

УДК 616.36-003.826

Современный взгляд на механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени

Пронина Ирина Владимировна

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера
Минздрава России

Поносова Валентина Олеговна

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера
Минздрава России

Аннотация: Неалкогольная жировая болезнь печени является хроническим поражением печени, зачастую ассоциированным с метаболическим синдромом. Это широко распространенное заболевание, которое встречается по разным данным у 17-46% взрослого населения. Может протекать в виде стеатоза, стеатогепатита, цирроза печени и перепеходить в гепатоцеллюлярную карциному. Патогенез НАЖБП многокомпонентный. При избыточном потреблении жиров происходит депонирование липидов в жировой ткани, а в последующем и в печени. Это приводит к развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, вследствие чего активируются липолиз в жировой ткани, глюконеогенез, тормозится окисление свободных жирных кислот. Также развивается лептинорезистентность. Торможение митохондриального окисления приводят к активации перекисного окисления липидов. Этот процесс сопровождается накоплением активных форм кислорода, разрушающих мембраны гепатоцитов и приводящих к их гибели, что, в конечном итоге, приводит к фиброзу и возможно циррозу печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это заболевание печени, характеризующееся избыточным накоплением в печени жиров, ассоциирующееся с инсулинорезистентностью, при этом по результатам гистологического исследования стеатоз определяется более чем в 5% гепатоцитов. НАЖБП является превалирующей причиной хронических поражений печени во многих странах мира и приводит к снижению уровня жизни, увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, инвалидизации и повышению уровня смертности. [1]

В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности его частота среди взрослого населения составляет от 17 до 46%. В Российской Федерации, по данным скрининговых исследований, НАЖБП встречалась у 27% обследованных пациентов, из них НАС имели 80%, НАСГ 17%, цирроз 3%. 80% всех циррозов являются

прямым результатом этой патологии. Каждый третий пациент терапевта в России имеет проявления НАЖБП и метаболического синдрома. [2]

Несмотря на повышенный интерес к данной патологии, этиология и патогенез до конца не изучены. Однако известно, что неалкогольная жировая болезнь печени может протекать по типу стеатоза, стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (рака печени).

Патогенез стеатоза представляет собой один из компонентнов развития метаболического синдрома, сопровождающего НАЖБП. При избыточном поступлении жиров в организм они накапливаются в адипоцитах, далее, по мере их насыщения, начинается депонирование липидов в гепатоцитах. Помимо этого жировая ткань участвует в синтезе биологически активных веществ: гормонов-адипокинов (лептин, адипонектин, резистин), ФНО-альфа, ИЛ-6. Данные медиаторы участвуют в формировании иммунного ответа, регуляции обмена веществ, поддержании гомеостаза.

При избыточном росте жировой ткани возникает диспропорция в синтезе биологически активных веществ, что может привести к развитию инсулинорезистентности по определенным механизмам.

Свободные жирные кислоты препятствуют контакту инсулина с рецепторами гепатоцитов. ФНО-а конкурентно связывается с инсулиновыми рецепторами клеток печени. Резистин в избытке угнетает чувствительность к инсулину. Параллельно с увеличением синтеза уменьшающих чувствительность тканей к инсулину БАВ на фоне ожирения происходит снижение продукции потенцирующих его действие гормонов (адипонектина).

Вследствие инсулинорезистентности повышается концентрация глюкозы в плазме крови, возникает ее недостаток в клетках и компенсаторная продукция инсулина В-клетками поджелудочной железы.

Гиперинсулинемия проявляется активным липолизом в жировой ткани, что сопровождается высвобождением избыточного количества свободных жирных кислот. В гепатоцитах активируется глюконеогенез, снижается синтез гликогена и скорость окисления свободных жирных кислот.

Вышеперечисленные процессы вызывают отложение избыточного количества триглицеридов в гепатоцитах и повышение секреции печенью липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), способствующих развитию атеросклероза. [3,4]

Также важным биологическим эффектом избыточного развития жировой ткани, являющимся звеном в развитии каскада метаболических нарушений является лептинорезистентность. В норме лептин, вырабатываемый жировой тканью, контролирует процессы липогенеза за счет окисления свободных жирных кислот. Угнетение данного механизма регуляции приводит к прогрессированию стеатоза в адипоцитах, гепатоцитах и клетках миокарда. [5]

Стеатоз печени характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением. В процессе его развития запускаются процессы метаболической адаптации, направленные на снижение скорости и выраженности жировой дистрофии печени. Главным адаптационным механизмом является стимуляция митохондриального и пероксисомального окисления свободных жирных кислот в гепатоцитах, благодаря которому утилизируется избыток липидов и увеличивается производство АТФ. Синтезированный АТФ расходуется на липогенез и глюконеогенез.

С течением времени роль митохондриального окисления снижается и возникает дефицит АТФ в клетках печени. Сохраняющийся избыток свободных жирных кислот в плазме крови инициирует повышение активности пероксисомального окисления липидов. Подобный механизм утилизации свободных жирных кислот сопровождается накоплением активных форм кислорода, в норме нейтрализующихся ферментной системой до перекиси водорода. Недостаток АТФ и интенсивное пероксисомальное окисление приводят к избыточному накоплению в гепатоцитах активных форм кислорода. [1]

На фоне имеющегося стеатоза описанные процессы приводят к развитию оксидативного стресса, а также — активации перекисного окисления липидов, поступающих с кровью. Образующиеся продукты окисления, дефицит АТФ, синтезируемый в избытке ФНО-альфа приводят к гибели гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием воспалительной реакции и фиброза печени. Фиброз печени осуществляется за счет активации купферовских и звездчатых клеток печени. Активированные звездчатые клетки печени дифференцируются в миофибробластоподобные структуры, обладающие сократительными, провоспалительными и фиброгенетическими свойствами. Они локализуются в очаге повреждения, вызывая фиброз и нарушение микроциркуляции. [2]

Гиподинамия, генетическая детерминированность, гиперкалорийное питание способствуют выраженной гиперлипидемии, а также активируют липолиз. Это вызывает порочный круг избыточного образования СЖК и оказывает непосредственное

липотоксическое действие на поджелудочную железу, что, в свою очередь, стимулирует гликогенолиз в печени.

Развитие гепатоцеллюлярной карциномы на фоне стеатогепатоза и цирроза – это один из возможных вариантов дальнейшего развития НАЖБП. Механизмы злокачественной трансформации при стеатозе печени малоизучены, но повышенный риск развития гепатоцеллюлярного рака на фоне жировой дистрофии считается доказанным. Наиболее вероятно, причина развития карциномы заключается в нарушении процесса апоптоза и системы иммунологического контроля мутированных клеток. [3]

Также в недавних исследованиях была выявлена генетическая детерминированность заболевания. Модификаторами заболевания являются аллель I148M гена PNPLA3 и аллель E167K гена TM6SF2. Они влияют на степень развития фиброза и степень стеатоза. [1]

Таким образом, патогенез неалкогольной жировой болезни печени многокомпонентен, сложен и до конца не изучен. Это дает определенные сложности в диагностике и лечении, в связи с чем объясняется высокое клинико-социальное значение данной патологии.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Journal of Hepatology 2016 том 64 | 1388–1402
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шутьпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24-42.
3. Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. Д. И. Василевский, С. Г. Баландов, К. А. Анисимова, Л. И. Давлетбаева. Российские биомедицинские исследования - 2019. – Т. 4. с. 30-32
4. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. Т. В. Брус, А. Г. Васильев. Российские биомедицинские исследования. 2020. - Т. 5 – С.18-22
5. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомоллов П.О., Мажидов А.И. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктология. - 2007. - Т. 17, № 4. - С. 30-5.