



В. М. Чернова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»,  
Харьков

## Многофакторность патогенеза неалкогольной жировой болезни печени

Освещены патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Ведущую роль в развитии стеатоза в печеночной ткани играет инсулинорезистентность, которая приводит к гиперинсулинемии. Меньшее значение имеет снижение окисления свободных жирных кислот и экспорт из печени триглицеридов в форме липопротеидов очень низкой плотности. К патогенетическим механизмам формирования НАЖБП может быть также отнесен синдром избыточной пролиферации бактерий в кишечнике. Важнейшим универсальным патогенетическим механизмом развития НАЖБП считают эффекты перекисного окисления липидов. В патогенезе стеатоза печени важное место отводится микроРНК, которые регулируют накопление липидов в гепатоцитах. Представлены новые данные относительно генетических механизмов НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, метаболический синдром, свободные жирные кислоты, микроРНК, дисфункция эндотелия.

Под понятием «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) подразумевают совокупность клинико-морфологических изменений печени (стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени), которые развились у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах.

Формирование НАЖБП происходит под влиянием как образа жизни пациента, так и его генетического профиля. Установлено, что высококалорийная пища, чрезмерное употребление насыщенных жиров, рафинированных сахаров (в том числе напитков с большим содержанием сахара) играют важную роль в развитии НАЖБП. Так, риск развития неалкогольного стеатогепатита и прогрессирования фиброза печени возрастает при употреблении фруктозы в больших количествах.

Патологическое изменение печеночной ткани при стеатозе представляет собой сложный процесс. Известно, что повышенное содержание висцерального жира, наблюдаемое при ожирении, оказывает влияние на метаболизм

глюкозы и липидов, что приводит к развитию стеатоза и воспалительного процесса в печеночной ткани [1].

### Инсулинорезистентность и ее роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени

Значительную, если не главенствующую, роль в развитии стеатоза в печени играет инсулинорезистентность (ИР), которая приводит к гиперинсулинемии. Этот процесс осуществляется путем увеличения доставки свободных жирных кислот (СЖК) в печень и обусловлен увеличенным всасыванием и расщеплением жиров и липогенезом, которые формируют стеатоз в ткани печени. Менее значимую роль в формировании стеатоза в печени играют снижение окисления СЖК и экспорт из печени триглицеридов (ТГ) в форме липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). В ряде исследований доказано влияние макрофагальной инфильтрации висцерального жира на формирование ИР и активацию провоспалительных цитокинов, что приводит к деактивации инсулина и экспрессии адипонектина.

Патогенез НАЖБП до конца не изучен. Известно, что не у всех пациентов стеатоз печени сопровождается повреждением гепатоцеллюлярной системы. Предполагают, что патогенные факторы вызывают формирование стеатоза, а затем развивается вторичное повреждение печеночных клеток. Устойчивость к инсулину приводит к накоплению жира в гепатоцитах. Инсулин, увеличивая липолиз периферической жировой ткани, усиливает приток жира в печень в форме СЖК. ИР стимулирует синтез ТГ в тканях печени и ингибирует окисление жирных кислот, что также вызывает накопление жировых отложений в гепатоцитах. Все упомянутое выше позволило считать, что именно увеличение чувствительности к инсулину является ведущим в патогенезе формирования стеатоза [2].

Инсулинорезистентность — это состояние, которое характеризуется снижением чувствительности периферических тканей организма к биологическому воздействию инсулина, что приводит к увеличению его концентрации в крови. В результате длительного воздействия повышенного количества инсулина в организме возникают метаболические нарушения, поскольку известно, что инсулин непосредственно влияет на углеводный и липидный обмен, а также на эндотелий сосудов. Причины появления ИР точно не установлены, однако, отмечено более частое развитие снижения чувствительности клеточных рецепторов к инсулину у лиц с избыточной массой тела и склонностью к развитию артериальной гипертензии. Причина заключается в склонности жировых тканей к повышенной метаболической активности. Например, если масса тела на 35–40 % превышает норму, то чувствительность к инсулину может снижаться до 40 %.

Стеатоз печени обычно наблюдается при недостатке в пище белков, ожирении, голодании, чрезмерном употреблении углеводов и кортикостероидной терапии. Накопление жира в печени может быть следствием избыточного поступления в нее СЖК, усиления их синтеза, пониженного уровня  $\beta$ -окисления СЖК, снижения синтеза или секреции ЛПОНП. В ткани печени у пациентов с ожирением выявляют повышенное содержание СЖК, что может быть причиной нарушения ее функции, поскольку эти кислоты химически очень активны и могут повреждать мембраны гепатоцитов. Максимальный риск развития НАЖБП отмечен в группе лиц с метаболическим синдромом (МС) — это пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа, ожирением, ги-

пертриглицеридемией. Частота НАЖБП у больных СД 2 типа и ожирением варьирует от 70 до 100 %. При этом СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе отмечают у 10–75 %, ожирение — у 30–100 %, гипертриглицеридемию — у 20–92 % пациентов с НАЖБП.

### **Микробиота и неалкогольная жировая болезнь печени**

Признаки НАЖБП обнаруживают у 10–15 % лиц без клинических проявлений МС, что может быть обусловлено другими патогенетическими механизмами ее формирования, например, синдромом избыточной пролиферации бактерий в кишечнике или дисбиозом (нарушением качественного состава микрофлоры кишечника).

Как известно, в желудочно-кишечном тракте человека обитают свыше 100 трлн микроорганизмов более чем 28 таксономических типов и 1000 видов. Кишечная микробиота выполняет большое количество важнейших функций, в частности отвечает за синтез витаминов, ферментацию пищи, поддержание функционирования иммунной системы, защиту от патогенов и метаболизм лекарственных средств.

В микробиоте кишечника человека доминируют четыре таксономических типа (*Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*) и три подтипа — так называемые энтеротипы (*Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*). Энтеротипы не зависят от демографических факторов (в том числе от пола и индекса массы тела) и определяются в основном составом рациона, в частности содержанием белка или животного жира. Дисбиоз, или дисбаланс микробиоты кишечника, может способствовать развитию ряда патологических состояний, включая кардиометаболические патологические (ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и НАЖБП).

Еще в 1980 г. была установлена взаимосвязь НАЖБП и дисбиоза кишечника при хирургическом лечении морбидного ожирения. Поражение печени часто осложняло операции наложения подвздошно-кишечного анастомоза. Назначение в послеоперационный период антибактериальных средств широкого спектра действия приводило к восстановлению структуры и функций печени. Многочисленные экспериментальные исследования на мышах показали, что аналогичные изменения в печени имели место у животных с избыточным бактериальным ростом в тон-

ком кишечнике, а применение антибиотиков предотвращало их развитие. Клинические исследования показали, что НАЖБП часто ассоциируется с синдромом избыточного бактериального роста, что не исключает связи дисбиоза с СД и нарушением толерантности к глюкозе.

В клиническом рандомизированном исследовании пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии изучали внутрипеченочное содержание ТГ на фоне полугодового приема комплекса пробиотиков, содержащего лактобациллы и бифидобактерии. В печени пациентов, получавших пробиотический комплекс, было установлено уменьшение содержания ТГ на 30 % ( $p = 0,034$ ) по сравнению с пациентами, не получавшими пробиотики ( $p = 0,55$ ). В этой группе пациентов было зарегистрировано также более существенное снижение активности аспаратаминотрансферазы.

Влияние нарушения микропейзажа желудочно-кишечного тракта на морфофункциональное состояние печени разнообразно. Основные механизмы развития НАЖБП при кишечном дисбиозе связаны с нарушением синтеза апо-липопротеидов классов А и С, являющихся транспортной формой для ТГ в процессе образования ЛПОНП, а также с кишечным эндотоксикозом, что позволяет рассматривать это состояние в качестве дополнительного источника окислительного стресса. Кишечный эндотоксикоз, встречающийся при дисбиозе, также может быть причиной окислительного стресса. Эндотоксинообразование проявляется увеличением доли потенциально патогенных бактерий микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Эндотоксины, нарушая герметичность кишечника, проникают через его слизистую оболочку, попадают в порталный кровоток, достигают печени и воздействуют на клетки Купфера и Ито. Непосредственное влияние эндотоксинов на гепатоциты приводит к их функциональной дезорганизации [3].

Еще одним механизмом влияния дисбиоза на развитие НАЖБП является усиление абсорбции моносахаридов, что способствует синтезу *de novo* СЖК и ТГ в печени. Микробная ферментация может приводить к эндогенной выработке алкоголя. Микробные эндотоксины могут вызывать хроническое воспаление (посредством передачи сигналов CD14-TLR4) и активацию клеток Купфера. Микроорганизмы кишечника способны модулировать метаболизм желчных кислот, что также приводит к развитию НАЖБП.

Рассматривают механизм влияния микробиоты на развитие НАЖБП путем ее участия в холестеринном обмене. Микробиота непосредственно участвует в процессах поступления экзогенного холестерина, влияет на биотрансформацию производных холестерина, а также на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. При этом структурная основа холестерина не может быть расщеплена до конечных продуктов, соответственно, основное количество холестерина элиминируется из организма в виде желчных кислот. Эти кислоты подвергаются конъюгированию, что приводит к усилению их детергентные свойства за счет роста амфифильности молекул. В двенадцатиперстной кишке происходит эмульгирование поступающих с пищей жиров, туда же по желчным протокам попадают холестерин, желчные кислоты и фосфолипиды. Продукты гидролиза липидов всасываются преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника, а желчные кислоты — в подвздошной кишке. Часть желчных кислот подвергается действию ферментов кишечной микрофлоры с отщеплением от их молекулы глицина и таурина, а также гидроксильной группы, при этом образуются дезоксихолевая и литохолевая кислоты. Из кишечника человека выделено как минимум 8 штаммов бактерий, осуществляющих 7- $\alpha$ -дегидроксилирование первичных желчных кислот. К ним относятся облигатно анаэробные грамположительные палочки типа *Lactobacillae*. Аэробные бактерии этим свойством не обладают. Дезоксихолевая и литохолевая кислоты медленно всасываются в кишечнике, что обуславливает их выделение с фекалиями в достаточно большом количестве. После реабсорбции дезоксихолевая и литохолевая кислоты вновь превращаются в холевую и дезоксихолевую и используются повторно в процессе пищеварения, что способствует постоянству пула желчных кислот [4].

Дисбиоз кишечника приводит к усилению деконъюгации связанных желчных кислот, в результате этого образуются их токсичные соли, которые нарушают микроциркуляцию в стенке кишки, усиливая всасывание и поступление в печень желчных кислот. Ингибирование фермента 7- $\alpha$ -гидроксилазы, необходимого для синтеза желчных кислот из холестерина, происходит по принципу обратной связи. Таким образом выключается естественный механизм фекальной экскреции желчных кислот, что приводит к задержке холестерина в плазме крови и в

гепатоцитах, усугубляя дислипидемию, атеросклероз и стеатоз печени.

В тонком кишечнике нарушается процесс всасывания поступающих с пищей веществ из-за снижения активности ферментов, что приводит к развитию синдрома мальабсорбции как результата нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Дальнейшее нарушение состава кишечной микрофлоры с избыточным образованием органических кислот, этанола, повышением осмолярности и снижением рН кишечного химуса сопровождается прогрессирующим избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике и активацией процессов брожения, гниения, замедления моторики кишечника, увеличением количества микробных эндотоксинов, которые запускают реакцию системного воспаления. В ответ на действие эндотоксинов вырабатываются провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления, в том числе оксид азота, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. В результате высокой концентрации эндотоксинов бактерий и цитокинов, синтезированных клетками ретикулоэндотелиальной системы печени, происходят морфофункциональные изменения в органе: активный синтез протеаз, снижение объема желчи и количества продуцируемых и циркулирующих желчных кислот в кишечнике. На этой неблагоприятной почве усиленно размножаются грамотрицательные микроорганизмы, способствующие угнетению клеток ретикулоэндотелиальной системы и антиоксидантной защиты и усугубляющие эндотоксемию, что формирует порочный круг.

Во многочисленных исследованиях, посвященных изучению НАЖБП у людей, получены новые данные о роли микробиома в развитии НАЖБП. Установлено, что синдром избыточного бактериального роста более распространен среди пациентов с НАЖБП, что, возможно, обусловлено высоким уровнем фактора некроза опухоли, эндотоксемией, увеличением продукции эндогенного алкоголя и повышенной кишечной проницаемостью с разрывом плотных межклеточных контактов. Необходимо провести дополнительные исследования для лучшего понимания механизмов развития НАЖБП и потенциальной роли пре- и пробиотиков в ее лечении.

### **Перекисное окисление липидов (ПОЛ)**

Согласно теории оксидативного стресса, как важнейшего универсального патогенетического

механизма развития НАЖБП, эффекты перекисного окисления липидов (ПОЛ) объясняют основную часть наблюдаемых при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) гистологических изменений. Продукты ПОЛ, а именно альдегиды, приводят к повреждению мембран гепатоцитов, формированию гигантских митохондрий и некрозу клеток. Кроме того, альдегиды способны активировать звездчатые клетки (клетки Ито), которые являются основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори.

Взаимосвязь патогенеза НАЖБП с ИР позволяет считать это заболевание одним из независимых компонентов МС, клиническая значимость которого заключается в значительном прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. В ряде работ показано, что НАЖБП повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от других предикторов и проявлений МС. Это подтверждается несколькими фактами, в частности связью НАЖБП с концентрацией адипонектина в плазме. Известно, что адипонектин обладает антиатерогенным действием. По данным многих проспективных исследований, снижение его уровня является ранним предиктором ССЗ и МС. У пациентов с НАЖБП установлена более низкая концентрация адипонектина в плазме, чем у здоровых лиц [5].

Хотя традиционно патогенез НАЖБП связывают с гипотезой «двух ударов», в настоящее время маловероятным является наличие одного из механизмов развития НАЖБП у всех страдающих этой болезнью пациентов. Популярна гипотеза развития НАЖБП вследствие мультифакторного параллельного воздействия или «множественных параллельных ударов» (multiple parallel hits). Согласно этой гипотезе патогенез НАЖБП представлен моделью, обобщающей взаимодействие таких факторов, как ИР, образование СЖК, действие адипоцитокинов и микробиоты кишечника, которая участвует в регуляции метаболизма, системного воспаления, ИР. Роль иммунной системы в метаболическом воспалении при НАЖБП является ведущей. В условиях ИР происходит накопление СЖК в гепатоцитах, которое приводит к стеатозу печени. На фоне стеатоза и образования активных форм кислорода за счет сложных взаимодействий между гепатоцитами, цитокинами, эндотоксинами, макрофагами и микробиотой

увеличивается липолиз в жировой ткани. В результате количество жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов, развивается окислительный стресс с формированием воспалительной реакции и трансформацией стеатоза в стеатогепатит, а позднее — в неалкогольный цирроз печени.

Основные причины развития макроваскулярного стеатоза печени: замедление митохондриального окисления желчных кислот (FAO), снижение секреции ЛПОНП, прямая активация транскрипционных факторов, участвующих в печеночном липогенезе, таких как SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c), PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) и RXR (pregnane X receptor), возникновение ИР и гиперинсулинемии, которые могут быть следствием ожирения или липодистрофии, то есть резкого снижения массы тела [6].

Вследствие усиления производства реактивных составляющих кислорода, которые вызывают окислительный стресс и ПОЛ, происходит прогрессирование стеатоза в стеатогепатит и выработка цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  и трансформирующий фактор роста- $\beta$ , что приводит к некротическому воспалению и фиброзу печеночной ткани.

### Генетические факторы и неалкогольная жировая болезнь печени

Результаты недавних исследований, посвященных изучению патогенетических аспектов НАЖБП, позволяют утверждать, что значительную роль в ее развитии играют генетические и иммуноопосредованные звенья патогенеза, в частности  $CD8^+$  Т-лимфоциты и генетический полиморфизм генов, участвующих в регуляции метаболизма липидов и углеводов. Недавно была изучена роль  $CD8^+$  Т-лимфоцитов в этом процессе при исследовании динамики воспалительной реакции, вызванной высококалорийной диетой, в висцеральной жировой ткани у мышей линии C57B1/6. Было показано, что  $CD8^+$  Т-лимфоциты появлялись на несколько недель раньше тканевых макрофагов. При элиминации  $CD8^+$  Т-лимфоцитов воспалительная реакция прерывалась, что позволило сделать вывод, что именно Т-лимфоциты посредством цитокинов обеспечивают проникновение макрофагов в жировую ткань, их активацию и поддерживают воспалительный процесс на определенном уровне. Полагают, что активные факто-

ры, секретируемые макрофагами, вызывают прогрессирование стеатоза и стеатогепатита, усугубляют ИР. Активность супрессорных и регуляторных Т-лимфоцитов заметно снижена, что позволяет предположить, что переход от стеатоза к стеатогепатиту может быть обусловлен нарушением иммунной системы и дисбалансом в работе отдельных ее звеньев.

Получены новые данные при изучении генетических механизмов НАЖБП. Установлено, что в патогенезе стеатоза важную роль играет микроРНК-10b (miRNA-10b), которая регулирует накопление липидов и уровень ТГ в культуре клеток L02, подавляя синтез  $\alpha$ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR- $\alpha$ ). PPAR- $\alpha$  активируют гены ферментов окисления СЖК и подавляют их транспорт в гепатоциты. Блокада этих рецепторов, вероятно, является непосредственной причиной развития стеатоза. МикроРНК-10b представляет собой некодирующую одноцепочечную молекулу из 19–25 нуклеотидов, которая комплементарно связывается с матричной РНК-мишенью и блокирует трансляцию. МикроРНК образуются из двухспиральных РНК-предшественников, состоящих из 70–100 нуклеотидов, при помощи РНКазы III (Dicer). Впервые микроРНК были обнаружены в 1993 г. у нематоды *Caenorhabditis elegans*, а гены, их кодирующие, были открыты в 2001 г. В некоторых работах показано, что микроРНК регулируют дифференцирование адипоцитов, метаболизм липидов, глюкозоопосредованную секрецию инсулина.

Полиморфизм генов эктоэнзим нуклеотид пирозинфосфат фосфодиэстеразы/антигена плазматических клеток-1 (ENPP1/PC-1) Lys121Gln и субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) Gly972Arg, который выявляют у 28,7 и 18,1 % пациентов соответственно, ассоциируется с ожирением, дислипидемией, риском развития СД. Полиморфизм в одной нуклеотидной паре генов, регулирующих воспаление, окислительный стресс и фиброзирование связаны с тяжестью поражения печени при НАЖБП. Гены ENPP1/PC-1 и IRS-1 регулируют активность последнего. Поэтому нарушение связывания рецептора с инсулином является причиной ИР — ключевого патогенетического звена НАЖБП. У пациентов с полиморфизмом указанных генов отмечен повышенный риск фиброза, ожирения, СД, МС и более тяжелого течения заболевания.

Продолжаются исследования по уточнению роли полиморфизма генов ENPP1/PC-1 Lys-

121GLN и IRS-1 Gly972Arg в неблагоприятном течении НАЖБП, в частности использования его в качестве маркера повышенного риска фиброза печени и более злокачественного течения заболевания [7]. Изучают также полиморфизм гена MTP(-493)G/T гена, кодирующего белок-переносчик ТГ в апоЛПОНП, так как неполноценность этого белка приводит к нарушению утилизации липидов из клеток печени.

В патогенезе НАЖБП играет роль полиморфизм гена PNPLA3, который кодирует синтез белка адипонутрина, вызывающего снижение активности триацилглицеролгидролаз и увеличение концентрации ТГ за счет снижения уровня диглицеридов. Роль его во внутриклеточных процессах до конца не известна. Самая высокая концентрация адипонутрина определяется во фракции адипоцитов белой жировой ткани. Его также обнаруживают в печени. Уровень мРНК данного белка-фермента низкий во время голодания и значительно повышается в обоих типах клеток при употреблении глюкозы. Ранее предполагали, что упомянутый фермент относится к семейству кальций-независимых фосфолипаз А2, но помимо триацилглицеролгидролазной активности, он обладает ацилглицеротрансацилазной, включая перенос остатков жирных кислот на моно- и диацилглицеролы.

Учитывая, что экспрессия PNPLA индуцируется инсулином и гипергликемией, можно предположить, что адипонутрин оказывает липолитическое действие в печени. Уровень микроРНК PNPLA3 увеличивается в адипоцитах и гепатоцитах у больных с ожирением. Повышение активности продукта PNPLA3 не коррелирует с ИР. Можно предположить, что действие адипонутрина приводит к увеличению концентрации ТГ за счет снижения уровня диглицеридов и других видов липидов, при этом уменьшается его триацилглицеролгидролазная активность.

Предполагают, что связующим звеном между ожирением, ИР, НАЖБП и МС является белок плазмы фетуин-А, секретируемый печенью и определяемый в больших концентрациях в плазме. В исследованиях с животными установили, что фетуин-А подавляет тирозинкиназную активность инсулинового рецептора. У мышей с выключенным геном фетуина-А наблюдается повышенная чувствительность к инсулину и клиренс глюкозы, резистентность к повышению массы тела и низкий уровень жирных кислот и ТГ в плазме крови. Ген фетуина-А локализован в 3q27 локусе, который картирован как локус предрас-

положенности к СД 2 типа. Полиморфизм этого гена связан не только с СД 2 типа, но и со снижением чувствительности адипоцитов к инсулину. Необходимо провести исследования роли этого белка в развитии НАЖБП.

Определенную роль в патогенезе НАЖБП отводят оксидативному стрессу. Поэтому недостаточность синтеза ферментов антиоксидантной защиты также может приводить к стеатозу. У пациентов с НАЖБП описан полиморфизм гена GCLC-129 C/T, кодирующий каталитическую субъединицу глутаматцистеин лигазы, участвующей в синтезе глутатиона.

Внимание ученых привлекли псевдокиназы семейства Tribble (TRB 1, TRB 2 и TRB 3). В отличие от настоящих киназ у этих ферментов отсутствует центр связывания с АТФ. Ген TRB 3 локализован в 20-й хромосоме, при транскрипции продукта этого гена — мРНК, состоящей из 1074 нуклеотидных пар, образуется белок-нуклеопротеин, состоящий из 358 аминокислотных остатков. Этот белок ингибирует Akt/PKB-путь передачи сигнала инсулина, что приводит к ИР. Дальнейшее изучение этой группы белков будет способствовать раскрытию механизмов ИР.

Недавние исследования, в частности работы К. Petersen и соавт., были посвящены изучению влияния генетических вариантов гена APOC3, кодирующего аполипопротеин С3. Показано, что у пациентов с вариантами гена C(-482)T и T(-455)C НАЖБП и выраженная ИР встречаются чаще, чем у пациентов с дикими аллелями гена (38 и 0 % соответственно). Было подтверждено, что аполипопротеин С3, синтезированный с данных генов, блокирует активность липопротеинлипазы, что вызывает замедленный катаболизм хиломикрон. Ремнантные хиломикронные частицы захватываются печенью. В гепатоцитах повышается содержание диацилглицеридов, активирующих  $\epsilon$ -изоформу протеинкиназы С, которая блокирует передачу сигнала инсулина, и развивается ИР в печени. Авторы также обследовали пациентов с вариантами APOC3, PNPLA и сочетанием этих генов. Риск НАЖБП составлял 11,0, 6,5 и 13, 1 % соответственно. Исследователи предположили, что эти генетические варианты обладают аддитивным эффектом.

### **Социально-экономические факторы**

Определенную роль в патогенезе играют социально-экономические условия, городская атерогенная структура питания, плохие экологи-

гические условия, большое количество поллютантов и токсических веществ.

Ритм городской жизни влияет на регуляцию деятельности организма. Большая психоэмоциональная и стрессовая нагрузка приводит к активации липолиза и повышению концентрации СЖК. Это способствует усилению синтеза холестерина, фосфолипидов, стероидов и желчных кислот, что, в свою очередь увеличивает содержание липопротеинов низкой и очень низкой плотности в крови. Активация адренергических механизмов вследствие хронического стресса вызывает постоянную активацию симпатической нервной системы, стойкую атерогенную дислипидемию и НАЖБП. Это формирует неправильное пищевое поведение, направленное на избыточное нерегулярное потребление продуктов, что приводит к развитию нарушения баланса между фракциями холестерина, ожирению и НАЖБП даже в условиях ограниченного поступления липидов с пищей. В данном случае активация симпатической нервной системы служит пусковым механизмом атеросклероза и ИР.

Тесная связь между заболеваниями сердечно-сосудистой системы и печени обусловлена большим количеством факторов с разными механизмами, совместное одностороннее действие которых приводит к ухудшению заболеваний обеих систем органов. При кардиологической патологии поражение печени может быть как первичным (развивающимся независимо), так и вторичным (вследствие ухудшения ССЗ, отсутствия коррекции дислипидемии, ожирения, СД).

Ряд исследователей обращают внимание на то, что у европейцев с сердечно-сосудистой патологией чаще встречаются нарушения функции желчевыводящей системы и примерно в 1,5 раза чаще развивается желчнокаменная болезнь. Так, среди европейцев старше 70 лет распространенность желчнокаменной болезни составляет примерно 14 %, что статистически значимо выше средних значений в популяции. Большинство таких пациентов составляют мужчины с ССЗ. Эти изменения вызваны вторичной НАЖБП, накоплением липидов в печени и ухудшением качественного состава синтезируемой желчи. Избыточное насыщение желчи холестерином приводит к ее кристаллизации и образованию камней. Усиление секреции холестерина в желчь сопровождается уменьшением секреции желчных кислот и, как следствие, развитием билиарной недостаточности. Этот механизм способствует прогрессированию атеросклероза.

## Ожирение

Большое значение придается еще одному независимому предиктору — эктопическому отложению липидов. К этому типу ожирения относятся отдельные виды висцерального ожирения, накопление жиров в области миокарда, печени, поджелудочной железы. С диагностической целью используют ультразвуковое определение толщины эпикардального жира, что может свидетельствовать о развитии дисфункции левого желудочка, усилении фиброза миокарда, атеросклеротических процессов в сердечной мышце. Точные нормативы данного показателя не определены. По данным ряда авторов, в норме он составляет до 0,5 мм, а превышение этого значения свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске. Также велико значение эктопического отложения жира в печени, приводящее к развитию стеатоза, а при присоединении воспалительных изменений — стеатогепатита с исходом в фиброз и цирроз печени. Определение степени стеатоза и фиброза печени проводят с использованием трех традиционных методов: биопсии, непрямой эластографии, интегральных лабораторных индексов. Метод определения степени стеатоза поджелудочной железы, пригодный для практического применения, не разработан. Однако существует прямая зависимость между степенью стеатоза печени и стеатоза поджелудочной железы.

Накопление жировой ткани в печени и мышцах происходит в связи с недостаточной возможностью аккумуляции жирных кислот в подкожной, «белой» жировой ткани. Последние исследования выявили роль молекулярных факторов в печени и мышцах в регуляции накопления ТГ. Обнаружены несколько видов белка, покрывающих жировые капли и играющих роль поверхностно-активных веществ, регулирующих образование жировых капель и взаимодействие ТГ внутри них с липазами тканей. К данным белкам относят липин-1, перлипин, ADFP, TIP (так называемые белки PAT). В эксперименте с мышами с нормальной массой тела, не имеющими перлипина, установлено наличие ИР, избыточной секреции лептина, резистентности к диет-индуцированному ожирению. У мышей с недостатком липина-1 обнаружена липодистрофия «белой» и «бурой» жировой ткани и ИР, несмотря на ожирение. У людей экспрессия липина-1 прямо пропорциональна чувствительности к инсулину и обратно пропорциональна концентрации провоспалительных

цитокинов и интрамиоцеллюлярного жира. Эти исследования помогают понять механизм ИР, зависящий от накопления жира в печени и мышцах и не зависящий от ожирения.

В связи с выявлением новых предикторов развития сердечно-сосудистой патологии и влиянием патологии печени на прогноз заболевания основными целями лечения и профилактики становятся увеличение физической и социальной активности, снижение и контроль массы тела, профилактика сердечно-сосудистых осложнений, СД и фиброза печени.

### **Дисфункция эндотелия и неалкогольная жировая болезнь печени**

Важным звеном патогенеза НАЖБП является дисфункция эндотелия и нарушение микроциркуляции. Ранее поражения печени при углеводном обмене считали относительно благоприятным состоянием, однако данные ряда исследований, проведенных в последние годы, доказывают, что морфологическим изменениям гепатоцитов при ИР могут сопутствовать сильно выраженные повреждения. Течение НАЖБП в целом благоприятное и при отсутствии повреждающих агентов характеризуется длительным стабильным непрогрессирующим течением. При наличии сопутствующих факторов риска у части пациентов со стеатозом печени прогрессирует фиброз (до 20–37%). Независимыми предикторами тяжелого (прогрессирующего) течения болезни являются: возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, СД 2 типа, женский пол. У 20% пациентов в течение 20 лет формируется цирроз с развитием печеночно-клеточной недостаточности. Результаты популяционных исследований позволяют предположить, что 60–80% криптогенных циррозов печени являются исходами НАСГ.

До сих пор не выяснены точные механизмы фиброгенеза печени при ИР. Фиброз печени является результатом хронического повреждения печени и накопления внеклеточных матриксных протеинов. При НАЖБП гепатоциты замечаются избыточным количеством белков экстрацеллюлярного матрикса, включая фибриллярный коллаген. По мере прогрессирования заболевания печени наблюдается трансформация коллагеновых волокон в мостовидный фиброз, в результате этого формируется цирроз. Печеночный фиброз ассоциируется с изменением как количества, так и качественного состава экстрацеллюлярного коллагенового матрикса

(ЭКМ). При сильно выраженных морфологических изменениях печень содержит примерно в 6 раз больше ЭКМ, включая коллаген (1, 3 и 4 типов), фибронектин, ундулин, эластин и протеогликаны. Звездчатые клетки печени (ЗКП) являются основным продуцентом ЭКМ в поврежденной печени. В нормальной печени ЗКП находятся в пространстве Диссе и являются основным депо витамина А. Вследствие хронического повреждения происходит активация ЗКП или их дифференцирование в миофибробластоподобные клетки, которые приобретают сократительные, провоспалительные и фиброгенетические свойства. Печеночные клетки, отличные от ЗКП, также могут иметь фиброгенный потенциал. Миофибробласты, происходящие из портальных сосудов небольшого размера, пролиферируют вокруг билиарного тракта печени, которая экспериментально подвержена холестазу и обуславливает первоначальное накопление коллагена. Адипокины, которые являются цитокинами жировой ткани, также принимают участие в фиброгенезе в печени. Лептин необходим для активации ЗКП и развития фиброза. Адипонектин в основном ингибирует фиброгенез печени как *in vivo*, так и *in vitro*. Действие этих цитокинов играет важную роль в развитии фиброгенеза, связанного с ожирением. Процесс формирования фиброза при НАЖБП начинается в области центральной печеночной вены и сопровождается капилляризацией синусоидов. Далее фиброз распространяется по направлению к портальным трактам и характеризуется образованием портоцентральных септ. Заключительная стадия фиброза — цирроз печени с нарушением архитектоники и функции органа.

Связь между стеатозом, стеатогепатитом и развитием фиброза до сих пор не изучена. ПОЛ в печени может приводить к образованию потенциально токсичных промежуточных продуктов, которые могут вызвать воспалительные процессы в печени. Однако жировая дистрофия печени без воспаления наблюдается чаще, чем стеатогепатит. Остается неясным, то ли накопление жиров в печени приводит к воспалению, то ли воспаление, обусловленное какими-то причинами, вызывает нарушение функции гепатоцитов, приводящее к стеатозу. Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что инфильтрация жировыми кислотами способствует образованию фиброзной ткани в печени. Вероятно, самый ранний признак развития фиброза — активация липоцитов печени



(жирозапасаючих кліток, або кліток Іто) в субендотеліальному просторі Діссе, викликана рядом факторів, в частині, впливом продуктів ПОЛ. Це призводить до проліферації ліпоцитів і запуску каскада процесів утворення фіброзної тканини в печінці.

Накоплення продуктів ПОЛ впливає на метаболізм оксиду азота, в частині викликає надмірне його споживання, що посилює ендотеліальну дисфункцію, сприяє прогресуванню артеріальної гіпертензії, розвитку серцево-судинних ускладнень. Довготривала гіпертригліцеридемія в умовах ІР порушує ендотеліальну залежну вазодилатацію, викликає оксидативний стрес і є найважливішим фактором ризику раннього атеросклерозу.

Відомо, що розвиток стеатозу може бути обумовлено великою кількістю факторів: надмірним екзогенним надходженням з кишечника продуктів гідролізу ліпідів в гепатоцити жирів і жирних кислот, перевищуючим здатність гепатоцитів до секреції ліпідів, що призводить до депонування жиру; рядом ендогенних механізмів, таких як надходження жиру з їжі в надмірній кількості; посиленням периферического ліполізу (діяння алкоголю, нікотину, кофеїну, катехоламінів, кор-

*Конфлікта інтересів немає.*

тизола) і захоптом жирних кислот печінкою з кровотоку; посиленим синтезом жирних кислот і/або їх етерифікацією; зниженням β-окислення і утилізації жирних кислот гепатоцитами; блокадою ферментів, що беруть участь в синтезі ліпопротеїнів низької щільності і їх секреції; функціональною печінковою недостатністю і порушенням секреції ліпопротеїнів з гепатоцитів; зниженням синтезу і/або дефіцитом білка в гепатоцитах; впливом ІР на розвиток метаболічної гепатопатії.

Таким чином, патогенез НАЖБП — складний багаторічний процес. Представлені дані свідчать про наявність взаємозв'язку розвитку НАЖБП з ожирінням, СД 2 типу, складом мікробіоти організму, атерогенною дисліпідемією в умовах ІР. Вовлекаясь в патологічний процес, печінка не тільки стає органом-мішенню, але і сама посилює метаболічні порушення при ІР. Показано, що в печінці при жировому гепатозі порушуються розпад інсуліну і утилізація глюкози, створюються умови для синтезу атерогенних фракцій холестерину і ТГ, що сприяє розвитку порушень вуглеводного і ліпідного обміну, ранньому появленню атеросклерозу і зв'язаних з ним ССЗ.

## Список літератури

1. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России // Рос. мед. журн. — 2011. — № 28. — С. 1717—1721.
2. Недогода С.В., Санина Т.Н., Почепцов Д.А. Неалкогольная жировая болезнь печени // Вестн. ВолГУ. — 2009. — Вып. 3 (31).
3. Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Буличенко М.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней // РМЖ. — 2010. — № 28. — С. 1742.
4. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. // Гастроэнтерол. — 2012. — № 2. — С. 5—9.
5. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение, 2015. — <http://health-ua.com/article/18368-steatoz-pecheni-i-nealkogolnyj-steatogepatit-sovremennyj-vzglyad-na-patogen>.
6. Bril F, Sninsky J.J., Baca A.M. et al. Hepatic steatosis and insulin resistance, but not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2016. — Vol. 101. — P. 644—652.
7. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. — 2016. — Vol. 64. — P. 1388—1402.

**В.М. Чернова**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## Багатофакторність патогенезу неалкогольної жирової хвороби печінки

Вивірено патогенетичні механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Провідну роль у розвитку стеатозу в печінковій тканині відіграє інсулінорезистентність, яка призводить до гіперінсулінемії. Менше значення має зниження окиснення вільних жирних кислот та експорт з печінки

тригліцеридів у формі ліпопротеїдів дуже низької щільності. До патогенетичних механізмів формування НАЖХП можна також зарахувати синдром надмірної проліферації бактерій в кишечнику. Найважливішим універсальним патогенетичним механізмом розвитку НАЖХП вважають ефекти перекисного окиснення ліпідів. У патогенезі стеатозу печінки важливе місце відведено мікроРНК, які регулюють накопичення ліпідів у гепатоцитах. Представлено нові дані щодо генетичних механізмів НАЖХП.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, вільні жирні кислоти, мікроРНК, дисфункція ендотелію.

V. M. Chernova

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## The multifactorial pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

The pathogenic mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have been elucidated in the paper. The author outlined that insulin resistance, resulting in a hyperinsulinemia, plays the pivotal role in the steatosis development in liver tissue. Oxidation of free fat acids and export of triglycerides from the liver in a form of very low density lipoproteins are less important. Steatosis is played by the decline of oxidation of and. Syndrome of excessive bacterial proliferation in the intestine can also be referred to the pathogenetic mechanisms of NAFLD formation. The effects of lipid peroxidation are considered as most important universal mechanism of NAFLD development. An important place in the pathogenesis of liver steatosis is given to micro-RNA, regulating lipids' accumulation in hepatocytes. The new data from the study of the NAFLD genetic mechanisms have been presented.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome, free fat acids, micro-RNA, endothelial dysfunction.

---

### Контактна інформація

Чернова Валентина Михайлівна, к. мед. н., ст. наук. співр.  
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а. Тел. (57) 373-90-59

*Стаття надійшла до редакції 15 грудня 2017 р.*