



О.Я. Бабак

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой  
АМН Украины», Харьков

## Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени

### Ключевые слова

Неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатоз, причины развития, метаболические последствия.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) еще 15 лет тому назад считалась редким заболеванием. В настоящее время не только в развитых, но и развивающихся странах количество диагностируемых случаев НАЖБП достигло высоких показателей, что обусловило выделение НАЖБП из группы хронических заболеваний печени не только вследствие клинического, но и вследствие научного интереса.

В общей популяции западных стран распространенность НАЖБП оценивают как 20–30 %, из них 2–3 % случаев имеют прогрессирующее течение заболевания печени с трансформацией в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному [1]. Распространенность НАЖБП выше среди мужчин и увеличивается с возрастом, что обусловлено социально-экономическими различиями и образом жизни. Диагностику НАЖБП в рамках популяционных исследований обычно осуществляют с использованием ультразвукографии, что может занижать показатели распространенности, поскольку позволяет выявлять стеатоз печени при распространении его на 20–30 % паренхимы, что подтверждается пункционной биопсией. По результатам Dallas Heart Study, 30 % населения США и 25 % – Италии страдают НАЖБП [17]. В этих исследованиях 79 и 55 % пациентов соответственно имели нормальные показатели аминотрансфераз, что свидетельствует о том, что использования печеночных ферментов в качестве суррогатных маркеров для оценки распространенности НАЖБП явно недостаточно. Недавно было сообщено о том, что среди 3000 госпита-

лизированных больных в Румынии распространенность НАЖБП составила 20 % [5].

Наиболее значимыми факторами риска являются мужской пол, ожирение, увеличение окружности талии, метаболический синдром, инсулинорезистентность (ИР) и сахарный диабет (СД) 2 типа. У взрослых пациентов, страдающих ожирением, распространенность НАЖБП может достигать 80–90 %. Этот показатель выше у пациентов с СД 2 типа (30–50 %), а при гиперлипидемии достигает 92 % [18].

Несмотря на тот факт, что у большинства пациентов ранняя стадия НАЖБП не прогрессирует в НАСГ, в западных странах заболеваемость этой патологией продолжает расти, что связывают с образом жизни и факторами риска окружающей среды.

Особую тревогу вызывает то, что НАЖБП стала одной из наиболее часто встречающейся патологии печени у детей и подростков вследствие увеличения в этой возрастной группе частоты ожирения и сахарного диабета. Распространенность НАЖБП у детей составляет от 3 до 10 %, увеличиваясь до 38–53 % при наличии ожирения. За прошедшие десять лет этот показатель вырос с 2,6 до 5 %, причем соотношение мальчиков и девочек достигло 2:1 [12, 21]. Вследствие этого мультидисциплинарный подход к изучению причин и патофизиологии «жирной» печени, понимание метаболических последствий произошедших изменений будут способствовать разработке терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение и обратное развитие накопления жира в печени и осложнений заболевания.

## Что необходимо для диагностики НАЖБП?

*Визуализирующие методики  
и гистологическое исследование*

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) для постановки диагноза НАЖБП необходимо, чтобы часть жира в печени составляла как минимум 5–10 % ее суммарного веса. В клинической практике с этой целью используют определение процента «нагруженных» жиром гепатоцитов при анализе биоптата печени с помощью световой микроскопии [40]. Считается, что наиболее точным неинвазивным методом для измерения количества жира в печени является метод протонной магнитно-резонансной спектроскопии (П-МРС), диагностический предел которого соответствует 5,56 % (уровень триглицеридов в печени — 55,6 мг/г). Помимо этого, также может быть использована компьютерная томография (КТ) печени, при помощи которой удастся сканировать участки паренхимы низкой плотности вследствие жировой инфильтрации. Наиболее широко используемый метод — ультрасонография позволяет выявлять стеатоз средней и тяжелой степени с достаточным уровнем чувствительности и специфичности, если количество жира при биопсии печени достигает не менее 33 %. При гистологическом исследовании биоптатов печени у пациентов с НАЖБП характерным является макровезикулярное и микровезикулярное накопление жира в гепатоцитах [29, 30]. При этом более тяжелые состояния, включающие инфильтрацию мононуклеарными клетками и некроз гепатоцитов, являются типичными для стеатоза с воспалением — НАСГ. В ряде случаев НАСГ может прогрессировать до фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что НАЖБП и НАСГ представляют собой тяжелые стадии стеатоза печени, ассоциированные с метаболическими расстройствами. Однако данные большинства исследований с использованием очень точных визуализирующих техник, таких как П-МРС, которые позволяют выявить накопление жира в печени на ранних стадиях стеатоза, свидетельствуют о том, что уже стеатоз средней степени ассоциирован с множественными метаболическими проявлениями. Это позволило ряду авторов выделить так называемый синдром жирной печени низкой степени.

### *Лабораторные и клинические данные*

У 70 % пациентов с НАЖБП отсутствуют отклонения в лабораторных анализах [5]. Повышение сывороточного уровня печеночной ала-

минаминотрансферазы и в меньшей степени аспаратаминотрансферазы обычно коррелирует с количеством жира в печени независимо от ожирения [1]. Уровни щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтрансферазы также ассоциированы с накоплением жира в печени независимо от ожирения [4]. Однако они не являются более информативными для диагностики стеатоза или НАСГ, чем аминотрансферазы. В целом, повышение уровня ферментов печени может быть использовано только в качестве рутинной диагностики «жирной печени».

Как правило, у большинства пациентов клиническая картина отсутствует. В случае ее наличия, клинические симптомы неспецифичны и не коррелируют с тяжестью заболевания. Наиболее часто встречаются слабость и общее недомогание, а также боль в правом верхнем квадранте живота или чувство насыщения. При физикальном обследовании может быть выявлена гепатомегалия. Изменения, выявляемые при объективном исследовании, связаны с избыточной массой тела или ожирением, а также с другими проявлениями метаболического синдрома. Acanthosis nigricans, ранее считавшийся патогномичным признаком только тяжелой инсулинорезистентности, относится к одному из часто выявляемых клинических признаков НАЖБП, который чаще встречается в детском возрасте [17]. При развитии цирроза печени в исходе НАЖБП преобладают симптомы и признаки декомпенсированной болезни печени независимо от причины заболевания.

В целом установить диагноз НАЖБП можно путем тщательного анализа анамнеза и физикальных данных, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. В процессе обследования необходимо исключить также другие причины нарушения функции печени. КТ, П-МРС и ультрасонография могут быть использованы для неинвазивной диагностики НАЖБП. В случае, если дополнительные данные свидетельствуют в пользу НАСГ или фиброза (возраст более 45 лет, АЛТ/АСТ > 1, наличие висцерального ожирения, гипертриглицеридемия), для установления тяжести и прогноза течения заболевания, а также для мониторинга эффективности лечения может быть использована биопсия печени [48].

### **Каковы причины НАЖБП?**

*Состав жиров в организме,  
доставка липидов к печени и адипокины*

Считается, что в первую очередь развитие стеатоза печени зависит от поведенческих факторов. Важную роль играет не только прием высококалорийной пищи, но и состав употребляемых про-

дуктов. Кроме того, исследования показали, что независимо от диеты малоподвижный образ жизни со сниженной физической активностью способствует формированию жировой инфильтрации печени [35]. Считается, что эти факторы риска могут быть успешно устранены путем модификации образа жизни, однако существуют и другие причины, способствующие НАЖБП и требующие соответствующего вмешательства. Среди них наибольшее значение имеет непропорциональное жирораспределение в организме — чрезмерное развитие висцеральной жировой ткани (ВЖТ), которая вырабатывает большое количество гуморальных факторов, регулирующих отложение жира в печени. Нарушение регуляции липогенеза или недостаточность липидного окисления в печени, в основе которых лежит генетическая предрасположенность, на сегодняшний день считаются ведущими патофизиологическими механизмами стеатоза печени [14].

Показано, что уровень жира в печени, измеряемый методом П-МРС, находится в прямой тесной корреляционной связи с такими показателями общего количества жировой ткани, как индекс массы тела (ИМТ) и процент жира в организме. Особенно выражена взаимосвязь между уровнем печеночного жира и окружностью талии (ОТ). Большинство исследований установлено, что корреляция между ними является более сильной, чем между количеством печеночного жира и ИМТ, и остается статистически значимой даже после коррекции ИМТ [15]. Еще более выраженной является связь между уровнем жира в печени и массой ВЖТ, измеряемой с помощью КТ либо МРС [16, 35].

При проведении мультивариантного анализа с учетом пола, возраста, коэффициента ОТ/ОБ и массы ВЖТ в качестве независимых переменных величин установлено, что только масса ВЖТ значимо коррелировала с количеством печеночного жира [19]. Согласно результатам как одно-, так и мультивариантного анализов, соответствующие коэффициенты корреляции составляли 0,54–0,65, свидетельствуя о том, что около 30–40 % содержания жира в печени связано с изменениями массы ВЖТ [8]. Влияние отложения жировой ткани другой локализации, например, абдоминальной либо жировой ткани конечностей, требует дальнейшего изучения.

В основе механизма, возможно, объясняющего соотношение общего и висцерального ожирения с количеством жира в печени, лежит воспаление гипертрофированной жировой ткани. В случае увеличения в объеме жировой ткани она инфильтрируется макрофагами и провоспалительными цитокинами, вследствие чего развивается

ИР [9]. Нарушение супрессии липолиза приводит к повышению высвобождения из жировой ткани свободных жирных кислот (СЖК). В этом аспекте роль ВЖТ особенно важна вследствие ее метаболической активности [17]. Повышенный липолиз в ВЖТ приводит к повышению поступления СЖК непосредственно в воротную вену и печень. Этот процесс получил название «портальная гипотеза» [1, 4, 13]. СЖК захватываются гепатоцитами и связываются коэнзимом А (КоА). Ацил-КоА, активная форма жирных кислот, в дальнейшем может участвовать не только в формировании триглицеридов в печени, но и взаимодействовать с сигнальными путями инсулина [32], индуцировать внутриклеточное воспаление, стимулируя нуклеарный фактор В (NF-В). Ранее считалось, что воспаление печени способствует стеатозу, однако эта концепция не подтвердилась дальнейшими исследованиями [23]. У мышей, селективно экспрессирующих активный ингибитор В-киназы, который стимулирует ядерную транслокацию и экспрессию NF-В, количество жира в печени не только не возросло, но и уменьшалось [13].

В основе современной патофизиологической концепции жировой инфильтрации печени лежит стимуляция липогенеза через два протеина — фактора транскрипции, один из которых стимулирует экспрессию генов, участвующих в липогенезе и синтезе триглицеридов — ChREBP (Carbohydrate Response Element-Binding Protein) и связывает ответный элемент карбогидрата; другой — регулирует экспрессию генов, участвующих в синтезе жирных кислот в печени — SREBP-1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c) и связывает регуляторный элемент стерола [3]. Гипергликемия и гиперинсулинемия, которые усиливают липогенез через ChREBP и SREBP-1c, приводят к увеличению печеночного пула FАСоА (Ацил-КоА, активная форма жирных кислот). Этот пул также пополняется за счет чрезмерного поступления СЖК с пищей либо липолиза в жировой ткани. FАСоАs трансформируются в триглицериды (ТГ), которые остаются в печени либо секретируются в форме липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Последние регулируются с помощью нескольких факторов, в частности, двумя ферментами — стеарил-СоА-десатуразой (SCD) и ацил-СоА-DAT2, а также МТР (Microsomal transfer protein) — микросомальным белком-переносчиком ТГ и аполипопротеином В. FАСоАs могут окисляться в печени при участии факторов транскрипции PPAR $\alpha$  и PPAR $\delta$ , а также АМПК (AMP-activated protein kinase, АМФ-активируемая протеинкиназа). Адипокин адипонектин стимулирует жи-

ровое окисление путем активации АМПК и индукции PPAR $\alpha$  (Peroxisome proliferative activated receptor) — рецептора активации пролиферации пероксидом. АМПК также участвует в подавлении липогенеза. Кроме того, желчные кислоты активируют FXR (farnesoid X receptor), который, в свою очередь, ингибирует SREBP-1c. Роль инсулинопередачи в механизме развития жировой инфильтрации печени продолжает оставаться недостаточно изученной [3, 6, 12, 14, 43].

Предметом дискуссий продолжает оставаться вопрос, является ли гиперинсулинемия лишь следствием ИР скелетных мышц и гипергликемии, которые приводят к гиперсекреции  $\beta$ -клеток, или она, возможно, участвует в патогенезе накопления жира в печени?

Инсулин является мощным активатором SREBP-1c, фактором транскрипции, регулирующим экспрессию ферментов, участвующих в синтезе жирных кислот в печени. В одном из исследований с участием пациентов с СД 2 типа получены данные о том, что гиперинсулинемия у людей самостоятельно не приводит к накоплению жира в печени. В этой работе показано, что инсулинотерапия в течение 7 мес сопровождается системной гиперинсулинемией и снижает содержание жира в печени [23].

Также представляет интерес исследование по сравнению эффектов диеты с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов и диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов на липогенез *de novo* в печени пациентов трех групп: с нормальной массой тела, с ожирением без ИР, с ожирением и ИР. Результаты исследования выявили сильное влияние потребления углеводов на липогенез [26, 37].

Следует отметить, что, помимо жирораспределения и его накопления, существенное значение имеет жировая ткань как эндокринный орган. Жировая ткань при ожирении, вовлеченная в воспаление, секретирует большое количество провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , интерлейкины (IL), в частности IL-6, которые подавляют выработку инсулин-сенситизирующего адипокина адипонектина. Нарушение баланса в секреции этих адипоцитокинов является другой связью между ожирением и жировой болезнью печени. Несмотря на то, что уровни TNF- $\alpha$  и IL-6 повышены при ожирении, они являются низкими по сравнению с такими в ткани [23, 41].

Показано, что TNF- $\alpha$  обладает паракринными эффектами в отношении повышения ИР в жировой ткани [3]. Напротив, циркулирующий адипонектин тесно коррелирует с содержанием жира в печени и печеночной ИР. Получены данные о том, что генетическая вариабельность в гене рецептора

адипонектина влияет на накопление жира в печени, что подтверждает важную роль адипонектина в патофизиологии жировой печени у людей [1, 4].

Механизмы действия адипонектина включают повышение окисления липидов в печени и скелетной мускулатуре посредством активации АМПК и индукции PPAR. Адипонектин снижает активность ферментов, участвующих в синтезе жирных кислот, таких как ацетил-КоА карбоксилаза [31].

Другим важным регулятором количества жира в печени считается лептин, хотя механизмы протективного эффекта этого адипоцитокина до конца не понятны. Исключая гипоталамические эффекты лептина на регуляцию поглощения пищи, предполагается, что он обладает прямым противостеатогенным эффектом за счет стимуляции окисления липидов и ингибирования липогенеза в тканях [5]. Эта гипотеза подтверждена результатами исследований по назначению рекомбинантного аденовирусного рецептора, содержащего нормальный рецептор лептина, крысам линии Zucker с ожирением и с сахарным диабетом. На фоне терапии было получено снижение концентрации ТГ в печени благодаря эффектам эндогенной лептинемии. При этом авторы исследования не исключают эффекты данного лечения на другие ткани [8, 12].

Таким образом, два вышеописанных механизма, свидетельствующие об особенностях распределения жира и жировой ткани, играют на сегодняшний день ведущую роль в патогенезе стеатоза печени.

#### *Пищевые факторы*

Исследования влияния пищевых факторов на развитие «жирной печени» показали, что поступающие с пищей ЖК модулируют деятельность SREBP и SREBP-1c с увеличением уровня насыщенных и ненасыщенных СЖК и снижением — моно- и полиненасыщенных СЖК. Как правило, индивидуумы с «жирной» печенью получают большое количество калорий за счет насыщенных жиров и холестерина по сравнению со здоровыми и минимальное количество полиненасыщенных ЖК, волокон и антиокислительных витаминов, таких как витамины С и Е [47]. Получены данные о том, что ограничение употребляемых калорий у пациентов с тяжелым ожирением с целью снижения массы тела способствует нормализации содержания печеночных ферментов и уменьшает выраженность стеатоза печени. Кроме того, низкокалорийная диета способствует улучшению гистологических изменений в печени у пациентов с ожирением. Соблюдение низкоуглеводной диеты (< 20 г/сут) в течение 6 мес

сопровождалось большей потерей массы тела, лучшим липидным профилем и уменьшением выраженности стеатоза печени и воспаления по результатам биопсии [24].

#### *Физическая активность и митохондриальная функция*

Изучение влияния интенсивности физической нагрузки показало, что этот показатель не может рассматриваться в качестве независимой детерминанты накопления жира в печени [28]. С другой стороны, в двух перекрестных исследованиях продемонстрировано снижение содержания жира в печени под воздействием аэробных нагрузок в течение всего периода изменения стиля жизни [7, 26].

Объяснить механизм взаимосвязи между физической активностью и содержанием жира в печени позволяют факторы, регулирующие окисление липидов в печени. Физическая активность ассоциирована с увеличением количества митохондрий скелетной мускулатуры волокон I типа. Митохондрии играют важную роль в метаболизме гепатоцита, представляя «плацдарм» для окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования. Учитывая тот факт, что гепатоциты богаты митохондриями, которые занимают около 18 % печеночной клетки, имеются все основания предположить, что митохондриальная функция является главным регулятором содержания жира в печени [9, 44].

#### *Генетическая предрасположенность*

До сих пор отсутствует исчерпывающая информация относительно генетической детерминации накопления жира как в организме в целом, так и в печени человека.

Считается, что полиморфизм генов, существующий у пациентов с НАЖБП, ассоциирован с большим количеством субстанций, участвующих в метаболизме жиров и углеводов в печени. По данным Gresol и соавт., существует более 1060 генов, преимущественно ассоциированных с содержанием жира в печени, среди которых 419 прямо пропорционально коррелируют со стеатозом. Наибольшую редикторную ценность имеют ген печеночной липазы, ген, кодирующий микросомальный белок-переносчик ТГ (МТР), ген адипонектина и его рецепторов.

Изучение полиморфизма гена печеночной липазы продемонстрировало наличие ассоциации генотипа -514С > Т и повышенного содержания жира в печени с пониженной чувствительностью к инсулину. Такая закономерность наблюдалась лишь при наличии генотипа Pro/Pro рецептора PPAR [30, 36].

Подтверждением предикторной ценности генотипа TG МТР являются результаты популяционных исследований Martijn С. и соавт., которые показали высокую (до 40 %) встречаемость НАЖБП у родственников первой линии [3, 12].

Анализ гаплотипа гена адипонектина продемонстрировал четкую ассоциацию с развитием СД 2 типа у лиц с ожирением. Данные о его влиянии на развитие НАЖБП являются противоречивыми. Однако показано, что варианты в генах, которые кодируются ADIPOR1, связаны не только с ИР, но и с содержанием жира в печени [1, 4]. Подобную точку зрения разделяют и другие исследователи, которые изучали полиморфизм гена ADIPOR1 у пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом [20, 27].

Из полиморфизма других генов, вовлеченных в окисление липидов, недавно изучена нуклеотидная последовательность (SNPs) в гене, который кодирует изофермент печени карнитинпальмитоилтрансферазу. Этот фермент регулирует транспорт длинноцепочечных ЖК в митохондриях. Однако пока не найдена связь SNPs с содержанием жира в печени или с СД 2 типа [14].

К сожалению исследования по выявлению генетических дефектов при НАЖБП немногочисленны. Когда будет проведено больше генетических исследований, возможно, будут выявлены новые гены, участвующие в развитии НАЖБП.

#### **Каковы метаболические последствия накопления жира в печени?**

##### *Дислипидемия*

Достоверно известно, что жировая инфильтрация печени связана с ИР, атеросклерозом и метаболическим синдромом. Более того, стеатоз печени является предиктором сердечно-сосудистых событий [13]. Предполагается, что проатерогенный сывороточный липидный профиль, который обычно наблюдается у лиц со стеатозом (низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), высокий уровень ТГ и аполипопротеина В-100, мелкие плотные частицы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)), частично отвечает за эту корреляционную связь [1, 3]. Усиленный синтез ТГ в печени и ЛПОНП, которые, в свою очередь, снижают уровень ХС ЛПВП и увеличивают — ЛПНП, считаются причинными факторами этого типа дислипидемии. Также может иметь место снижение активности липаз. Несмотря на то, что ИР является одним из основных механизмов развития дислипидемии [32], некоторые исследования показывают, что аккумуляция жира в печени может быть независимым фактором дислипидемии.

По данным Toledo и соавт. (2006), инсулин в плазме крови выше у лиц со стеатозом, чем у контрольной группы, однако, уровень инсулина значительно слабее коррелировал с уровнем ТГ по сравнению с корреляцией между содержанием ТГ и выраженностью стеатоза [39]. Поскольку в этом исследовании печеночная ИР не измерялась, вопрос о том, влияет ли ИР на связь между уровнями ТГ и жира в печени, остается невыясненным. Что касается ЛПВП, то установлено, что не только количественные, но и качественные структурные изменения влияют на антиатерогенные свойства [33]. Циркулирующий ЛПВП<sub>2</sub> в наибольшей степени обладает антиатеросклеротическим эффектом [34]. Недавними исследованиями установлено, что стеатоз в большей степени коррелирует с уровнем циркулирующего ЛПВП<sub>2</sub> и с коэффициентом ЛПВП<sub>2</sub>/ЛПВП<sub>3</sub>, чем с общими показателями ЛПВП [32]. Более того, корреляционная связь между уровнем жира в печени и ЛПВП<sub>2</sub>, и коэффициентом ЛПВП<sub>2</sub>/ЛПВП<sub>3</sub> остается статистически значимой даже после коррекции общей ИР организма и уровня адипонектина, влияющего как на дислипидемию, так и на накопление жира в печени [16]. Вместе с данными Toledo и соавт. эти результаты свидетельствуют о возможном наличии прямой патогенетической связи между стеатозом печени и дислипидемией, а также атеросклерозом.

### *Воспаление*

Кроме выполнения метаболических функций, печень участвует в иммунном ответе. Гепатоциты составляют примерно 2/3 общего количества клеток печени, другие клеточные элементы представлены билиарными эпителиальными клетками, синусоидальными эндотелиальными клетками, клетками Купфера, звездчатыми клетками, дендритными клетками и лимфоцитами. Клетки Купфера и лимфоциты являются основными клетками, вовлеченными в печеночный иммунный ответ. Клетки Купфера вырабатывают цитокины, которые играют ключевую роль в клеточной дифференциации и пролиферации. Этот процесс модулируется рецептором желчных кислот, связанным с мембраной — TGR5/mBAR (membrane-bound bile acid receptor). Полученные из клеток Купфера IL-12 и IL-18 регулируют дифференциацию натуральных киллеров (НК) и способствуют локальному накоплению их цитотоксических субпопуляций [37].

Другие цитокины, такие как IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и лейкотриены, способствуют инфильтрации и противомикробной активности нейтрофилов. Поскольку НК Т-клетки способны выделять ин-

терферон (ИФН- $\gamma$ ) и IL-4, считается, что они опосредуют локальный и системный адаптивный иммунный ответ провоспалительным путем I (ИФН- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) или противовоспалительным путем II (IL-4, IL-10, IL-13) [40]. Предполагается, что повышение продукции TNF- $\alpha$  играет особую роль в патогенезе ИР печени [1, 3].

Вовлечение печени в иммунные реакции, воспаление является важным аспектом патофизиологии НАСГ.

Имеются сообщения о том, что воспаление печени индуцируется ее стеатозом. Shoelson и Hotamisligil высказали предположение о том, что стеатоз печени может индуцировать подострый воспалительный ответ в печени, подобный воспалению жировой ткани после накопления липидов в адипоцитах. За этот процесс ответственен эндоплазматический ретикулум (ЭР) и оксидативный стресс [23]. ЭР является тем субстратом, который ответственен за процессинг и сворачивание вновь синтезируемых белков. Гипоксия, токсины, инфекции и другие факторы негативно влияют на ЭР, что сопровождается накоплением несвернутых и неправильно свернутых белков [3, 4].

ЭР-стресс в печени и жировой ткани был смоделирован у мышей с генетически детерминированной и индуцированной диетой формами ожирения. Оказалось, что этот процесс приводит к нарушению сигнальных путей инсулина. Более того, ЭР-стресс был связан с активацией множества стрессовых ответов и со специфической активацией CREBP и других факторов транскрипции, что может играть важную роль в печеночном острофазовом ответе, таком как индукция транскрипции генов сывороточного амилоидного компонента Р и С-реактивного белка [9, 20, 38].

Показано, что ЭР вовлечен в формирование реактивных форм кислорода (РФК) и как следствие — оксидативного стресса [4]. Более того, РФК формируются в митохондриях путем нарушения функционирования митохондриальной дыхательной цепи. Повышение концентрации ЖК в цитозоле приводит к повышению их окисления и как следствие — к формированию РФК [3, 4]. У пациентов с НАСГ повышение уровня побочных продуктов перекисного окисления липидов обнаруживают в случае повышенного оксидативного стресса [1]. Таким образом, в условиях оксидативного стресса формируются взаимосвязи между оксидативным стрессом и ИР.

### *Инсулинорезистентность*

НАЖБП и ожирение ассоциированы с ИР — состоянием, которое играет доминирующую роль в патофизиологии СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Исследования на животных выявили, что накопление жира в печени ингибирует сигнальные пути инсулина в гепатоцитах. В частности, ИП может обуславливать нарушение инсулинстимулированной тирозин-фосфорилиции субстрата инсулинового рецептора (IRS)-1 и IRS-2, что приводит к усилению глюконеогенеза [11]. Показано, что у людей существует взаимосвязь между накоплением жира в печени и общей ИП [1]. <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/full/29/7/939#F3>. Более важным является тот факт, что количество жира в печени коррелирует с ИП независимо от количества висцерального ожирения — главного регулятора как количества жира в печени, так и ИП [22, 26].

ИП может быть индуцирована *in vivo* сверхэкспрессией супрессора сигналов цитокинов (SOCS)-1 или SOCS-3 в печени [20]. Белки SOCS ослабляют сигнал инсулина путем связывания рецептора инсулина и уменьшения его способности фосфорилировать белки IRS [3, 4]. Чрезмерная экспрессия белков SOCS в печени ассоциирована с увеличением SREBP-1c и с выраженностью стеатоза печени. Наоборот, супрессия SOCS-1 или SOCS-3 или их обоих в печени отчасти восстанавливает нарушенную чувствительность к инсулину и улучшает гиперинсулинемию у *db/db* мышей с СД.

Исследования показали, что супрессия белков SOCS, особенно SOCS-3, значительно уменьшает стеатоз печени. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что НАЖБП может также развиваться при нарушении сигнальных путей инсулина и/или в случае прямых эффектов белков SOCS на SREBP-1c в печени [18]. Следовательно, НАЖБП может развиваться независимо от ИП скелетной мускулатуры и жировой ткани. При этом ряд исследований показали, что НАЖБП может играть роль в патофизиологии ИП скелетной мускулатуры. У пациентов с СД 2 типа агонист PPAR $\gamma$  — розиглитазон, также как и метформин, повышал чувствительность к инсулину посредством активации АМПК [2]. Однако снижение процента жира в печени и повышение чувствительности к инсулину наблюдали лишь у пациентов, получавших тиазолидиндионы [2]. Поскольку скелетные мышцы не являются главной мишенью действия PPAR $\gamma$ , это свидетельствует о том, что повышение чувствительности к инсулину скелетной мускулатуры в группе принимавших тиазолидиндионы может быть опосредовано снижением процента жира в печени.

Последние годы внимание исследователей привлечено к веществу белковой природы — фетуину-А, который преимущественно экспрессируется в печени, в меньшей степени — в плаценте

и языке. Поскольку плацентарная экспрессия наблюдается только при беременности, а язык не является органом с эндокринной активностью, то печень — это единственный орган, регулирующий уровень фетуина-А. У мышей с дефицитом гена, кодирующего фетуин-А, улучшались сигнальные пути инсулина, что говорит о важной роли фетуина-А в регуляции чувствительности к инсулину у животных. Последовательность нуклеотидов в гене фетуина-А (AHSG) ассоциирована с СД 2 типа [25]. Однако роль этого белка в естественном течении СД 2 типа долгое время была неизвестна. Учитывая, что уровень фетуина-А при таких тяжелых заболеваниях печени, как цирроз, острый вирусный гепатит и рак, снижены, его диагностическое значение не ассоциировалось с нарушением функции печени. Однако согласно результатам последних исследований, уровень фетуина-А повышается при НАЖБП и ИП, более того, плазменная концентрация фетуина-А ассоциирована с метаболическим синдромом и позитивно коррелирует с уровнем С-реактивного белка [3, 25]. Имеются доказательства того, что фетуин-А способствует продукции адипонектина [44, 45]. Следовательно, фетуин-А является одним из факторов, посредством которых НАЖБП влияет на другие ткани. Такие факторы получили название «гепатокины».

Еще одним белком, который преимущественно продуцируется в печени, является FGF21. Он оказывает положительное влияние на метаболизм липидов, чувствительность к инсулину и функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [10]. В моделях на животных указанные метаболические эффекты FGF21 не сопровождалось изменениями в массе тела. Показано, что FGF21 участвует в регуляции стеатоза печени. Экспрессия FGF21 в печени в период воздержания от пищи индуцируется PPAR $\alpha$  [10].

В печени и жировой ткани синтезируется и секретируется в кровь другой заслуживающий внимания белок — ретинолсвязывающий белок-4 (RBP-4) [49]. У мышей без транспортера глюкозы-4, специфического для жировой ткани, было обнаружено, что RBP-4 обладает выраженным метаболическим эффектом, что проявлялось ИП в скелетной мускулатуре, печени и жировой ткани [1, 15]. У этих животных экспрессия RBP-4 в жировой ткани и уровень RBP-4 в сыворотке крови были повышены. Повышение концентрации RBP-4 в сыворотке путем трансгенной чрезмерной экспрессии или путем введения очищенного белка RBP-4 мышам вызывало ИП [4, 5]. Между изменением концентрации циркулирующих RBP-4 и чувствительностью к инсулину существует сильная связь, что было показано в

длительных исследованиях [4, 20]. Последние данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень РВР-4 при состояниях, сопровождающихся ИР, является результатом увеличения его продукции из увеличенного количества висцерального жира и «жирной» печени [3].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что «жирная» печень продуцирует гуморальные факторы, влияющие на сигнальные пути инсулина, и обосновывают целесообразность проведения дальнейших исследований с целью идентификации новых гепатокинов.

Несмотря на то, что значение жировой ткани и, особенно, висцерального жира в патофизиологии таких заболеваний как СД 2 типа, метаболический синдром и атеросклероз было тщательно изучено, роль НАЖБП в естественном течении этих болезней долгое время была недооценена. С увеличением количества экспериментальных моделей появились доказательства того, что стеатоз печени вовлекается в механизмы, регулирующие углевод-

ный и липидный обмен. Это побудило к поиску новых «точек приложения» относительно предотвращения накопления жира в печени. Изучение различных аспектов «жирной» печени выявило ее связь не только с тяжелыми, но и с умеренными метаболическими нарушениями. Сегодня имеются доказательства того, что подобно жировой ткани печень в условиях перегрузки липидами выполняет важную секреторную функцию, аналогичную такой адипоцитокинов и гепатокинов, что может стать предметом будущих исследований.

В клиническом аспекте крайне важным является предотвращение накопления жира в печени, также как и ИР, которые формируются в условиях малоподвижного образа жизни, переедания и непропорционального жирораспределения. В тех случаях, когда изменение образа жизни малоэффективно, рациональной стратегией является воздействие на липотоксичность, являющуюся главным посредником метаболических последствий «жирной» печени.

## Список литературы

- Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // *CMAJ*.— 2005.— Vol. 172.— P. 899—905.
- Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 355.— P. 2297—2307.
- Bellentani S., Dalle G.R., Suppini A., Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach // *Hepatology*.— 2008.— Vol. 47.— P. 746—754.
- Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors // *Gastroenterology*.— 2009.— Vol. 137.— P. 865—872.
- Kotronen A., Juurinen L., Hakkarainen A. et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects // *Diabetes Care*.— 2008.— Vol. 31.— P. 165—169.
- Kuipers F., Stroeve J.H., Caron S. et al. Bile acids, farnesoid X receptor, atherosclerosis and metabolic control // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2007.— Vol. 18.— P. 289—297.
- Larson-Meyer D.E., Heilbronn L.K., Redman L.M. et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, b-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects // *Diabetes Care*.— 2006.— Vol. 29.— P. 1337—1344.
- Le K.A., Faeh D., Stettler R. et al. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2006.— Vol. 4.— P. 1374—1379.
- Morino K., Petersen K.F., Shulman G.I. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction // *Diabetes*.— 2006.— Vol. 55 (suppl. 2).— S9—S15.
- Moyers J.S., Shiyanova T.L., Mehrbod F. et al. Molecular determinants of FGF-21 activity-synergy and cross-talk with PPAR signaling // *J. Cell. Physiol.*— 2007.— Vol. 210.— P. 1—6.
- Nathan B.M., Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*— 2008.— Vol. 15.— P. 21—29.
- Neuschwander-Tetri B.A. Fatty liver and the metabolic syndrome // *Curr Opin. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 23.— P. 193—198.
- Navab M., Anantharamaiah G.M., Reddy S.T. et al. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL—an evolving field // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 2.— P. 504—511.
- Parks E.J., Hellerstein M.K. Thematic review series: patient-oriented research. Recent advances in liver triacylglycerol and fatty acid metabolism using stable isotope labeling techniques // *J. Lipid. Res.* 2006.— Vol. 47.— P. 1651—1660.
- Perseghin G., Bonfanti R., Magni S. et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 291.— E697—E703.
- Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F. et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver // *Hepatology*.— 2008.— Vol. 47.— P. 51—58.
- Petersen K.F., Dufour S., Befroy D. et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes // *Diabetes*.— 2005.— N 54.— P. 603—608.
- Petersen K.F., Dufour S., Feng J. et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 2006.— Vol. 103.— P. 18273—18277.
- Rankinen T., Bouchard C. Invited commentary: physical activity, mortality and genetics // *Am. J. Epidemiol.*— 2007.— Vol. 166.— P. 260—262.
- Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*— 2006.— N 2.— P. 335—348.
- Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents // *Pediatrics*.— 2006.— Vol. 118.— P. 1388—1393.
- Shibata M., Kihara Y., Taguchi M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men // *Diabetes Care*.— 2007.— Vol. 30.— P. 2940—2944.
- Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance // *J. Clin. Invest.*— 2006.— N 116.— P. 1793—1801.
- Sreenivasa B.C., Alexander G., Kalyani B. et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 21.— P. 191—198.
- Stefan N., Hennige A.M., Staiger H. et al. 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance

- and fat accumulation in the liver in humans // *Diabetes Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 853—857.
26. Stefan N., Kantartzis K., Haring H.U. Cardiorespiratory fitness, adiposity, and mortality // *JAMA.*— 2008.— Vol. 299.— P. 1013—1014.
  27. Stefan N., Machicao F., Staiger H. et al. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat // *Diabetologia.*— 2005.— Vol. 48.— P. 2282—2291.
  28. Sui X., LaMonte M.J., Laditka J.N. et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults // *JAMA.*— 2007.— Vol. 298.— P. 2507—2516.
  29. Szczepaniak L.S., Nurenberg P., Leonard D. et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 288.— P. E462—E468.
  30. Stefan N., Thamer C., Staiger H. et al. Genetic variations in PPAR $\alpha$  and PARGC1A determine mitochondrial function and change in aerobic physical fitness and insulin sensitivity during lifestyle intervention // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2007.— Vol. 92.— P. 1827—1833.
  31. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens // *Diabet. Med.*— 2007.— Vol. 4.— P. 1—6.
  32. Targher G., Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease // *Atherosclerosis.*— 2007.— Vol. 191.— P. 235—240.
  33. Targher G., Bertolini L., Poli F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54.— P. 3541—3546.
  34. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care.*— 2006.— N 29.— P. 1325—1330.
  35. Thamer C., Machann J., Stefan N. et al. High visceral fat mass and high liver fat are associated with resistance to lifestyle intervention // *Obesity.*— 2007.— N 15.— P. 531—538.
  36. Thamer C., Machann J., Stefan N. et al. Variations in PPAR $\alpha$  determine the change in body composition during lifestyle intervention: a whole-body magnetic resonance study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 93.— P. 1497—1500.
  37. Tilg H., Hotamisligil G.S. Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance // *Gastroenterology.*— 2006.— Vol. 131.— P. 934—945.
  38. Tilg H., Kaser A. Treatment strategies in nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— Vol. 2.— P. 148—155.
  39. Toledo F.G., Watkins S., Kelley D.E. Changes induced by physical activity and weight loss in the morphology of intermyofibrillar mitochondria in obese men and women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 91.— P. 3224—3227.
  40. Tolman K.G., Fonseca V., Dalpiaz A., Tan M.H. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease // *Diabetes Care.*— 2007.— N 30.— P. 734—743.
  41. Trujillo M.E., Scherer P.E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease // *Endocr. Rev.*— 2006.— N 27.— P. 762—778.
  42. Utzschneider K.M., Kahn S.E. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 91, N 12.— P. 4753—4761.
  43. Watanabe M., Houten S.M., Matakis C. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation // *Nature.*— 2006.— Vol. 439.— P. 484—489.
  44. Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14.— P. 193—199.
  45. Weiss R., Taksali S.E., Caprio S. Development of type 2 diabetes in children and adolescents // *Curr. Diab. Rep.*— 2006.— Vol. 6.— P. 182—187.
  46. Westerbacka J., Kolak M., Kiviluoto T. et al. Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, monocyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects // *Diabetes.*— 2007.— Vol. 56.— P. 2759—2765.
  47. Westerbacka J., Lammi K., Hakkinen A.M. et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 90.— P. 2804—2809.
  48. Wieckowska A., McCullough A.J., Feldstein A.E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 46.— P. 582—589.
  49. Zhang Y., Lee F.Y. et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci.*— 2006.— Vol. 103.— P. 1006—1011.

О.Я. Бабак

## Причини і метаболічні наслідки неалкогольної жирової хвороби печінки

Останніми роками виявлено, що «жирна печінка» є додатковим і незалежним чинником цукрового діабету 2 типу і серцево-судинних захворювань. Проте патофізіологію накопичення надмірної кількості жирів у печінці і взаємодію «жирної печінки» з іншими тканинами, які беруть участь у метаболізмі, повністю не з'ясовано. Обговорено патогенетичні механізми накопичення жирів у печінці, роль локалізації жиру, харчування, фізичної активності та генетичної схильності, ефекти «жирної печінки» на метаболізм глюкози та ліпідів, особливо через виникнення субклінічного запалення та секрецію гуморальних чинників.

О.Я. Babak

## Causes and metabolic consequences of nonalcoholic fatty liver disease

Recent investigations showed that fatty liver is the additional and independent factor of the type 2 diabetes mellitus. However, the pathophysiology of fat accumulation in the liver and the interaction of fatty liver with other tissues involved in metabolism in humans are not fully understood. The article presents discussion of the mechanisms involved in the pathogenesis of hepatic fat accumulation, particularly the roles of body fat distribution, nutrition, exercise, genetics, and gene-environment interaction. Furthermore, the effects of fatty liver on glucose and lipid metabolism, specifically via induction of subclinical inflammation and secretion of humoral factors, are highlighted.

### Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України» 61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а. Тел. (57) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 25 серпня 2010 р.