

ОТ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ К МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Виктор Игоревич НЕМЦОВ

**профессор кафедры
госпитальной терапии ПСПб ГМУ**

СПб-2021

ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ — ИСТОРИЯ

- Термин «жировая печень» впервые был применен Thomas Addison из Newcastle на Tyne (Англия, 1836)
- В 1884 году Karl Rokitansky (патологоанатом из Вены), исследуя при аутопсии накопление жира в печени, заметил возможность формирования при этом ЦП
- В 1880-х Bartholow заметил связь между избыточным весом и формированием ожирения печени, а в 1938 Charles Connor показал связь между жировым гепатозом и прогрессированием заболевания печени с развитием ЦП у пациентов с сахарным диабетом

НАЖБП — ИСТОРИЯ

- В 1980 Jurgen Ludwig описал 20 больных, отрицавших употребления алкоголя, но имевших хроническое заболевание печени, гистологически напоминавшее алкогольное поражение, и автор предложил термин НАЖБП (NAFLD) и более конкретно — НАСТГ (NASH)
- В результате к концу 20 века это заболевание стало самой главной причиной хронической патологии печени и самой частой причиной трансплантации печени

Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc, 55 (1980), pp. 434-438

Viggiano T.R., McGill D.B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980;55:434-438

ОТ НАЖБП К МАЖБП

- В 2019 году Международная группа экспертов, возглавляемая М. Eslam, А. J. Sanyal и J. George выступила с предложением интегрировать понимание гетерогенности состояния пациента, обозначаемого аббревиатурой НАЖБП, и изменить терминологию на более точно отражающую патогенез болезни с целью **улучшения стратификации пациентов**

ОТ НАЖБП К МАЖБП

- Большинство экспертов предложило включить в название слова «метаболизм», «жир» и «печень» в той или иной форме
- По итогам голосования, предпочтение отдано термину **«Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (МАЖБП/MAFLD)»** (72,4%)
- Второй вариант **«Метаболическая Жировая Болезнь Печени (МЕЖБП/MEFLD)»** (17,2%) в итоге был отвергнут

Eslam M., Sanyal M. J. George J. Toward more accurate nomenclature for fatty liver diseases. Gastroenterology 2019;157:590-593

НАЖБП

- **Стеатоз при НАЖБП**
гистологически определяется при наличии липидных микро- или макроvesикул более чем в 5% гепатоцитов, а также отложением триглицеридов в количестве свыше 55 мг/г ткани печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

Определение

Заболевание печени с гистологическими признаками алкогольной жировой болезни печени у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах

При НАЖБП липиды в клетках печени составляют более 5% её общей массы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП)

- Неалкогольный стеатоз
- Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
- Неалкогольный (стеато)цирроз печени

Диагноз ставится, если **отсутствует** потребление алкоголя в гепатотоксических дозах (мужчины — более 40 г/сутки; женщины — более 20 г/сутки)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

- Дозировки варьируют — от ≤ 1 drink (14 г/сутки) до 2-3 drinks (< 30 г/сутки) у мужчин и < 20 г/сутки для женщин
- При этом также нет приема гепатотоксичных лекарств и нет маркёров вирусного гепатита

ОТ НАЖБП К МАЖБП

- Состояние «исключения» при диагностике НАЖБП означает, что болезнь существует только тогда, когда другие заболевания печени (вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные болезни, лекарственные поражения печени или употребление алкоголя выше определенного порога) отсутствуют

МКБ-10

- К 73.0 — хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках
- К 73.9 — хронический гепатит неуточнённый
- К 76.0 — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках
- К 74.6 — другой и неуточнённый цирроз печени

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП)

- От 3 до 58% в популяции
(в среднем — 20-33% взрослого населения)
- Среди тучных — 74-100%, преимущественно
за счет стеатоза
- У 20-47% из них — стеатогепатит
- У 27% через 9 лет — фиброз печени
- У 19% через 9 лет — цирроз печени
- При более длительном наблюдении фиброз
прогрессирует у 50% больных

(И.Э. Корочина, 2008; В.Т. Ивашкин, 2012)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

- Наибольшая распространенность — в возрастной группе от 40 до 70 лет, чаще у женщин
- В последние годы — увеличение НАЖБП среди детей (3% — в детской популяции; 53% — у детей с ожирением)
- НАЖБП — самая частая причина лабораторных признаков цитолиза у взрослого населения

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

Клинико-эпидемиологический скрининг
(208 центров в РФ)

(2007 год) (Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. РЖГГК 2014; 4: 32-38):

- НАЖБ — 27% взрослого населения
- 50-59 лет — 31,1%
- 40-49 лет — 23,6%
- 60-69 лет — 18,1%
- Стеатоз печени — 80,3%
- Стеатогепатит — 16,8%
- Цирроз печени — 2,9%

НАЖБП

- До 80% «криптогенных» ЦП — исход нераспознанного НАСГ
- Популяционное 20-летнее наблюдение (1997-2017 годы), выявило пятикратный рост частоты НАЖБП у людей в возрасте 18–39 лет*

* Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(24):54-63

РОСТ ЧАСТОТЫ НАЖБП

- Рост заболеваемости НАЖБП у детей с 1988 по 1994 год — 3,9%
- Рост заболеваемости НАЖБП у детей с 2007 по 2010 год — 10,3%*
- К 2015 году распространённость НАЖБП в детской популяции — 10%, включая 17% у подростков и 40-70% у детей с ожирением**
- Прирост НАЖБП в России: 2007 — 27%; 2014 — 37,1%***

* Welsh J.A. et al. J Pediatr 2013;162:496-500

** Clemente M.G. et al. World J Gastroenterol 2016;22(36): 8078-8093

*** Ивашкин В.Т. И др. РЖГГК 2015;6:31-41

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НАЖБП-МАЖБП

Этиопатогенетические факторы МАЗБП

Первичная МАЗБП

➤ **Основной патогенетический механизм — инсулинорезистентность**

- Ожирение (ИМТ >30)
- Сахарный диабет 1-го или 2-го типа
- Гиперлипидемия
(особенно гипертриглицеридемия)

Этиопатогенетические факторы вторичной МАЖБП

- **Лекарственные препараты** (амиодарон, ГКС, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, НПВП, нифедипин, дилтиазем и др.)
- **Синдром мальабсорбции** (илеоеюнальный шунт, резекция тонкой кишки, хронический панкреатит, целиакия, ЯК, БК)
- **Злоупотребление алкоголем**
- **Длительное парентеральное питание** (несбалансированное по жирам и углеводам)
- **Синдром избыточного бактериального роста** в тонкой кишке (СИБР)
- **HSV-инфекция (3-й генотип), ВИЧ-инфекция**

Этиопатогенетические факторы вторичной МАЖБП

- Абетапопротеинемия
- Различные болезни накопления (болезнь Гоше — лизосомальная болезнь приводящая к накоплению в печени гликолипидов; гликогенозы и др.)
- Липодистрофия (липоатрофия) — чаще у больных СД
- Быстрая потеря массы тела
- Болезнь Вебера-Крисчена (при висцеральном паникулите)

Этиопатогенетические факторы вторичной МАЖБП

- Болезнь Вильсона-Коновалова (нарушение обмена меди)
- Синдром Рейе (быстро прогрессирующий микровезикулярный жировой гепатоз с развитием печёночной недостаточности и энцефалопатии — обычно у детей 5-14 лет после приёма аспирина)
- Осложнённая беременность — острая жировая дистрофия печени, эклампсия, синдром HELLP в 3-ем триместре беременности, реже — в 1-3 сутки после родов (гемолиз, тромбоцитопения, печёночная недостаточность)

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МАЗБП-НАЖБП

- Дислипидемия (2-го типа по Фредериксону — повышение общего ХС, ЛПНП и ЛПОНП, гипертриглицеридемия) — 75,9%
- Артериальная гипертензия — 69,9%
- Гиперхолестеринемия — 68,8%
- Инсулинорезистентность и СД (у больных СД 2-го типа частота НАЖБП достигает 95%)

Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. РГГК. 2014;24(4):32-38

Полухина А.В. и др. Консилиум Медикум. Гастроэнтерология. 2018;1:23-29

НАЖБП И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- НАЖБП (стеатоз печени) — фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа*
- Риск развития СД 2-го типа возрастает по мере прогрессирования фиброза печени независимо от массы тела**

* Targher G., Marchesini G., Byrne CD. Diabetes Metab. 2016;42:142-156

** Bjorkstrom K. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:1461-1468

МАЖБП И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 типа

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность (G. M. Reaven, 1988) — нарушение биологического ответа (чувствительности) периферических тканей на воздействие эндогенного инсулина



Для поддержания нормального транспорта глюкозы в условиях ИР требуется большее количество инсулина



**Гиперинсулинемия
(компенсаторная реакция)**

НАЖБП И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- НАЖБП влияет на формирование СД 2-го типа через механизм инсулинорезистентности
- Накапливающиеся в печени при стеатозе триглицериды (сложные соединения — эфиры — глицерина (трехатомного спирта) и жирных кислот (также, как правило, трех — отсюда и приставка «три») непосредственно не влияют на действие инсулина

МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ (ИР)

□ ИР — в первую очередь является нарушением регуляции синтеза ЖК с развитием в начале гипертриглицеридемии, гиперлипопротеинемии, и только во вторую очередь развитием нарушения метаболизма глюкозы и гиперинсулинемией и гипергликемией

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ МАЖБП

- У больных МАЖБП нарушена регуляция синтеза полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 и омега-6 ПНЖК) из-за изменения экспрессии и активности генов десатураз ЖК FADS1 и FADS2
- Десатуразы участвуют в синтезе ПНЖК
- Дисбаланс омега-3 и омега-6 ПНЖК и дефицит омега-3 ПНЖК способствует отложению в печени токсичных липидов и синтезу провоспалительных БАВ

НАЖБП И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

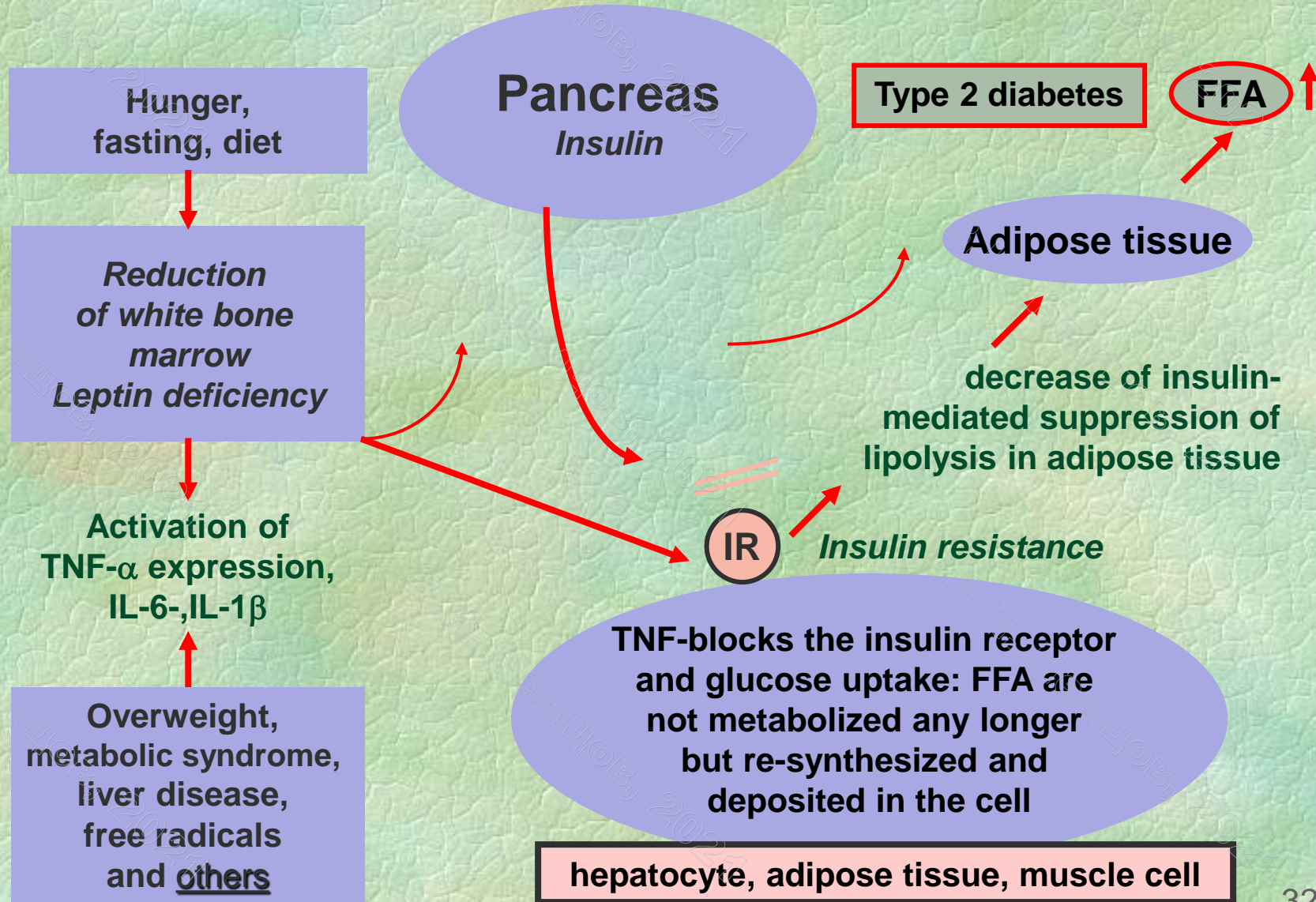
- При избыточном накоплении триглицеридов в печени формируется избыточное содержание диацилглицеролов (глицерид, состоящий из двух жирных кислот, связанных с молекулой глицерина эфирными связями), что активирует протеинкиназу С и нарушает активацию тирозинкиназы инсулинового рецептора

МАЗБП И СД 2 ТИПА

- Частота МАЗБП у больных СД 2 типа достигает 90%, а распространённость СД среди больных МАЗБП значительно превышает частоту его в популяции, что свидетельствует о взаимосвязи патогенеза этих заболеваний
- Коморбидность этих заболеваний в сочетании с ожирением — предиктор более быстрого развития фиброзных изменений в печени



Causes and consequences of insulin resistance



МАЖБП

- **Сочетание инсулинорезистентности с ожирением — триггерный фактор прогрессирования МАЖБП с развитием стеатогепатита и его трансформации в ЦП**

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ МАЖБП

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- По результатам проспективного исследования, включавшего пробандов с НАЖБП — ЦП и их родственников первой степени родства, показано, что риск прогрессирования фиброза среди родственников первой степени родства у больных ЦП составляет 18%
- Это существенно выше, чем риск ЦП в общей популяции

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИР

- Гены, ответственные за предрасположенность к инсулинорезистентности — это более 30 точечных мутаций гена рецептора инсулина

Значение генетических факторов в развитии инсулинорезистентности

Основные гены-кандидаты

Гены	Функции белка
Ген инсулинового рецептора	Передача инсулинового сигнала
Гены ИРС-1 и ИРС-2	Передача инсулинового сигнала
Ген PI-киназы	Передача инсулинового сигнала
Ген фактора некроза опухоли- α	Передача инсулинового сигнала Провоспалительный цитокин
Ген PPAR- γ - пероксисомальный, активируемый пролифератором рецептор	Поддержание уровня экспрессии ключевых глюко- и липорегуляторных молекул — передача инсулинового сигнала
Ген ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)	Регуляция сосудистого тонуса Транспорт глюкозы в клетку
Гены белков-транспортеров глюкозы	Транспорт глюкозы

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МАЖБП

Помимо генов ИР, играют роль:

- 1) гены, ответственные за синтез ФНО-альфа
- 2) гены, регулирующие окисление ЖК и транспорт ТГ из гепатоцитов

Особое внимание привлекает полиморфизм гена PNPLA3 (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3) — ген **адипонутрина**

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МАЖБП

- Ген PNPLA3, расположенный на длинном плече хромосомы 22q13.31, экспрессируется в мембранах гепатоцитов и stellatных клетках печени и отвечает за внутрипеченочный липидный обмен путем кодирования синтеза адипонутрина — белка, регулирующего активность триацилглицерол-липазы в адипоцитах

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МАЖБП

- Адипонутрин относится к семейству пататиноподобных фосфолипаз и имеет гидролазную активность по отношению к триглицеридам, а также метаболизирует лизофосфатидную кислоту
- При полиморфизме гена адипонутрина в этом белке происходит замена изолейцина на метионин в 148 позиции аминокислотной последовательности, и это приводит к потере ферментативной активности и накоплению в гепатоцитах триглицеридов и ретинола
- Полиморфизм ассоциирован с развитием НАЖБП и фиброза у детей и подростков с ожирением

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАЖБП

- Доказано участие гена PNPLA3 в формировании цирроза и первичного рака печени
- Полиморфизм этого гена является предиктором прогрессирующего течения НАЖБП и основным фактором риска трансформации НАЖБП в цирроз, в частности, за счёт активации stellate клеток

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МАЖБП

- Мутация I148M в гене PNPLA3 вызывает нарушение метаболизма триглицеридов
- Носители аллели I148M гена PNPLA3 имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития стеатогепатита, фиброза и ЦП

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МАЗБП

- Согласно базе данных Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information — NCBI), частота аллеля G полиморфного варианта I148M гена PNPLA3 (rs738409) в различных популяциях колеблется от 19,6 (африканская популяция AFD_AFR_PANEL ss24098326) до 43,2% (азиатская популяция HarMap-JPT ss76896972)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАЖБП

- Ассоциация полиморфизма rs738409 гена PNPLA3 с СД 2 типа и НАЖБП была подтверждена в нескольких этнических и географических группах

Куртанов Х.А. И др.. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):258–63. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МАЗБП

- Аллель I148M PNPLA3
идентифицирована как
основная общая генетическая
детерминанта НАЖБП/МАЗБП

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МАЗБП

- Помимо гена адипонутрина (PNPLA3), показано, что целый ряд олигонуклеотидных полиморфизмов в генах, регулирующих метаболизм липидов в печени, тесно связан с повышенным риском развития всего спектра НАЖБП, ассоциированной с МС (МАЗБП), от стеатоза до хронического стеатогепатита и фиброза

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МАЗБП

- Играть роль гены, кодирующие трансмембранное 6 суперсемейство 2 (*TM6SF2*), регулятор глюкокиназы (*GSKR*), *MBOAT7* и гидроксистероид 17-beta дегидрогеназы-13 (*HSD17B13*)¹³⁹
- Также многие другие гены участвуют в иммунном воспалении, оксидативном стрессе и синтезе различных БАВ

Eslam M, L. Valenti, S. Romeo Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. J Hepatol 2018;68:268-279 Metwally M., Bayoumi A., Romero-Gomez M., et al. A polymorphism in the Irisin-encoding gene (FND5) associates with hepatic steatosis by differential miRNA binding to the 3'UTR. J Hepatol, 70 (2019), pp. 494-500

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАЖБП

- Ген, кодирующий синтез TM6SF2 — 2-го члена 6-го трансмембранного суперсемейства (E167K) — влияет на тяжесть поражения печени и концентрацию триглицеридов в сыворотке при НАЖБП

Liu D.J., Peloso G.M., Yu H. et al. Exome-wide association study of plasma lipids in > 300,000 individuals. Nat Genet 2017;49:1758-1766

Diogo D., Tian C., Franklin C.S et al. Phenome-wide association studies across large population cohorts support drug target validation. Nat Commun, 9 (2018), p. 4285

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МАЗБП

- Ген, ответственный за синтез GSKR — регуляторного белка, который участвует в регулировании распределения глюкокиназы между цитозолем и ядром в гепатоцитах; его аллели (rs780094 и rs1260326) связаны с уровнем триглицеридов в крови и уровнем глюкозы в плазме

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАЖБП

- MBOAT7 — мембрано-связывающий домен 7 О-ацилтрансфераза, кодирующий фермент лизофосфолипид ацилтрансферазу 7, который участвует в реакцировании фосфолипидов
- HSD17B13 — 17-бета гидроксистероид дегидрогеназа 13 — экспрессия этого гена заметно повышается в печени пациентов с НАЖБП

Abul-Husn N.S., Cheng X., Li A.H. et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med* 2018;378:1096-1106

Mancina R.M., Dongiovanni P., Petta S. et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology* 2016;150: 1219-1230.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ МАЖБП

ЭПИГЕНОМИКА

- Эпигенетические изменения — результат взаимодействия между генами и факторами окружающей среды, которые могут оказывать влияние на развитие различных заболеваний из-за изменения активности генома

МЕХАНИЗМЫ ЭПИГЕНОМИКИ

- Метилирование ДНК
- Изменение активности и функции различных не кодирующих РНК
- транспортные РНК(тРНК),
- рибосомные РНК (рРНК),
- малые ядерные РНК (мяРНК, snRNA),
- малые ядрышковые РНК (мякРНК, snoRNA),
- антисмысловые РНК (aRNA),
- **микро-РНК (miRNA),**
- малые интерферирующие РНК (siRNA),
- piРНК (piwiRNA, piRNA),
- длинные некодирующие РНК (lncRNA) — Xist, Evf, Air, CTN, PINK, TUG1.

МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

- Метилирование приводит к модификации молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности, что можно рассматривать как эпигенетическое изменение активности генома

МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

- В ряде исследований показаны значительные изменения в метилировании ДНК печени, в том числе в регуляторных локусах для ключевых метаболических, воспалительных и фиброзирующих механизмов у пациентов с НАЖБП*
- Гиперметилирование ДНК может регулировать экспрессию PNPLA3 и быть биомаркером для стратификации фиброза при НАЖБП**

* Hardy T, Zeybel M., Day C.P. et al. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Gut 2017;66:1321-1328

** Kitamoto T., Kitamoto A., Ogawa Y. et al. Targeted-bisulfite sequence analysis of the methylation of CpG islands in genes encoding PNPLA3, SAMM50, and PARVB of patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2015;63:494-502

МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

- Например, гиперметилирование промотора PPAR-гамма (гамма-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом) может быть использовано для выявления пациентов с прогрессирующим фиброзом

Hardy T, Zeybel M., Day C.P. et al. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Gut 2017;66:1321-1328

МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

- Метилирование ДНК может у больных НАЖБП вызвать снижение функции митохондриальной карбамоил-фосфат синтетазы-1 и ряда других ферментов, что приводит к гипераммониемии
- Ион аммония стимулирует stellate клетки печени, а это активирует процесс фиброзирования

De Chiara F., Heeboll S., Marrone G. et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2018;69:905-915
Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension J Hepatol 2016;64:823-833

НЕ КОДИРУЮЩИЕ РНК (нкРНК)

- В последние несколько лет получены доказательства того, что у эукариот число генов нкРНК превышает число известных и предсказанных генов, кодирующих белки
- Так, с помощью анализа геномных баз данных и клонирования коротких РНК (длиной 20–200 нуклеотидов), присутствующих в суммарной клеточной РНК или ассоциированных с белками, обнаружены тысячи новых функциональных РНК («РНомика»)

НЕ КОДИРУЮЩИЕ РНК (нкРНК)

- Анализ транскрипционной активности генома свидетельствует о том, что транскрибируется значительно бóльшая часть генома, чем предполагалось ранее, причем основная часть новых локусов дает начало длинным полиаденилированным и неполиаденилированным нкРНК

Макарова Ю.А., Д.А. Крамеров Д.А. НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК Обзор. БИОХИМИЯ, 2007; 72(11):1427 – 1448

НЕ КОДИРУЮЩИЕ РНК (нкРНК)

НкРНК участвуют в регуляции транскрипции генов, сплайсинге и регуляции деградации мРНК, они вовлечены в трансляцию и ее регуляцию, в процессинг и модификацию рибосомных РНК, в защиту от вирусных инфекций и мутагенной активности мобильных генетических элементов и во многие другие процессы, потеснили белки как главные молекулы, обеспечивающие жизнедеятельность клеток

НЕ КОДИРУЮЩИЕ РНК (нкРНК)

- Доказана ассоциация многочисленных микро-РНК (miRNA) с НАЖБП
- Недавно опубликованный метаанализ показал, что miRNA-122, miRNA-34a и miRNA-192 могут являться биомаркерами НАЖБП

Liu C.H., Ampuero J, A. Gil-Gomez A. et al. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2018;69: 1335-1348

НЕ КОДИРУЮЩИЕ РНК (нкРНК)

- При этом активность miRNA-122 и miRNA-192 существенно повышается при НАЖБП по сравнению со здоровыми лицами, а повышение miRNA-34a коррелирует с тяжестью заболевания НАЖБП

Pirola C.J., Gianotti T.F., Castano G.O. et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. Gut 2015;64:800-812

НЕ КОДИРУЮЩИЕ РНК (нкРНК)

- К настоящему времени стала известна определённая роль длинных не кодирующих РНК (lncRNAs) и других вариантов не кодирующих РНК в генезе NAFLD
- Речь прежде всего идёт о печёночно-специфичной lnc18q22.2, а также о ряде других lncRNAs

Atanasovska B., Rensen S.S., van der Sijde M.R. et al. A liver-specific long noncoding RNA with a role in cell viability is elevated in human nonalcoholic steatohepatitis *Hepatology* 2017;66:794-808
Sookoian S, Rohr C., Salatino A. et al. Genetic variation in long noncoding RNAs and the risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Oncotarget* 2017;8:22917-22926

ЭПИГЕНОМИКА

- Эпигенетические механизмы играют роль в программировании формирования жировой ткани печени у плода
- Показано, что диета с высоким содержанием жиров во время беременности вызывает эпигенетические изменения в ДНК печени плода, которые приводят к нарушению жирового обмена в печени и способствуют развитию НАЖБП у потомства
- Предиабет у матери повышает риск развития диабета у потомства, но это можно корректировать с помощью двигательной активности и диеты

Baker P.R. 2nd, Friedman J.E. Mitochondrial role in the neonatal predisposition to developing nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest, 2018;128:3692-3703 Laker R.C., Connelly J.J., Yan Z. Exercise prevents maternal high-fat diet-induced hypermethylation of the Pgc-1a gene and age-dependent metabolic dysfunction in the offspring. Diabetes 2014;63:160521611 Barres R., Zierath J.R. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. Nat Rev Endocrinol 2016;12:441-451

ЭПИГЕНОМИКА

- Ожирение у матери — фактор риска развития НАЖБП у потомства как в детстве, так и во взрослом состоянии
- Грудное вскармливание в течение более, чем 6 месяцев, уменьшает риск развития НАЖБП у потомства, а также уменьшает риск прибавки в весе у матери в послеродовом периоде

Ajmera V.H., Terrault N.A., VanWagner L.B. et al. Longer lactation duration is associated with decreased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in women J Hepatol 2019;70:126-132
Ayonrinde O.T., Oddy W.H., L.A. Adams L.A. et al. Infant nutrition and maternal obesity influence the risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescents J Hepatol 2017;67:568-576

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ МАЗБП/НАЖБП

- Первый фенотип выделен на основании резистентности к инсулину, и пациенты, как правило, имеют обогащенные мононенасыщенные триглицериды и свободные жирные кислоты с керамидами в печени
- Второй фенотип имеет аллель rs738409 PNPLA3 и содержит полиненасыщенные триглицериды
- Выделены и другие метаболические фенотипы МАЗБП

ФЕНОТИПЫ МАЖБП

ОТ НАЖБП К МАЖБП

- Эксперты предложили рассматривать НАЖБП, ассоциированную с МС, как состояние, когда жировая болезнь печени может сосуществовать с другими заболеваниями печени (вирусной, аутоиммунной, алкогольной и другой этиологии), которые будут оказывать синергичное воздействие на прогрессирование болезни
- Поэтому возникает вопрос о создании новой номенклатуры жировой болезни печени, разработки критериев для ее определения, диагностики и выделения фенотипов болезни

ОТ НАЖБП К МАЖБП

- Клинические проявления, течение и исходы НАЖБП, ассоциированной с МС, разнообразны и обусловлены взаимодействием многих факторов — возраст, пол, этническая принадлежность, генетические и эпигенетические факторы, пищевые привычки, употребление алкоголя, особенности микробиоты

ОТ НАЖБП К МАЖБП

- Эксперты предложили выделять **фенотипы** на основании **сосуществования** метаболических и алкогольных заболеваний печени
- С учетом понимания ведущей роли прогрессирующего фиброза печени, который служит основной неблагоприятных исходов и представляет единый патологический процесс независимо от этиологии, **предложено отказаться от деления на стеатоз и стеатогепатит и оценивать стадию фиброза**

ФЕНОТИПЫ МАЖБП

- МАЖБП у детей и подростков
- МАЖБП у пожилых больных
- МАЖБП у женщин в пременопаузе и постменопаузе
- Этнические особенности течения МАЖБП
- МАЖБП при употреблении алкоголя
- Особенности диеты и состояние микрофлоры кишечника при МАЖБП
- МАЖБП у худых

МАЖБП У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

- МАЖБП, естественно ассоциированная с МС, у детей и подростков быстро растет в последние годы — НАЖБП среди детей составляет 3% от всей детской популяции и встречается у 53% детей с ожирением)
- Наиболее важными факторами риска развития МАЖБП у детей, помимо центрального ожирения, является резистентность к инсулину

МАЖБП у пожилых больных

- Накопленные данные свидетельствуют о том, что сложный процесс старения связан с развитием множества хронических заболеваний, включая метаболические и воспалительные нарушения, онкогенез, оказывающие синтропическое влияние
- С возрастом у пожилых пациентов наблюдаются более серьезные биохимические, гематологические и гистологические изменения

МАЗБП у пожилых больных

- С возрастом в печени происходит снижение печеночного кровотока, уменьшается количество митохондрий, уменьшается синтез жёлчных кислот, нарушается синтез холестерина, снижается возможность противостоять оксидантному стрессу — всё это свидетельствует о возрастании риска развития НАЖБП и других болезней печени с возрастом

МАЗБП у пожилых больных

- Изменяется также генетический аппарат в клетках печени (отражение процессов старения) — происходит укорочение теломеров, а также повреждение ядерной и митохондриальной ДНК
- Это приводит к нарушению клеточного цикла и нарушению секреции различных БАВ

МАЗБП у пожилых больных

- Изменяется общее и региональное распределение жира — происходит преимущественное увеличение висцерального жира в брюшной полости в сочетании с уменьшением подкожного жира в нижней части тела
- Такие возрастные изменения в распределении жира могут происходить независимо от общего ожирения (то есть массы тела или окружности талии) и представляют собой фенотип, связанный с повышенным риском заболеваемости и смертности

МАЖБП у пожилых больных

- Отложение жира у пожилых людей происходит также, помимо печени, в сердце и скелетных мышцах, что увеличивает риск инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний (метаболический синдром)
- Саркопения также повышает риск развития ЖБП и развитие фиброзирования

Kuk J.L., Saunders T.J., Davidson L.E. et al. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev* 2009;8:339-348 Lee Y.H, Kim S.U., Song K. et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: nationwide surveys (KNHANES 2008–2011). *Hepatology* 2016;63:776-786

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

□ МС — комплекс метаболических и гемодинамических нарушений

□ Критерии МС:

1) **Абдоминальное ожирение — ОСНОВНОЙ ПРИЗНАК** (окружность талии мужчины более 94 см, женщины — более 80 см) и необходимо ещё 2 дополнительных

2) АД более 130/85 мм рт. ст.

3) Триглицериды более 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)

4) ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л

5) ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л (мужчины) и менее 1,2 ммоль/л (женщины)

6) **НАЖБП**

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- 7) Гликемия более 5,6 ммоль/л
- 8) Инсулинорезистентность: инсулин ≥ 25 МЕ/л;
С-пептид $\geq 1,3$ мкмоль/л
- 9) Мочевая кислота > 7 мг/дл (0,4 ммоль/л)
- 10) Микроальбуминурия
- 11) Дисфункция эндотелия
- 12) \uparrow Ингибитор активатора плазминогена 1 типа
- 13) \uparrow фибриноген
- 14) \uparrow С-реактивный белок, цитокины

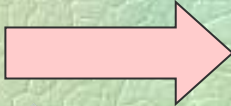
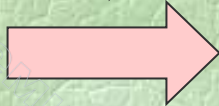
ПОЛНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Инсулинорезистентность
- Дислиппротеидемия (снижение уровня ХС ЛПВП < 1 ммоль/л у мужчин и < 1,2 у женщин; повышение уровня ХС ЛПНП > 3 ммоль/л и гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л)
- (Повышение в крови уровня ингибитора активатора плазминогена и склонность к тромбообразованию)
- АГ на фоне повышенной симпатической активности (АД > 140/90 или > 130/85)
- **Абдоминальное или генерализованное ожирение***

Метаболический синдром



МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ — ДВЕ ОСНОВНЫЕ ПЕРВИЧНЫЕ ПРИЧИНЫ

- 1) Первичная причина — **инсулинорезистентность**
- 2) Первичная причина — **центральное (абдоминальное) ожирение**
(преимущественное накопление жира в интраперитонеальном пространстве вокруг органов 
повышение СЖК 
инулинорезистентность

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

□ В 2005 г. в США
(Center for Disease Control)
признал метаболический
синдром отдельным
заболеванием и присвоил ему
идентификационный номер
ICD-9-CM, код 277.7

(www.cardiosource.com)

ОЖИРЕНИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МАЖБП

ГЕНЕТИКА ОЖИРЕНИЯ

- **Моногенное ожирение (МО)** — не более 5% всех случаев ожирения
 - синдромное МО** — более 150 редких синдромов с мутациями в разных локусах — нейроэндокринные нарушения регуляции энергетического баланса (гиперфагия и снижение чувства насыщения)
 - несиндромное МО** — мутации в различных генах, приводящие к ожирению без каких бы то ни было других симптомов
- МО обычно манифестирует в раннем возрасте

ГЕНЕТИКА ОЖИРЕНИЯ

- **Полигенное ожирение** — найдено более 400 полиморфизмов, связанных с ожирением (воздействие на энергетический обмен, пищевое поведение, клеточную адгезию, нейроэндокринные функции и др.)
- Полногеномные исследования выявили множество однонуклеотидных полиморфизмов, которые связаны с развитием как антропометрических и морфологических признаков, так и с развитием ожирения

ЭПИГЕНОМНЫЕ ФАКТОРЫ

- Воздействие различных факторов окружающей среды на экспрессию генов
- Эпигенетические изменения чаще всего происходят во внутриутробном периоде, в периоде новорожденности и в периоде полового созревания
- Эпигеном хранит «память» о начальных этапах развития, и это может предрасполагать к развитию заболеваний в последующие годы жизни
- **Различные нутриенты участвуют в геномной экспрессии**

ВАРИАНТЫ ОЖИРЕНИЯ

- Абдоминальное ожирение (андроидный, или верхний тип, или тип «яблоко») — отложение жира в области живота и верхней части туловища; чаще встречается у мужчин
- Гиноидное ожирение (тип «груши») — отложение жира под кожей бёдер, ягодиц и нижней части живота; чаще встречается у женщин
- Смешанный тип ожирения — равномерное распределение жира по всему телу

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА

- $< 18,5$ кг/м² — пониженная масса тела
- $18,5 - 24,9$ кг/м² — нормальная масса тела
- $25,0 - 29,9$ кг/м² — избыточная масса тела
- $30,0 - 34,9$ кг/м² — ожирение I степени
- $35,0 - 39,9$ кг/м² — ожирение II степени
- $> 40,0$ кг/м² — ожирение III степени

Метаболически нормальное ожирение (metabolically healthy obese):

- ИМТ более 25
- Нормальные уровни ХС, глюкозы крови и АД
- Сохранённая чувствительность к инсулину
- Объём талии у мужчин менее 100 см, у женщин — менее 88 см
- Хорошая физическая форма (регулярное занятие спортом)

Как противоположность этому — adiposity-based chronic disease (ABCD)

Особо опасно «морбидное» ожирение:

- Абдоминальное ожирение
- Окружность талии **более 88 см**
у женщин и **более 102 см** у мужчин
- Курение

При сочетании этих признаков риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в **5,5** раза

МАЖБП И РИСК ССЗ

- Методом МР-спектроскопии показано накопление эктопического жира эпикарде, перикарде и миокарде у больных МАЖБП
- Наряду с повышением количества провоспалительных цитокинов, это достоверно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний

РОЛЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

- Теория функциональной недостаточности жировой ткани — снижение способности жировой ткани усваивать постпрандиальные липиды, что приводит к хроническому энергетическому дисбалансу, изменению секреции адипокинов, васкулярным изменениям и нарушению потребления глюкозы

(Laciausta M. et al., 2007)

РОЛЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

- У некоторых больных еще до развития ожирения и сахарного диабета наблюдается снижение выделения важного адипокина жировой ткани — **адипонектина**, который является антиатерогенным гормоном
- Он стимулирует образование гликогена и уменьшает продукцию СЖК жировой тканью, усиливая действие инсулина

АДИПОНЕКТИН

- Дефицит адипонектина способствует увеличению продукции СЖК и их концентрацию в кровотоке и в печени
- Адипонектин подавляет экспрессию молекул адгезии, ингибирует активацию ядерного фактора каппа-бета и TNF-альфа, ингибирует апоптоз эндотелиоцитов и поглощение окисленных липопротеидов низкой плотности

АДИПОНЕКТИН

- Считается, что висцеральный компонент жировой ткани более, чем подкожный её компонент, метаболически активен и, например, у больных с ИБС в адипоцитах эпикардимальной жировой ткани регистрируется минимальный уровень синтеза адипонектина по сравнению с адипоцитами других локализаций
- Это может оказывать негативный эффект как на кардиомиоциты, так и на сосуды, способствуя прогрессированию атеросклероза

РОЛЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

- В процессе усиленного липолиза в висцеральных адипоцитах происходит избыточный распад ТГ с образованием СЖК, которые попадают в воротную вену и действуют на печень — в гепатоцитах образуются ЛПОНП и ТГ
- Попадающие в системный кровоток СЖК усугубляют ИР и оказывают «липотоксическое» действие на бета-клетки ПЖ

Гендерные различия НАЖБП

- Выявлено, что у молодых женщин прогрессирование НАЖБП с развитием фиброза происходит медленнее, чем у молодых мужчин
- С другой стороны, у женщин, не получающих заместительную гормональную терапию в период постменопаузы, распространенность НАЖБП и развитие фиброза имеет тенденцию к возрастанию

Lonardo A, Nascimbeni F., S. Ballestri S. et al. Sex differences in NAFLD: state of the art and identification of research gaps *Hepatology*, 70 (2019), pp. 1457-1469

E.L. Anderson E.L, Howe L.D., H.E. Jones H.E et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10 (2015), Article e0140908

Гендерные различия НАЖБП

- Женщины в пременопаузе имеют менее выраженный фиброз печени и лучший жизненный прогноз по сравнению с мужчинами и женщинами в период постменопаузы
- Это говорит о том, что более длительная продолжительность дефицита эстрогена ассоциирована с более высокой вероятностью фиброза у женщин в менопаузе

Yang J.D., Abdelmalek M.F., H. Pang H. et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis *Hepatology* 2014;59:1406-1414

Yang J.D., Suzuki A. The influence of menopause on the development of hepatic fibrosis in nonobese women with nonalcoholic fatty liver disease: reply. *Hepatology* 2014;60:1792-1793

Гендерные различия НАЖБП

- В этих гендерных особенностях имеют значения половые различия в развитии ожирения — у женщин тенденция сдвига к абдоминальному ожирению после менопаузы
- Имеются также гендерные различия в экспрессии генов, ответственных за синтез рецептора, который активируется пролифераторами пероксисом альфа (PPAR-альфа), фарнезоидного X-рецептора (FXR), X-рецептора печени (LXR) — всё это влияет на течение различных метаболических процессов

Этническая принадлежность

- Наиболее высокий риск прогрессирования НАЖБП — у жителей Южной Америки (латиноамериканцев)
- Самый низкий риск — у чернокожих
- Промежуточное положение — у европеоидов
- В последнее время отмечается прогрессирующее увеличение распространенности НАЖБП среди азиатского населения, причём у этнических выходцев из Азии жир накапливается в печени при более низком ИМТ по сравнению с другими расами, и у них часто в большей степени выражены воспаление в печени и баллонная дистрофия гепатоцитов и имеет место более тяжелое течение болезни

Этническая принадлежность

- Это связано с тем, что имеются генетические различия между этническими группами — варибельность гена PNPLA3, которая чаще встречается у латиноамериканцев (49%). За ними следуют неиспаноязычные белые (23%) и афроамериканцы (17%)
- Полиморфизм PNPLA3 (rs738409) среди населения Восточной Азии встречается чаще, чем у европеоидов, и этот генетический вариант может определять повышенную восприимчивость к повреждению печени

Mohanty S.R., Troy T.N., Huo D. et al. Influence of ethnicity on histological differences in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2009;50:797-804
Tabibian J.H., Lazo M., Durazo F.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease across ethno-racial groups: do Asian-American adults represent a new at-risk population? J Gastroenterol Hepatol 2011;26:501-509
Romeo S., Kozlitina J., Xing C. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet 2008;40:1461-1465

Легкое и умеренное употребление алкоголя

- Данные о влиянии легкого и умеренного употребления алкоголя на прогноз НАЖБП, ассоциированной с МС, **противоречивые**
- Имеются данные как в пользу, так и против безопасных доз алкоголя при НАЖБП
- По одним данным небольшие дозы алкоголя (не более 30 г/сутки для мужчин и 20 г/сутки для женщин) оказывают даже протективное действие, уменьшая риск фиброзирования

Boyle M., Masson S., Anstee Q.M. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease. J Hepatol 2018;68:251-267
Dunn W., Sanyal A.J., Brunt E.M. et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). J Hepatol 2012;57:384-391

Легкое и умеренное употребление алкоголя

- По другим данным, даже низкие дозы алкоголя ассоциируются не только с повышенным риском стеатоза, но и с прогрессированием в ЦП и рак печени, а также влияют на снижение темпов регресса при НАЖБП и НАСГ
- Возможно, вообще не существует пороговой дозы алкоголя

Chang Y., Cho Y.K, Kim Y. et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology* 2019;69: 64-75
Aberg F., Helenius-Hietala J., Puukka P. et al. Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. *Hepatology*, 2018;67: 2141-2149

РОЛЬ ПИЩЕВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ

- Диетические паттерны, характерные для западной (американской) популяции — повышенное потребление жиров и углеводов (фруктозы) — ведет к избыточному весу и различным метаболическим дисфункциям, прежде всего, к возникновению инсулинорезистентности и аномальному липидному профилю
- Наоборот, средиземноморская диета способствует уменьшению отложения жира в печени у больных с НАЖБП и снижению риска кардиоваскулярных осложнений

Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017;67:829-846

Trovato F. M, Catalano D, Martines G.F. *et al.* Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease. The need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr* 2015;34:86-88

СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ДИЕТА

- Преобладание растительной пищи над животной
- Использование разнообразных круп
- Применение для приготовления пищи оливкового масла (extra virgin, холодный отжим)
- Предпочтение рыбы и морепродуктов (2 и более раз в неделю)
- Ограниченное употребление красного мяса (несколько раз в месяц)
- Употребление в умеренных дозах сухих виноградных вин (предпочтительнее — красных)
- Широкое использование кисломолочных продуктов (йогурты, сыры и др.)

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ МАЖБП

СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ И ОЖИРЕНИЕ

- Ранние этапы становления кишечной микробиоты имеют значение в профилактике ожирения, поскольку способствуют формированию иммунологической толерантности, которая прежде всего обусловлена **младенческими штаммами бифидобактерий**
- К 5-10 дню грудного вскармливания бифидобактерии становятся доминирующими в кишечнике младенца (60-90% микробиоты в отличие от менее, чем 50% при искусственном вскармливании)
- Бифидобактерии также снижают активность воспаления и укрепляют защитный кишечный барьер

СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ И ОЖИРЕНИЕ

- Перинатальное применение беременными пробиотика на основе лактобацилл (штамм LGG) предотвращает развитие избыточного веса у детей в первые годы жизни*
- Применение пробиотика на основе лактобацилл беременными за 4 недели до родов и детьми постнатально в течение первых месяцев жизни снижало темпы набора веса у детей; наблюдение продолжалось в течение 10 лет**

* Lirussi F. et al. Cochrane Database Syst.Rev 2007;1:CD005165

** Luoto R. et al. Int J Obes 2010;16:

ДИСБИОЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- В одном из недавних исследований были выделены две группы пациентов в зависимости от количества микробных генов, определяемых в кале — группа с большим количеством генов и группа с низким количеством

ДИСБИОЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- У людей с богатым набором генов определялось высокое содержание микробных видов, обладающих противовоспалительной активностью, в частности, *F. Prausnitzii*, и соответственно повышенная продукция короткоцепочечных жирных кислот, в том числе — бутирата
- По контрасту, у пациентов, выделявших меньшее количество микробных генов преобладали провоспалительные виды *Bacteroides* и обнаруживались гены, ответственные за развитие оксидативного стресса, и это коррелирует с ожирением инсулинорезистентностью

МИКРОБИОТА И ОЖИРЕНИЕ

- Один из главных кишечных борцов с ожирением — *Akkermansia muciniphila* (грамотрицательный анаэроб; 3-5% всей микрофлоры)
- Эксперимент на мышах: эти бактерии увеличивали толщину слизистого барьера в кишечнике (уменьшение всасывания некоторых пищевых компонентов); изменяли химические сигналы эндоканнабиоидной системы, поступавшие из пищеварительного тракта, и в итоге замедлялось усвоение жира

(Everard A. et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Akad Sci USA 2013; 110 (22): 9066-9071)

ДИСБИОЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Maria Carlota Dao и соавторы недавно показали тесную связь между количеством содержания в фекалиях *Akkermansia muciniphila*, генным разнообразием фекального микробиома, диетой и изменением веса после диеты с ограничением калоража
- Именно присутствие увеличенного количества в фекалиях *A. Muciniphila* в условиях гипокалорийной диеты коррелировало не только со снижением веса, но также с повышением чувствительности тканей к инсулину

Dao M., Everard A., Aron-Wisnewsky J. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. Gut 2016; 65: 426-436

Akkermansia muciniphila

- У мышей, генетически склонных к ожирению, в несколько тысяч раз снижено количество этих бактерий
- Кормление мышей олигофруктозным пребиотиком, который стимулирует рост *A. muciniphila*, приводило к снижению массы тела и уменьшению доли жировой ткани, не смотря на продолжение диеты с прежним количеством калорий

ОЖИРЕНИЕ И ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА

- Некоторые нарушения соотношения представителей индигенной микрофлоры (снижение бифидофлоры, повышение содержания энтеробактерий, клебсиелл, стрептококков) приводит к выделению микроорганизмами БАВ, повышающих аппетит хозяина (бактерии «хотят» кушать)

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И ОЖИРЕНИЕ

- Микрофлора тучных людей более эффективно получает энергию из пищи, чем микрофлора тощих людей (при сходной диете)
- У тучных снижена популяция филы «бактероиды» и увеличена популяция филы «фирмикуты»

ОЖИРЕНИЕ И ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА

- Пересадка стерильным (Germ-free) мышам микробиоты ожиревших мышей приводит их к ожирению без увеличения пищевого рациона — за счет увеличения извлечения энергии из потребляемой пищи и увеличения отложения жира в адипоцитах

(Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:15718–15723)

ДИСБИОЗ

И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Роль микрофлоры в развитии ожирения и СД 2 типа:

- 1) Дополнительное извлечение энергии из неперевариваемой части пищи (до 10% дополнительных калорий за счет КЖК и синтеза триглицеридов в печени)
- 2) Поддержание системной воспалительной реакции за счет эндотоксемии
- 3) Уменьшение содержания видов, синтезирующих бутират (*Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*), который обладает противодиабетическим действием

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И НАСТГ

- По результатам водородного дыхательного теста у 50-75% больных НАСТГ выявлен избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, **максимальная выраженность роста — при трансформации в ЦП (и выделение эндотоксина)**
- Это вызывает избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно ФНО-альфа, активирующих звездчатые клетки печени, что приводит к избыточному синтезу матриксных белков и фиброзу
- Рост микрофлоры вызывает также **повышенную эндогенную секрецию этанола и липополисахаридов**, что также стимулирует цитокиногенез и Купферовские клетки

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И НАСТГ

- Повышенный синтез эндогенного этанола и избыточное количество СЖК и кетонов стимулирует CYP2E1 и CYP4A с образованием свободных кислородных радикалов — окислительный стресс, который тоже стимулирует **Купферовские клетки и фиброгенез**

(Федосына Е.А. и др., 2009)

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

- Микробиота способна влиять на проницаемость кишечной стенки, индуцировать внутрипеченочную активацию провоспалительных клеток, а также звездчатых клеток печени, активируя TLR (особенно 2;4;9)

Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol 2012;18:2609-2618 Kawai T., Akira S. TLR signaling. Semin Immunol 2007;19:24-32

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И НАСТГ

- Липополисахариды (ЛПС) Грам(-) микрофлоры связываются с LPS-белком, с клетками системы CD14 и TLR4 и мигрируют в сосуды кишечника*
- Транслокация ЛПС во внекишечные ткани уменьшает количество белков жесткой связи (окклюдинов), и это приводит к повышению кишечной проницаемости («дырявая кишка»)**

* Neal M. et al. J Immunol. 2006;176(5):3070-3079

** Brun P. et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007;292(2):G518-525

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И НАСТГ

- Бактериальный ЛПС в комплексе LPS-белок-TLR4 на клетках Купфера инициирует внутриклеточный воспалительный каскад с продукцией провоспалительных цитокинов ФНО альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6*
- Экспрессия TLR4 на поверхности звёздчатых клеток активирует продукцию внеклеточного матрикса, что приводит к фиброзу**, а формирование системного воспаления повышает сердечно-сосудистый риск***

* Ruiz A. et al. Obes Surg. 2007;17(10):1374-1380

** Brun P. et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005;289(3):G571-578

*** Curtiss L., Tobias P. J Lipid Res. 2009;50 Suppl:340-345

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И НАСТГ

Роль фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы:

- ГМГ-КоА-редуктазная реакция — первая практически необратимая реакция в цепи биосинтеза холестерина
- Она протекает со значительной потерей свободной энергии (около 33,6 кДж) и лимитирует скорость биосинтеза холестерина

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И НАСТГ

- Повреждение гепатоцитов бактериальным эндотоксином и провоспалительными БАВ приводит к нарушению баланса активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, катализирующий синтез мевалоновой кислоты — лимитирующую стадию метаболического пути синтеза холестерина
- Повышение её активности приводит к увеличению синтеза холестерина и часто сочетается со снижением активности *7-альфа-гидроксилазы*

Снижение активности 7-альфа-гидроксилаза

- Первым этапом биосинтеза жёлчных кислот является 7'альфа'- гидроксирование холестерина и именно эта реакция является скоростью — определяющей в процессе биосинтеза жёлчных кислот; она протекает с участием кислорода, NADPH и цитохрома P-450, и при снижении ее скорости происходит накопление холестерина

ДИСБИОЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- В одном из последних обзоров, посвященных роли дисбиоза в генезе некоторых болезней, делается вывод о зависимости ожирения и связанных с ним метаболических расстройствах («Obesity and its Associated Metabolic Disorders» (OAMD) от провоспалительно настроенного микробиома с **уменьшением продукции бутирата и сниженным количеством микробного разнообразия**

(Marchesi J, Adams D, Fava F. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. Gut 2016; 65: 330-339)

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И СИНТЕЗ ЖЁЛЧНЫХ КИСЛОТ

- Состояние микробиома и особенности микробного метаболизма могут быть предикторами прогрессирования фиброза печени у больных НАЖБП и развития у них ЦП*
- Кишечная микробиота также участвует в метаболизме жёлчных кислот, в энтерогепатической их циркуляции, что в свою очередь влияет на метаболизм глюкозы, липидов и холина и на энергетический гомеостаз**

* Caussy C., Tripathi A., Humphrey G. et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Commun 2019;10:1406

** Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A. et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. Hepatology 2017;65:350-362

ДИСБИОЗ И НАРУШЕНИЯ ПУЛА ЖЁЛЧНЫХ КИСЛОТ (ЖК)

- Некоторые штаммы кишечных бактерий усиливают синтез ЖК из холестерина
- При кишечном дисбиозе с избыточным ростом микрофлоры в тонкой кишке происходит **повышенная деконъюгация связанных ЖК, образуются их токсичные соли**
- Это приводит к нарушениям энтерогепатической циркуляции ЖК с нарушением баланса различных ЖК

Схема образования жёлчных кислот у человека

ХОЛЕСТЕРИН

Первичные жёлчные кислоты
(в печени)

Хенодезоксихолевая кислота
(3 α 7 α)

Холевая кислота
(3 α 7 β 12 α)

Вторичные жёлчные к-ты (в кишке)

Литохолевая кислота
(3 α) **(токсична)**

7-кетохолевая кислота
(3 α 7кето)

Дезоксихолевая кислота
(3 α 12 α)

Третичные жёлчные к-ты
(в кишке и печени)

Сульфолитохолевая
(сульфонируемая 3 α)

Урсодезоксихолевая кислота
(3 α 7 β)

• до 5% от
общего пула
жёлчных кислот
— нетоксична

Токсичность жёлчных кислот

- Вторичные жёлчные кислоты (дезоксихолевая и, особенно, литохолевая кислоты) токсичны по отношению к слизистой оболочке кишечника — они разрушают колоноциты
- Происходит повышенное всасывание ЖК и через портальную вену попадание их в печень
- Увеличение возврата ЖК в печень приводит к снижению их синтеза гепатоцитами и как следствие — увеличению содержания холестерина в гепатоцитах

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ДИЕТА

- Следует также учесть влияние диеты на состав микробиоты и её метаболическую активность
- Не исключается также влияние на микробиоту и её метаболическую активность эпигенетических факторов, генетической изменчивости и этнической принадлежности

Bonder M.J., Kurilshikov A., Tigchelaar E.F. et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. Nat Genet 2016;48:1407-1412
Brooks A.W., Priya. S., Blehman, R et al. Gut microbiota diversity across ethnicities in the United States PLoS Biology 2018;16: e2006842

МАЖБП У ХУДЫХ

НАЖБП у худых

- В настоящее время НАЖБП у худых людей определяется как стеатоз печени у людей с ИМТ < 25 кг/м² (или < 23 кг/м² у представителей азиатской популяции) в отсутствие «значительного» потребления алкоголя
- Впервые этот фенотип НАЖБП описан в азиатских странах, и установлено, что там от 5 до 45% больных НАЖБП не имеют избыточной массы тела
- Среди европейцев до 20% больных НАЖБП считаются худыми
- Пока не ясно, имеют ли худые пациенты с НАЖБП лучший прогноз, или нет — данные противоречивы

Ding C., Chan Z.L., Magkos F. Lean, but not healthy: the “metabolically obese, normal-weight” phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metabolic Care* 2016;19:408-417 Hagstrom H., Nasr P., Ekstedt M. et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study

Hepatol Commun 2018;2:48-57 Leung J.C.F, Loong T.C.W., Wei J.L. et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology* 2017;65:54-64

НАЖБП у худых

- У худых пациентов с НАЖБП были выявлены особенности метаболизма, а также состава кишечной микробиоты по сравнению с тучными больными или худыми здоровыми людьми
- В частности, у худых пациентов с НАЖБП наблюдались повышение уровня жёлчных кислот, а также повышенная активность фарнезоидных X-рецепторов, что, возможно, способствует поддержанию устойчивого к ожирению фенотипа, в частности, за счёт успешного противостояния обесогенным воздействиям окружающей среды
- По мере развития болезни подобная адаптация может утрачиваться

НАЖБП у худых

- У этой группы больных микробиота кишечника обогащена микроорганизмами, вовлеченными в генерацию печеночного жира — они имеют генетический профиль с повышенной распространенностью гена TM6SF2 (2-й член 6-го трансмембранного суперсемейства)

Chen F, Esmaili S, Rogers G, et al. Lean NAFLD: a distinct entity shaped by differential metabolic adaptation [published online ahead of print August 23, 2019]. *Hepatology* <https://doi.org/10.1002/hep.30908> Fracanzani A.L., Petta S., Lombardi R. et al. Liver and cardiovascular damage in patients with lean nonalcoholic fatty liver disease, and association with visceral obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1604-1611

НАЖБП у худых

- Адипозопатия — нарушение баланса БАВ, которые синтезируются адипоцитами, что приводит к инсулинорезистентности (некоторые аллели гена LEPR)
- Степень развития стеатоза печени не коррелирует с ИМТ, но тесно связана с висцеральной жировой тканью

ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ

- Особенности висцеральной жировой ткани:
 - Более богатая иннервация
 - Более широкая сеть капилляров и непосредственное сообщение с портальной системой
 - Более высокая плотность бета-рецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность альфа-2 адренорецепторов и рецепторов к инсулину
 - Секреция различных БАВ (лептин, ФНО-альфа, интерлейкины 1 и 6)

ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ

- Возможно, именно распределение жира, а не столько его общее количество, играет роль в определении сердечно-сосудистого риска
- Повышенное содержание висцерального жира по сравнению с подкожным ассоциируется с большим метаболическим риском и напрямую связано с воспалением и фиброзированием в печени

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИЙ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

□ Шкала Knodell

0 — фиброза нет

1 — фиброз и расширение портальных трактов

2 — появление порто-портальных септ

3 — появляется порто-центральные септы

4 — цирроз печени

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИЙ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

□ Шкала METAVIR

- 0 — фиброз отсутствует
- 1 — фиброз портальных трактов
- 2 — фиброз портальных трактов +
единичные септы
- 3 — фиброз портальных трактов +
множественные септы без цирроза
- 4 — цирроз печени

МЕТОДЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

- Сывороточные маркеры (коллагеназы и их ингибиторы, матриксная металлопротеиназа-9, продукты синтеза коллагена, гиалуроновая кислота, тканевой ингибитор матриксных протеаз 2 типа, альфа₂-макроглобулин, антиген М-30 — фрагменты цитокератина 18)
- ФиброТест (ФиброМакс) — по биохимическим показателям

ТЕСТ ФИБРОМАКС

- 10 показателей крови (альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин –А, ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза), общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови (натощак), триглицериды, общий холестерин) и антропометрические данные

ДИАГНОСТИКА НАСТГ

В последнее время появились указания на диагностическую значимость определения в крови **ИЛ 32**, повышенная концентрация которого указывает на выраженность стеатоза, активность НАСТГ и возможную интенсивность прогрессирования фиброза

ИЛ 32 определяется у больных НАСТГ в гепатоцитах, макрофагах и stellate клетках и является триггером воспаления и фиброзированию

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

- **Ультразвуковая непрямая эластометрия печени /транзиентная эластография/ (FibroScan — фиброскан) — быстрое получение результатов**
- **Акустическая импульсно-волновая /ARFI/ эластография печени/ может быть интегрирована в УЗ-аппараты экспертного класса/**
- **Оба метода у пациентов с ожирением — высокий риск неудачи**

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

- **MR-эластография печени** — высокая точность у больных с ожирением, но очень высокая стоимость оборудования, и исследование требует длительного времени

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

- Допплерографическое исследование сосудов — пульсативный индекс селезеночной артерии и средняя скорость кровотока по воротной вене

ОБЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МАЖБП / НАЖБП И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ

- 1) Снижение веса
- 2) Инсулинсенситайзеры
(метформин)
- 3) Гепатопротекторы (УДХК)
- 4) Гиполипидемические средства
(статины)
- 5) Коррекция кишечного дисбиоза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Номенклатура НАЖБП должна быть заменена на МАЖБП
- Диагноз МАЖБП должен основываться на наличии метаболических расстройств, а не на отсутствии других причин болезни
- МАЖБП может сосуществовать с другими заболеваниями печени
- Вопрос об употреблении алкоголя не должен включаться в номенклатуру диагноза МАЖБП

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Большая группа пациентов с сочетанием МАЖБП и АГЖБП — самостоятельный фенотип заболевания печени, который нуждается в дополнительном изучении
- МАЖБП — гетерогенное заболевание
- Необходимо осуществлять стратификацию пациентов с МАЖБП с определением неинвазивными методами степени фиброза и определения фенотипа болезни для назначения терапии

**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ!**