

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© Дмитрий Игоревич Василевский, Станислав Георгиевич Баландов,
Кристина Александровна Анисимова, Лейсан Индусовна Давлетбаева

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Дмитрий Игоревич Василевский — д.м.н., доцент, врач университетской клиники.
E-mail.: vasilevsky1969@gmail.com

Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее часто ассоциированных с избыточной массой тела патологических состояний. Патогенез заболевания — многокомпонентный. Депонирование липидов в гепатоцитах при их избыточном поступлении с пищей является важным, но не единственным механизмом. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, как компоненты развивающегося на фоне избыточной массы тела метаболического синдрома, активируют процесс глюконеогенеза в печени и тормозят окисление свободных жирных кислот. Оба процесса также приводят к избыточному накоплению липидов в гепатоцитах. Важную роль в развитии стеатоза печени играет и лептинорезистентность — снижение чувствительности тканей к лептину — одному из важнейших регуляторов обмена липидов в организме. Угнетение митохондриального пути окисления избыточного количества липидов приводит к активации пероксисомального механизма их окисления и накоплению конечных химических продуктов, обладающих токсичностью по отношению к мембранам и органеллам клеток печени. Повреждение и гибель гепатоцитов в совокупности с пролиферацией клеток соединительной ткани переводит процесс жировой дистрофии в хроническое воспаление (стеатогепатит) с возможным исходом в цирроз печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцит, стеатоз, стеатогепатит, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

MECHANISMS THE DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Dmitry I. Vasilevsky, Stanislav G. Balandov, Kristina A. Anisimova, Leysan I. Davletbaeva

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Dmitry I. Vasilevsky — MD, associate professor, doctor of the university clinic. E-mail.: vasilevsky1969@gmail.com

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common pathological conditions associated with overweight. The pathogenesis of the disease is multicomponent. The deposition of lipids in hepatocytes with their excessive intake with food is an important, but not the only mechanism. Insulin resistance and hyperinsulinemia, as components of the metabolic syndrome developing against the background of overweight, activate the process of gluconeogenesis in the liver and inhibit the oxidation of free fatty acids. Both processes also lead to excessive accumulation of lipids in hepatocytes. An important role in the development of liver steatosis is also played by leptin resistance — a decrease in the sensitivity of tissues to leptin — one of the most important regulators of lipid metabolism in the body. Inhibition of the mitochondrial oxidation pathway of excess lipids leads to the activation of the peroxisomal

mechanism of their oxidation and the accumulation of final chemical products that are toxic to liver cell membranes and organelles. Damage and death of hepatocytes in combination with proliferation of connective tissue cells translates the process of fatty degeneration into chronic inflammation (steatohepatitis) with a possible outcome in liver cirrhosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hepatocyt, steatos, steatohepatit, insulin resistance and hyperinsulinemia.

Неалкогольная жировая болезнь печени относится к категории заболеваний, ассоциированных с ожирением. Суть данного патологического состояния заключается в избыточной аккумуляции жиров (преимущественно триглицеридов) в паренхиме печени [1].

В экономически развитых странах НАЖБП отмечается у 20–30% населения. Приблизительно с такой же частотой заболевание распространено и у жителей России [2, 3].

Неалкогольная жировая болезнь печени может протекать по типу стеатоза, стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (рака печени) [1, 2, 3].

Патогенез стеатоза печени является одним из компонентов развития метаболических нарушений при ожирении. На начальных этапах избыточного поступления липидов их депонирование происходит в клетках жировой ткани (адипоцитах). По мере насыщения адипоцитов в процессы депонирования жиров включаются резервные ткани. Таким образом, липиды начинают накапливаться и в клетках печени (гепатоцитах) [4, 5].

Однако неверным было бы рассматривать процесс развития стеатоза только с механистических позиций. Жировая ткань в норме выполняет не только функцию резервирования жиров, но и секретирует большое количество различных биологически активных веществ: свободные жирные кислоты, специфические гормоны — адипокины (лептин, адипонектин, резистин и др.), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующий ростовой фактор- β 1, интерлейкин-6 и др. Указанные медиаторы (вещества, обладающие действием на определенные клетки или ткани) принимают участие в формировании иммунного ответа, регуляции многих метаболических процессов, поддержании гомеостаза и других жизненно-важных для организма процессах [3, 4, 6, 7].

По мере увеличения объема жировой ткани возникает диспропорция синтеза некоторых биологически активных веществ, приводящих к возникновению феномена, играющего важнейшую роль в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени — инсулинорезистентности (снижению чувствительности тканей к инсулину) [2, 3].

Свободные жирные кислоты препятствуют контакту инсулина с рецепторами (расположенными на поверхности клетки молекулами, передающими сигнал внутрь) гепатоцитов. Аналогичным эффектом обладает ФНО- α , конкурентно связывающийся с инсулиновыми рецепторами клеток печени, и ряд других, синтезируемых жировой тканью цитокинов (биологически активных веществ). Угнетает чувствительность к инсулину избыточная выработка жировой тканью резистина. Одновременно с увеличением синтеза уменьшающих чувствительность тканей к инсулину биологически активных веществ на фоне ожирения происходит снижение продукции

потенцирующих его действие гормонов, например — адипонектина [8, 9, 10].

Следствием инсулинорезистентности тканей является повышение концентрации глюкозы в плазме крови, ее недостаток в клетках и компенсаторная продукция инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Гиперинсулинемия (повышение уровня инсулина в крови) приводит к активному липолизу (расщеплению липидов) в жировой ткани с высвобождением избыточного количества свободных жирных кислот. В гепатоцитах происходит активация глюконеогенеза (образования глюкозы), снижение синтеза гликогена (полимера глюкозы), а также снижение скорости окисления свободных жирных кислот (расщепления с высвобождением энергии) [3, 4].

Перечисленные процессы вызывают отложение избыточного количества триглицеридов (эфиров жирных кислот и глицерина) в гепатоцитах и повышение секреции печенью липопротеинов очень низкой плотности, играющих важнейшую роль в развитии атеросклероза [2, 5, 11].

Другим биологическим эффектом избыточного развития жировой ткани, являющимся важным звеном в развитии каскада метаболических нарушений, в том числе — неалкогольной жировой болезни печени, является лептинорезистентность (снижение чувствительности тканей к лептину). В норме лептин, вырабатываемый жировой тканью, контролирует процессы липогенеза за счет окисления свободных жирных кислот. Угнетение данного механизма регуляции приводит к прогрессированию отложения липидов (стеатозу) в адипоцитах (клетках жировой ткани), гепатоцитах и клетках миокарда [2, 3, 8].

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 (расщепления в митохондриях и пероксисомах — органеллах клеток) свободных жирных кислот в гепатоцитах, которое призвано утилизировать избыток липидов с увеличением производства АТФ (аденозинтрифосфата — основного энергетического ресурса всех клеток организма). Синтезированный аденозинтрифосфат расходуется на липогенез (синтез липидов в жировой ткани) и глюконеогенез (образования глюкозы) [2, 3].

Постепенно роль митохондриального окисления снижается и возникает дефицит АТФ в клетках печени. Сохраняющийся избыток свободных жирных кислот в плазме крови инициирует увеличение активности пероксисомального окисления

липидов. Подобный механизм утилизации свободных жирных кислот сопровождается накоплением активных форм кислорода, в норме нейтрализующихся ферментной системой до перекиси водорода. Недостаток аденозинтрифосфата и интенсивное пероксисомальное окисление приводят к избыточному накоплению в гепатоцитах активных форм кислорода [2, 3, 4].

На фоне имеющегося стеатоза описанные процессы приводят к развитию окислительного стресса (повреждения тканей), а также — активации перекисного пути окисления липидов, поступающих с кровью. Образующиеся в результате подобных химических превращений продукты (малоновый альдегид, 4-гидроксиноненал) обладают способностью нарушать целостность мембран клеток (и внутриклеточных органелл) печени, и, в итоге, приводят к их гибели. Одновременно с повреждением гепатоцитов дериваты перекисного окисления липидов потенцируют образование соединительной ткани (в первую очередь коллагена), за счет активации специализированных клеток (купферовских и звездчатых) печени. Активированные звездчатые клетки печени дифференцируются (преобразуются) в подобные миофибробластам (клеткам соединительной ткани) структуры, обладающие сократительными, провоспалительными и фиброгенетическими характеристиками. Подобный тип клеток локализуется в очаге повреждения, потенцируя развитие соединительной ткани (фиброз) и нарушение микроциркуляции [2, 3, 4, 12].

Важным фактором развития и прогрессирования стеатоза, его трансформации в стеатогепатит и далее в цирроз, является повреждающее воздействие поступающих в печень через систему воротной вены токсических продуктов при нарушении микробиоценоза кишечника. Дисбаланс между различными компонентами пищи (белками, жирами, углеводами) или их постоянное избыточное поступление в пищеварительный тракт приводит к развитию условно патогенных типов микроорганизмов. Хроническая кишечная эндотоксемия инициирует избыточную продукцию и накопление в гепатоцитах свободных радикалов, поддерживающих воспалительную реакцию в печени [2, 3, 4].

Таким образом, ключевыми факторами развития стеатогепатита следует считать дефицит аденозинтрифосфата, перекисное окисление липидов, выработка специализированными клетками (лейкоцитами, макрофагами, купферовскими клетками и т.д.) медиаторов воспаления (ФНО- α , интерлейкина-6 и др.), вызывающих в конечном итоге повреждение и гибель гепатоцитов. Прогрессирование воспалительной реакции ведет к нарушению физиологического равновесия между процессами убыли и регенерации клеточных элементов печени и замещению их соединительной тканью — циррозу печени [2, 3, 4, 13].

В процессе развития цирроза важную роль играют аутоиммунные механизмы вторичного повреждения печени за счет изменения антигенных свойств гепатоцитов в результате длительно протекающего воспалительного процесса (первичного повреждения). Значимым фактором прогрессирования патологического процесса подобного типа является хрониче-

ская ишемия (недостаток поступления кислорода) вследствие вовлечения в зону некротических изменений мелких и крупных сосудов печени и их тромбоза [2, 3, 13].

По мере прогрессирования цирроза — замещения гепатоцитов фиброзной (соединительной) тканью происходит декомпенсация многочисленных жизненно важных функций печени (метаболической, депонирующей, детоксикационной, секреторной и т.д.) [2, 3, 13].

Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (рака печени) на фоне стеатогепатоза и цирроза является одним из возможных вариантов дальнейшего развития заболевания [1, 2, 3].

Тонкие механизмы злокачественной трансформации при стеатозе печени до настоящего времени непонятны, однако повышенный риск развития гепатоцеллюлярного рака на фоне жировой дистрофии считается доказанным. Вероятнее всего, причинами развития карциномы является нарушение процесса апоптоза (естественной гибели клеток) и системы иммунологического контроля (выявления и уничтожения мутированных клеток [14, 15].

Однако описанные изменения не являются необратимыми. При исключении триггерных факторов развития стеатоза и стеатогепатита (повреждения гепатоцитов, активации механизмов воспаления и образования соединительной ткани) возможна полная регенерация (восстановление) печени и компенсация ее основных функций [1, 3, 13].

Таковы современные представления о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. РЖГГК. 2016; 2: 24–42.
2. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. QJM. 2010; 103: 71–83.
3. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России. РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2011; 19: 1717–21.
4. Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно следственный континуум. Consilium medicum. 2009; 1: 41–6.
5. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при НАЖБП. РЖГГ. 2012; 1: 45–56.
6. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF- α , a potent lipid metabolism regulator. Cell Biochem. Funct. 2009; 27: 407–16.
7. Kusminski C.M. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. Apoptosis. 2009; 14: 1484–95.
8. Pagano C., Soardo G., Pilon C. et al. Increased serum resistin in NAFLD is related to liver disease severity and not to insulin resistance. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 1081–6.
9. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. Endocr. Regul. 2010; 44(1): 25–36.

10. Tilg H. Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16(17): 1893–5.
11. Musso G., Gambino R., Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Progress in lipid research.* 2013; 52(1): 175–91.
12. Fromenty B. et al. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab.* 2004; 30: 121–38.
13. Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014; 1: 35–46.
14. Baffy G. Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention. *J Clin Transl Hepatol.* 2013; 1: 131–7.
15. Zoller H., Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism.* 2016; 65: 1151–60.
4. Uspenskiy YU.P. Metabolicheskiy sindrom i nealkogol'nyy steatogepatit: prichinno sledstvennyy kontinuum. [Metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: a causal continuum]. *Consilium medicum.* 2009; 1: 41–6. (in Russian).
5. Shul'pekova YU.O. Patogeneticheskoye znachenie lipidov pri NAZHBP. *RZHGG.* [Pathogenetic significance of lipids in NAFLD]. 2012; 1: 45–56. (in Russian).
6. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem. Funct.* 2009; 27: 407–16.
7. Kusminski C.M. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis.* 2009; 14: 1484–95.
8. Pagano C., Soardo G., Pilon C. et al. Increased serum resistin in NAFLD is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1081–6.
9. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr. Regul.* 2010; 44(1): 25–36.
10. Tilg H. Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16(17): 1893–5.
11. Musso G., Gambino R., Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Progress in lipid research.* 2013; 52(1): 175–91.
12. Fromenty B. et al. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab.* 2004; 30: 121–38.
13. Cherkashina Ye.A., Petrenko L.V., Yevstigneyeva A.YU. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: patogenezi, diagnostika, lecheniye. [Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, treatment]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2014; 1: 35–46. (in Russian).
14. Baffy G. Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention. *J Clin Transl Hepatol.* 2013; 1: 131–7.
15. Zoller H., Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism.* 2016; 65: 1151–60.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov CH.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossijskoj gastroenterologicheskoy asociacii. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association]. *RZHGGK.* 2016; 2: 24–42. (in Russian).
2. Dorman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2010; 103: 71–83.
3. Drapkina O.M., Smirin V.I., Ivashkin V.T. Patogenezi, lecheniye i epidemiologiya NAZHBP — chto novogo? [Pathogenesis, treatment and epidemiology of NAFLD — what's new?] *Epidemiologiya NAZHBP v Rossii. RMZH. Bolezni organov pishchevareniya.* 2011; 19: 1717–21. (in Russian).
4. Uspenskiy YU.P. Metabolicheskiy sindrom i nealkogol'nyy steatogepatit: prichinno sledstvennyy kontinuum. [Metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: a causal continuum]. *Consilium medicum.* 2009; 1: 41–6. (in Russian).
5. Shul'pekova YU.O. Patogeneticheskoye znachenie lipidov pri NAZHBP. *RZHGG.* [Pathogenetic significance of lipids in NAFLD]. 2012; 1: 45–56. (in Russian).
6. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem. Funct.* 2009; 27: 407–16.
7. Kusminski C.M. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis.* 2009; 14: 1484–95.
8. Pagano C., Soardo G., Pilon C. et al. Increased serum resistin in NAFLD is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1081–6.
9. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr. Regul.* 2010; 44(1): 25–36.
10. Tilg H. Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16(17): 1893–5.
11. Musso G., Gambino R., Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Progress in lipid research.* 2013; 52(1): 175–91.
12. Fromenty B. et al. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab.* 2004; 30: 121–38.
13. Cherkashina Ye.A., Petrenko L.V., Yevstigneyeva A.YU. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: patogenezi, diagnostika, lecheniye. [Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, treatment]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2014; 1: 35–46. (in Russian).
14. Baffy G. Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention. *J Clin Transl Hepatol.* 2013; 1: 131–7.
15. Zoller H., Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism.* 2016; 65: 1151–60.

