способствует усугублению нарушений микрофлоры кишечника. Экскреция желчных кислот с фекалиями нарушается, в связи с чем холестерин остается в крови и гепатоцитах, что приводит к усугублению нарушений липидного обмена и жировой дистрофии печени.

В целом, несмотря на огромную массу накопленных знаний по этиологии и патогенезу НАЖБП, многое еще до сих пор остается неизученным.

Литература

1. Буеверов, А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клини. персп. гастроэнтерол., гепатол. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
2. Буеверов, А.О. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, М.В. Маевская // Тер. арх. – 2007. – № 8. – С. 88–92.
3. Джулай, Г.С. Микробиота желудочно-кишечного тракта в развитии неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы) / Г.С. Джулай, С.В. Щелоченков // Верхневолжский мед. журн. – 2015. – Т. 14, № 3 – С. 36–41.
4. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2016. – № 2. – С. 24–42.
5. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2015. – № 6. – С. 31–41.
6. Корнеева, О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева [и др.] // Клини. персп. гастроэнтерол., гепатол. – 2005. – № 4. – С. 21–24.
7. Лазебник, Л.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л.Б. Лазебник [и др.] // Эксп. и клин. гастроэнтерол. – 2017. – № 138 (2). – С. 22–37.
8. Маевская, Е.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайность или очевидная ассоциация в практике терапевта / Е.А. Маевская, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2015. – № 1. – С. 27–36.
9. Стаценко, М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как парадигма коморбидности / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова. – М.: Синапс, 2018. – 128 с.
10. Цуканов, В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) / В.В. Цуканов [и др.] // Врач. – 2010. – № 9. – С. 1–4.
11. Aithal, G.P. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / G.P. Aithal, K. Das, A. Chowdhury // *Gl. epidemiology: Diseases and clinical methodology*. 2nd ed. Wiley-Blackwell. – 2014. – P. 357–372.
12. Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1221–1231.
13. Armstrong, M.J. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease / M.J. Armstrong [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – № 59. – P. 1174–1197.
14. Björnsson, E. The clinical aspects of non-alcoholic fatty liver disease / E. Björnsson // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 2008. – Vol. 54. – P. 7–18.

15. Byrne, C.D. NAFLD: a multisystem disease / C.D. Byrne, G. Targher // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62. – P. 47–64.
16. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline for the management of non-alcoholic liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) // Diabetologia. – 2016. – № 59. – P. 1121–1140.
17. Gonciarz, Z. Randomized placebo-controlled double-blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes / Z. Gonciarz [et al.] // Med. Chir. Digest. – 1988. – Vol. 17. – P. 61–85.
18. Kozlitzina, J. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / J. Kozlitzina [et al.] // Nature Genetics. – 2014. – Vol. 46, № 4. – P. 352–356.
19. Ludwig, J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1980. – Vol. 55. – P. 434–438.
20. Musso, G. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis / G. Musso [et al.] // Obes. Rev. – 2013. – Vol. 14. – P. 417–431.
21. Musso, G. Associations of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / G. Musso [et al.] // PLoS Med. – 2014. – Vol. 11. – e1001680.
22. Sevastianova, K. Genetic variation in PNP-LA3 (adiponutrin) confers sensitivity to weight loss-induced decrease in liver fat in humans / K. Sevastianova [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2011. – Vol. 94, № 1. – P. 104–111.
23. Tilg, H. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis / H. Tilg, A. Mae Diehl // J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 20. – P. 1467–1476.
24. Tilg, H. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis / H. Tilg, A.R. Moschen // Hepatology – 2010. – Vol. 52, № 5. – P. 1836–1846.
25. Younossi, Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi [et al.] // Hepatology. – 2016. – № 64. – P. 73–84.

I.I. Zhirkov, A.V. Gordienko, D.Yu. Serdyukov, G.Yu. Dorokhov

Key points of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

Abstract. Based on the analysis of Russian and foreign literature sources, the definition of non-alcoholic fatty liver disease is given, modern data on the etiology, prevalence, risk factors for the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease are presented. Nonalcoholic fatty liver disease found in at least a quarter of the world's population and the main target of this disease is the most able-bodied and economically active part of the population. These circumstances give this problem special medical, social and humanitarian significance. Two different pathomorphological states represent non-alcoholic fatty liver disease: nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis, which, in turn, includes liver fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Non-alcoholic fatty liver disease is determined not only on the basis of the results of histological studies in the presence of steatosis in more than 5% of hepatocytes, but also in excess of proton density of more than 5.6% during proton magnetic resonance spectroscopy, or when performing selective magnetic resonance imaging with quantitative determination of fat and water. Modern data on the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease are presented. Attention is focused on such key mechanisms in the development of the disease as insulin resistance, lipotoxicity, oxidative stress, systemic aseptic inflammation, mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum, which served as the basis of the pathogenetic theory of «multi hit». The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease plays an important role visceral adipose tissue, which also synthesized proinflammatory cytokines and adipokines, as well as the syndrome of excessive bacterial growth, due to the formation of endotoxemia and atherogenic dyslipidemia.

Key words: epidemiology, etiology, pathogenesis and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease, fatty hepatosis, steatohepatitis, liver fibrosis, alcoholic liver disease, insulin resistance, lipotoxicity.

Контактный телефон: +7-905-215-47-99; e-mail: vmeda-nio@mil.ru