

© Д. В. Васендин, 2015 г.
УДК 616-056.52:616.36

Д. В. Васендин

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИ- ЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Новосибирский государственный медицинский университет;
Сибирский государственный университет геосистем и технологий,
г. Новосибирск

В последние годы значительно возрос интерес специалистов различных областей медицины — эндокринологов, кардиологов, морфологов, представителей профилактической, клинической и доказательной медицины — к изучению метаболического синдрома (синдрома инсулинорезистентности) в самых разных аспектах, поскольку решение проблем, связанных с профилактикой, диагностикой и лечением метаболического синдрома (МС), вышло за рамки медицинской академической науки и приобрело выраженную социальную значимость. Метаболический синдром широко распространен в популяции: частота его колеблется от 10,6 % в Китае до 24 % в США [17]. В разное время было предпринято множество попыток систематизировать и разработать единые клинико-диагностические критерии МС. Рабочее определение МС было принято ВОЗ в 1999 г.: для диагностики МС необходимо выявить у больного нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2-го типа (СД2) и/или инсулинорезистентность, а также два или более из следующих клинико-лабораторных показателей: повышение артериального давления (АД) более 140/90 мм рт. ст., дислипидемия (повышение уровня триглицеридов (ТГ) более или равное 150 мг/дл и/или снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 35 мг/дл у мужчин и менее 39 мг/дл у женщин, центральное ожирение (отношение окружности талии к окружности бедер более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин) и/или индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², микроальбуминурия (скорость экскреции альбуминов с мочой больше или равна 20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин больше или равно 30 мг/г). При этом состояние углеводного обмена необходимо оценивать в строгом соответствии с критериями, предложенными Комитетом экспертов ВОЗ годом раньше [33].

Всероссийским научным обществом кардиологов были одобрены и рекомендованы к применению рабочие критерии экспертов Национального института здоровья США (NCER ATR III, 2001), согласно которым для диагностики МС достаточно выявления трех или более из следующих симпто-

мов: абдоминальное ожирение по показателю окружности талии более 102 см у мужчин и более 89 см у женщин, повышенный уровень глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л, повышенный уровень ТГ более 1,69 ммоль/л, снижение ХС ЛПВП менее 1,04 ммоль/л для мужчин и менее 1,29 ммоль/л для женщин, а также повышение уровня АД более 135/85 мм рт. ст. В 2005 г. Международный диабетический фонд (IDF) пересмотрел критерии МС, и в Консенсусе IDF был сделан выраженный акцент на центральном ожирении как на основной характеристике МС и были изложены более низкие критерии диагностики центрального ожирения и нарушений углеводного обмена [61]. Согласно критериям IDF, МС — это центральное ожирение (для лиц европеоидной расы окружность талии у мужчин более или равна 94 см, у женщин — более или равна 80 см, для представителей других расовых групп используются этнически специфические величины) в сочетании с двумя или более из следующих признаков: повышение систолического АД более 130 мм рт. ст., диастолического АД более 80 мм рт. ст. или проведение антигипертензивной терапии; повышение уровня ТГ более 1,7 ммоль/л или проведение специфического лечения, снижение уровня ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л для мужчин и менее 1,29 ммоль/л для женщин или проведение специфического лечения; уровень глюкозы плазмы крови натощак более 5,6 ммоль/л или уже диагностированный СД 2.

Выделение метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т. е. при соответствующем лечении можно добиться уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой — предшествует возникновению сахарного диабета СД2 и болезней, в основе которых лежит атеросклероз (ИБС, инфаркт миокарда, церебральный инсульт), являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности. Таким образом, все заметнее начинает сказываться влияние метаболического синдрома на показатели общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [14, 23]. Учитывая необходимость более широкого выявления МС и принимая во внимание специфическую совокупность объединения в определении МС заболеваний, симптомов и патологических проявлений, профессор Н. А. Беляков и др. (2005) считают целесообразным дифференцировать эти компоненты метаболического синдрома на уровни, каждый из которых может быть достаточно четко представлен в патогенезе синдрома: первый (обменный) уровень отражает первичные метаболические нарушения обмена углеводов с развитием ИР, ГИ, НТГ, нарушение липидного обмена с абдоминальным ожирением и высоким уровнем свобод-

ных жирных кислот (СЖК) и ТГ в крови, нарушение белоксинтезирующей функции печени с повышением содержания холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) в крови, нарушения в гормональной регуляции этих видов обменных процессов. Второй уровень (системный) дополняет имеющиеся и потенцирует формирующиеся патологические изменения посредством изменения свойств эндотелия сосудов, изменения ряда показателей гомеостаза (нарушение реологических свойств крови, изменения биологических свойств форменных элементов и химического состава плазмы), нарушение микроциркуляции. Третий — нозологический уровень — включает в себя уже ряд заболеваний (гипертоническая болезнь, СД2 и др.). И, наконец, четвертый уровень, получивший название «уровень вторичных заболеваний и их осложнений», объединяет ИБС, хроническую почечную недостаточность, ишемические нарушения других органов и их систем [2]. В связи с тем, что формирование МС начинается в детском возрасте и задолго до клинической манифестации СД2, заболеваний сердечно-сосудистой системы и долгое время протекает бессимптомно, МС признается актуальной и педиатрической проблемой, а его частота в детском возрасте колеблется от 17,5 до 50 % [3].

Как показали исследования отечественных и зарубежных авторов, печень играет непосредственную роль в патогенезе как метаболического синдрома в целом, так и отдельных его компонентов: ожирения, ИР, атерогенной дислипидемии, при этом печень сама становится органом-мишенью [11, 42].

Известно, что у взрослых практически каждый компонент МС сопровождается вторичным поражением печени по типу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [10, 25], когда более 5 % массы органа составляет жир, накапливаемый в гепатоцитах в виде триглицеридов. Количественная оценка степени жировой дистрофии печени у больных с ожирением указывает на разную степень ее поражения: в 6 — 36 % случаев жировые вакуоли не выявляются, в 17 — 40 % жировая дистрофия охватывает менее $\frac{1}{4}$ печеночных клеток, в 11 — 25 % — от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$, в 17 — 28 % — от $\frac{1}{2}$ до $\frac{3}{4}$, в 15 — 17 % — свыше $\frac{3}{4}$ печеночной паренхимы [34]. Известно также, что если средняя распространенность НАЖБП составляет 23 % и колеблется в интервале от 3 до 58 %, то среди людей с избыточной массой тела она достигает 74 — 100 % [15]. В настоящее время ожирение является одним из самых распространенных метаболических нарушений у взрослого населения, особенно в экономически благополучных странах, где ожирением страдают 25 — 30 % населения. В России (в среднем) 30 % лиц трудоспособного возраста имеют ожирение и 25 % — из-

быточную массу тела. До 1980 г. частота ожирения в индустриально развитых странах не превышала 10 %, а уже в 2005 г. свыше 1,6 млрд населения планеты имели избыточный вес, в том числе более 400 млн — ожирение. Согласно некоторым прогнозам, к 2016 г. избыточная масса тела будет отмечаться у 2,3 млрд человек и более чем у 700 млн — ожирение [26]. При ожирении страдают практически все системы организма, при этом уникальным органом, где перекрещиваются все метаболические пути и осуществляются ключевые обменные процессы, является печень. Распространенность заболевания в целом по России у взрослого населения составляет 27 % с колебаниями от 20 % на юге до 32 % в Сибири, у 4,5 % отмечаются признаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [30]. В детской популяции у детей с ожирением НАЖБП выявляется у 68 %, а при наличии МС — у 84 % детей [53]. Данные Т. А. Боковой с др. [3] и других исследователей свидетельствуют о том, что НАЖБП выявляется у $\frac{2}{3}$ детей с МС (до 70 %) [46, 53]. Тем не менее, до 25 % больных с НАЖБП могут не страдать ожирением, но иметь четкие лабораторные доказательства инсулинорезистентности. Взаимосвязь между ожирением как основным компонентом МС и жировым перерождением печени подтверждается теорией «двух ударов», представляющей собой обобщающую модель патогенеза НАЖБП. Патогенез НАЖБП при ожирении сложный, в нем участвуют ИР, адипоцитокينات, медиаторы воспаления и целый ряд других факторов. Индивидуальный вклад каждого из них в развитие НАЖБП и ее прогрессирование требует дальнейшего изучения. Патогенез НАЖБП включает в себя механизмы, ассоциированные с ожирением и воспалением: ИР, приводящую к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, хроническому воспалению, и изменение секреции адипоцитокinov [32]. Согласно вышеупомянутой теории, «первым ударом» является увеличение поступления СЖК в печень. Накопление жира в гепатоцитах является следствием как повышенного поступления СЖК из жировой ткани, так и снижения скорости их окисления в митохондриях и избыточного синтеза СЖК из ацетилкоэнзима А. Увеличение притока СЖК и снижение скорости их окисления приводит к этерификации СЖК с избыточным образованием ТГ в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности, которые, в свою очередь, способствуют усилению свободно-радикального окисления липидов и накоплению продуктов их перекисного окисления — это «второй толчок» [52]. В условиях повышенного поступления СЖК в печень возрастает роль микросомального окисления жирных кислот с участием цитохрома P450 (CYP2E1 и CYP4A), уменьшается окисление СЖК в митохондриях, что приводит

к образованию и накоплению реактивных форм кислорода, обладающих прямым цитопатическим воздействием на гепатоциты и инициирующих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). На фоне нарастающей секреции провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО- α , секретлируемым макрофагами жировой ткани, интерлейкином-6 и интерлейкином-8, реактивные формы кислорода способствуют разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и, в конечном итоге, повреждению гепатоцитов и их некрозу. У пациентов с НАСГ установлена повышенная экспрессия мРНК ФНО- α не только в жировой ткани, но и печени [36]. Кроме того, продукты перекисного окисления липидов (альдегиды) при НАЖБП активируют звездчатые клетки печени перекисными альдегидами, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также индуцируют перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Mallory и стимулируют хемотаксис нейтрофилов, что также способствует повреждению гепатоцитов и развитию стеатогепатита. Многочисленные исследования подтверждают чрезвычайную важность оксидативного стресса как критического патофизиологического механизма НАЖБП [47], способствующего развитию дисфункции эндотелия. Следовательно, избыток свободных радикалов и активация системы цитохрома P450, приводящие к хронической активации эндотелия, играют ведущую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, разрушении липидов клеточных мембран, повреждении ДНК и других внутриклеточных белков гепатоцитов и в последующем развитии фиброза и цирроза. Это подтверждают опубликованные данные: в биоптатах печени пациентов с ожирением и НАЖБП — более высокие уровни перекисидации липидов, чем в норме [32]. В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [55]. В патогенезе НАЖБП принимают участие гены, участвующие в метаболизме глюкозы, липидов, воспалении и развитии фиброзного процесса [45]. Результаты клинических исследований однозначно подтверждают ассоциацию НАЖБП с ожирением и МС. Так, более чем у 90 % пациентов с НАЖБП и ожирением выявляется хотя бы один из компонентов МС (критерии IDF, 2005). По мере увеличения числа компонентов МС вероятность наличия НАЖБП возрастает [35]. Полиморфизм гена, кодирующего синтез участвующего в транспорте СЖК белка адипонутрина (PNPLA3), может способство-

вать повышению риска развития НАЖБП, независимо от степени тяжести ожирения и СД, посредством не только снижения активности триацилглицеролгидролаз и увеличения концентрации ТГ, но и влияния на дифференцировку адипоцитов через активацию PPAR- γ [45]. Полиморфизм 493 G/T гена MTP, кодирующего белок — переносчик триглицеридов в ЛПОНП, также может ассоциироваться с развитием НАЖБП. Полиморфизм генов ENPP1/PC-1 Lys121Gln и IRS-1 Gly972Arg ассоциируется с повышением риска развития фиброза. Также установлено, что полиморфизм гена MiRNA-10b, регулирующего накопление липидов и уровень ТГ, в культуре клеток подавляет синтез рецепторов PPAR- α , приводя к развитию стеатоза печени [41]. В настоящее время инсулинорезистентность рассматривается как самостоятельный фактор, способный определить развитие и прогрессирование НАЖБП, которая встречается у 34 — 75 % пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а при наличии НАЖБП инсулинорезистентность выявляется в 70 — 100 % случаев. У пациентов с СД2 отмечена более высокая распространенность НАЖБП по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 1-го типа, что также свидетельствует о значении инсулинорезистентности в развитии НАЖБП [35]. Мы упомянули о воспалении как об одном из важных патогенетических звеньев в формировании НАЖБП. И весьма своевременным представляется вопрос: что же все-таки больше способствует прогрессированию жировой патологии печени — накопление в гепатоцитах жира или же воспалительный процесс? Ряд исследователей небезосновательно придерживаются второй точки зрения, так как именно воспалением провоцируется большая часть регистрируемых при НАЖБП гистологических изменений (от повреждения мембран с некрозом клеток до активации звездчатых клеток перекисными альдегидами) [4]. И представляется возможным квалифицировать стеатогепатит как фактор, провоцирующий прогрессирование НАЖБП [12].

До относительно недавнего времени это заболевание расценивалась как патологическое состояние, возникающее и формирующееся почти исключительно у тучных людей, в большинстве случаев — женщин с инсулиннезависимым сахарным диабетом и квалифицировалось как состояние с благоприятным прогнозом для жизни [49]. В работах ряда исследователей показано, что НАЖБП как хронический гепатит неинфекционной этиологии на стадии стеатогепатита неалкогольного генеза может прогрессировать до цирротической стадии в 15 — 50 % случаев [39] и приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [59]. L. A. Adams et al. показали, что наличие НАЖБП уменьшает среднюю продолжительность жизни больных [31]. А по еди-

ничным результатам проведенного динамического гистологического контроля, более чем у $1/3$ пациентов с НАЖБП наблюдается прогрессирование процесса (развитие цирроза у $1/6$ обследованных) [24].

К настоящему времени доказано, что именно НАЖБП является основной причиной развития хронических заболеваний печени. У лиц с высокой степенью ожирения НАЖБП выявляется в 91 % случаев, при наличии метаболического симптомокомплекса — у 63–70 % пациентов [60]. Согласно некоторым данным, в современных России, Северной Америке, Японии и Европе распространенность НАЖБП во взрослой популяции варьирует от 10 до 40 % [9].

Впервые жировой гепатоз был описан в 1968 г. [28]. Термин «неалкогольный стеатогепатит», предложенный J. Ludwig et al., используется в настоящее время и определяется как совокупность клинических проявлений, характерных для пациентов, не злоупотребляющих алкоголем в анамнезе, но имеющих патогистологические изменения в печеночной ткани, подобные изменениям при алкогольном гепатите [50]. Американская ассоциация гастроэнтерологов, Комитет клинической практики и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени [58] рекомендуют использовать термин «неалкогольная жировая болезнь печени». В соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра [48], для использования в Российской Федерации рекомендован термин «жировая дистрофия печени», объединяющий две возможные морфологические формы или стадии болезни — стеатоз и стеатогепатит, но у морфологов до сих пор широко применяются термины «жировая дистрофия», «жировое перерождение печени», «жирная печень» и некоторые другие. Но все эти медико-биологические определения совершенно справедливо имеют право на существование как объединяющие две возможные морфологические формы как стадии болезни — стеатоз и стеатогепатит. В настоящее время исследователи выделяют 4 морфологические формы жировой дистрофии — очаговая диссеминированная без клинических проявлений, выраженная диссеминированная, зональная (в различных отделах дольки) и диффузная, по сути, отражают стадийность НАЖБП как динамически прогрессирующего дисметаболического процесса: развиваясь от центра, накопление жировых включений в гепатоцитах постепенно полностью охватывает дольки печени. Мелкокапельный стеатоз в гепатоцитах без видимых нарушений структуры клеток постепенно трансформируется в крупнокапельные изменения со смещением ядер к периферии гепатоцитов. При разрыве мембран гепатоцитов происходит слияние нескольких жировых капель с образованием жировых кист,

в цитоплазме часто обнаруживаются не сливающиеся, окруженные тонкой мембраной капли жира, характеризующие хронический процесс — жировую дегенерацию печени [24]. Последовательными этапами, определяющими структурные изменения в печени, являются стеатоз — преобладание жировой дистрофии гепатоцитов над всеми другими морфологическими изменениями; стеатогепатит с характерными для него выраженными воспалительными инфильтратами как в строме, так и в паренхиме с наличием очаговых некрозов; стеатотифиброз с преобладанием фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры и, наконец, стеатотифиброз, характеризующий нарушение дольковой структуры печени [8].

Установлена четкая корреляция между НАЖБП и нарушениями углеводного обмена, обусловленными инсулинорезистентностью [20]. Как известно, основным источником энергии в организме являются триглицериды, синтез и депонирование которых осуществляется в адипоцитах — жировых клетках. Ключевым звеном в системе регуляции количества жировой ткани в организме являются сами адипоциты, выделяющие ряд биологически активных веществ, регулирующих аппетит, в первую очередь — специфический белок лептин. Выявлен четкий параллелизм между количеством лептина в крови и содержанием жировой ткани; также было показано, что экспрессия гена определяется не только количеством жировой ткани, но и содержанием ТГ в адипоцитах [43]. Экспрессия гена лептина возрастает под влиянием инсулина, глюкокортикоидных гормонов, эстрогенов. Помимо этого, участие адипоцитов в контроле массы жировой ткани может зависеть от количества непосредственно вырабатываемого ими тепла [19]. Механизмы, определяющие количество клеток, тесно связаны с липидным обменом. Ген ADD1/SREBP контролирует не только превращение фибробластов в адипоциты, но также синтез жирных кислот и холестерина. Вероятно, экспрессия этого гена в значительной мере определяет гиперхолестеринемию, но, с другой стороны, уровень холестерина, связанного с ЛПВП, в плазме у страдающих ожирением лиц часто снижен.

Морфологическим субстратом стеатоза является накопление в гепатоцитах липидов с различной выраженностью жировой дистрофии от мелкокапельной до развития жировых кист. Жировая дистрофия может быть диффузной или локализованной, прежде всего, в центральных зонах долек и сопровождается формированием жировых кист [24]. Жировые включения могут локализовываться в любых зонах печеночной дольки. Наряду с жировой дистрофией гепатоцитов, наблюдаются некроз и/или воспалительная инфильтрация, что и позволяет диагностировать стеатогепатит [22].

Исследование биоптатов печени в экспериментальной модели НАСГ обнаруживает апоптоз гепатоцитов. Причем активность апоптотического процесса в клетке коррелирует с выраженностью заболевания [57]. Обращает на себя внимание выраженное изменение структуры и формы гепатоцитов, особенно при алкогольной болезни печени (явление полиморфизма). Согласно мнению Х. Мансурова и С. Кучак [18], выраженный полиморфизм гепатоцитов наблюдается при активных дистрофических изменениях и является признаком регенерации. Дискомплексация печеночных балок как признак воспалительно-некротических изменений коррелирует с выраженностью воспалительного процесса [13]. Дискомплексация печеночных балок может быть очаговой или диффузной, может быть сочетанной. Состав клеточных инфильтратов зависит от многих факторов; у больных НАЖБП чаще определяется лимфомакрофагальная инфильтрация. Интересно отметить, что при алкогольной болезни печени инфильтрация портальных трактов лейкоцитами встречается в 3 раза чаще, чем при НАЖБП [22]; Kh. Kh. Mansurov, G. K. Mirodzhov et al. в 2005 г. показали, что при НАСГ инфильтрация синусоидов преимущественно лимфомакрофагальная, в то время как проникновение лейкоцитов более типично для алкогольного стеатогепатита [51]. Выраженность инфильтрации при алкогольной болезни печени больше, нежели при неалкогольной, причем существует взаимосвязь между инфильтрацией портального тракта с выраженностью его фиброза.

Не все морфологи считают важным критерием для постановки диагноза НАСГ наличие телец Mallory [37], другие квалифицируют их наличие как морфологический признак поражения печени алкогольного генеза [1].

Морфологические и биохимические маркеры интенсивности фиброзообразования при НАЖБП указывают на его наличие уже на этапе стеатоза, хотя депонирование жировых включений в гепатоцитах нередко носит хронический характер. Некоторые исследователи отмечают, что степень стеатоза часто соответствует выраженности фиброза, но все же жировая дистрофия печени без воспаления наблюдается чаще, чем стеатогепатит, а у многих пациентов стеатоз в течение жизни так и не успевает прогрессировать в цирроз [40]. Тем не менее имеются предположения, что сочетание высокого ИМТ с пониженным уровнем активности аланинаминотрансферазы сыворотки крови можно расценивать как признак прогрессирующего фиброза при НАЖБП [56]. Уже на стадии СГ зарегистрированы существенные изменения метаболизма компонентов внеклеточного матрикса: усиление интенсивности синтеза коллагена, гликозаминогликанов, острофазовых белков на фоне дос-

товерного снижения интенсивности процессов коллагенолиза и биосинтеза гликопротеинов. Избыточное коллагенообразование, повышенный синтез цитокинов, сопровождающие активность патологического процесса в печени, стимулируют тромбоциты в системе внутрипеченочных вен к выбросу тромбоцитарного фактора роста- α и трансформирующего фактора роста- β , что способствует дальнейшему развитию фиброза. О. С. Хухлиной показано, что индекс фиброза возрастает по мере увеличения активности СГ [29]. Интересно, что и ИР чаще отмечается у пациентов с СГ, чем с печеночным стеатозом [54], а, по мнению некоторых авторов, сочетание инсулинорезистентности и абдоминального ожирения обладает триггерным влиянием на активность и стадию развития НАСГ и его переход в цирроз [7].

Пожалуй, главной особенностью фиброза печени как типовой реакции на хроническое поражение является наличие так называемых «точек роста» соединительной ткани (портальная зона, центральная зона дольки и пространства Диссе), в соответствии с которыми формируются портальный, центральный и перигепатоцеллюлярный фиброз — последний прогностически наиболее неблагоприятен, так как сопряжен с нарушениями транссинусоидального обмена и метаболической функции гепатоцитов, а известная резорбция коллагеновых фибрилл гепатоцитами за счет их макрофагальных свойств [27] при НАЖБП «сглаживается», и перигепатоцеллюлярный фиброз имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию. В условиях СГ дополнительно активируются фиброзирующие механизмы других матриксproduцирующих клеток (фибробластов и миофибробластов портальных трактов, гладкомышечных клеток сосудов и миофибробластов вокруг центральных вен). Этому также способствует активация метаболических нарушений, сопряженная с воспалительным процессом [54]. Окислительный стресс и TNF/эндотоксипосредованное повреждение, согласно известной теории «двух ударов», реализуют переход от стеатоза печени к стеатогепатиту. Окислительный стресс ведет к компенсаторной гиперинсулинемии, активирующей симпатическую нервную систему и усиливает дальнейшее избыточное образование продуктов свободнорадикального окисления. Последние при истощении многоступенчатой системы антиоксидантной защиты срывают механизмы адаптации и способствуют развитию уже нерегулируемого оксидативного стресса, который, опосредуя высвобождение фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-1 β , также приводит к дефициту секреции и дефектам действия инсулина [20]. И если длительное время пытались определить первопричину воспаления, то исследования последних лет по-

казали, что само ожирение способствует провоспалительному выделению цитокинов и формированию, поддержанию воспалительного процесса в печени. Установлено, что цитокины адипоцитов («адипокины») и лептин могут играть ключевую роль в прогрессировании НАЖБП, так как TNF- α и ряд других приводят не только к повреждению гепатоцитов, но и к развитию ИР [16, 38, 44].

Конечной стадией дистрофических и некробиотических процессов является некроз гепатоцитов, который стимулирует фиброгенез, характеризующийся формированием септ, играющих, в свою очередь, ведущую роль в развитии фиброзного процесса. Образованию фиброзной ткани в печени способствует и инфильтрация свободными жирными кислотами, приводя опосредованно, через влияние продуктов перекисного окисления липидов, к запуску каскада фиброгенеза. У больных с АЖБП процессы фиброобразования более выражены [22]. Фиброз печени, как правило, развивается при длительно протекающих, хронических процессах. Большая активность процессов фиброобразования при алкогольной болезни печени объясняется тем, что повреждение гепатоцитов и воспалительная реакция, значительно более выраженная при алкогольном стеатогепатите, являются мощными стимуляторами фиброгенеза. Не менее важным механизмом повреждения клеток печени является образование свободных радикалов и реактивных метаболитов (СЖК как источники ПОЛ) [58]. ПОЛ являются также стимуляторами коллагенообразования. Кроме того, они способны активировать звездчатые клетки печени. Эффектами ПОЛ представляется возможным объяснить многие наблюдаемые при стеатогепатите патогистологические эффекты. Помимо активации звездчатых клеток, при ожирении происходит экспрессия маркера апоптоза Bcl-2. В процессе активации звездчатые клетки приобретают способность к продукции цитокина TGF- β , делению и дифференцировке в миофибробласты (продуцирующие преимущественно коллаген 3 типа), стимулирующие синтез фиброзной ткани во внеклеточный матрикс печени и ингибирующие его деградацию — в этих условиях TGF- β представляет собой важный фактор поддержания процессов фиброгенеза [16]. При длительном персистировании процесса, стимуляция звездчатых клеток сопровождается цирротическими изменениями в клетках печени [5].

TNF-R1, являющийся рецептором клеточной гибели, играет важную роль в процессах апоптоза гепатоцитов. Имеются данные об экспрессии TNF-R1 при неалкогольном стеатогепатите. Также известно, что через туморонекротизирующий фактор-альфа (TNF- α) осуществляется передача сигналов TNF-R1, что важно в регулировании пролиферации гепатоцитов [49].

Как установлено профессора С. В. Мичуриной и др., при ожирении в патологический процесс вовлекается не только сама печень, но и весь ее тканевой микрорайон. Так, установлено, что структурные изменения в паренхиматозных клетках сопровождаются функциональным напряжением капилляро-соединительнотканых структур, нарушением кровообращения и лимфотока в печени. Ожирение приводит к увеличению емкости синусоидных капилляров на фоне нарушений в системе оттока, что ведет к увеличению давления в синусной системе (это в итоге приводит к нарушению гемато-паренхиматозного барьера), ухудшению трофики паренхиматозных клеток органа, развитию тканевой (гистотоксической) гипоксии, создавая условия к инициации процессов фиброгенеза и некроза [6, 21]. Расширение лимфатических пространств Малла — щелей между паренхимой печени и соединительной тканью, окружающей ветви воротной вены, — свидетельствует о напряженном состоянии путей тканевой внесосудистой микроциркуляции, затруднении продвижения жидкостных составляющих, отводимых от печеночной дольки. При этом по расширенным тканевым щелям и лимфатическим сосудам происходит интенсивная миграция лимфоидных элементов и макрофагов.

Таким образом, научно доказанная тесная связь НАЖБП с развитием МС и отдельных его компонентов предполагает заключение, что среди органов-мишеней при этом тяжелом синдромологическом состоянии, даже независимо от степени тяжести ожирения, печень занимает главенствующую позицию как орган, первым претерпевающий характерные для НАЖБП изменения, сопровождающиеся нарушением метаболизма во всем организме. Дислипотеинемия (нарушение соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов) играет важную роль в формировании метаболического симптомокомплекса при ожирении и других ассоциированных с ожирением заболеваниях. Многие исследователи обоснованно придерживаются мнения, что измененные функции печени являются первопричиной нарушений процессов липидного обмена, следовательно, измененное патологическое функционирование печени может быть самостоятельным, дополнительным и независимым фактором риска развития дислипидемий и ожирения, облигатного для метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — Т. 36. — № 4. — С. — 9.
2. Беляков Н. А. и др. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). — СПб.: СПбМАПО, 2005. — 440 с.
3. Бокова Т. А. Метаболический синдром у детей: учеб. пособие. — М.: Форте принт, 2013. — 36 с.

4. Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит // Врач. — 2006. — № 7. — С. 33—37.
5. Буеверов А. О., Маевская М. В., Широкова Е. Н. Неалкогольный стеатогепатит. — М.: МГМА им. И. М. Сеченова, 2005. — 17 с.
6. Васендин Д. В., Мичурина С. В., Ищенко И. Ю. Морфологические особенности печени крыс Вистар при экспериментальном ожирении // Тр. VIII Всеросс. науч.-практ. конф. с междунаро. участием «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». — СПб., 2013. — Т. 8. — Ч. II. — С. 663—665.
7. Вахрушев Я. М., Сучкова Е. В. Жировой гепатоз // Терапевт. арх. — 2006. — Т. 78. — № 11. — С. 83—86.
8. Голощапов А. В. Характеристика основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома и морфо-функциональное состояние печени у молодых мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 22 с.
9. Друпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему // Лечащий врач. — 2010. — № 5. — С. 57—60.
10. Егорова Е. Г., Ильченко Л. Ю. Печень и метаболический синдром // Гепатология. — 2005. — № 4. — С. 28—35.
11. Захарова И. Н., Звенигородская Л. А., Яблочкова С. В. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: современные возможности патогенетической терапии // Эффектив. фармакотерапия. — 2012. — № 2. — С. 32—36.
12. Ильченко Л. Ю., Винницкая Е. В. Повреждение клеточных мембран при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах и их коррекция // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1. — С. 64—65.
13. Комаров Д. В., Цинзерлинг В. А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени: практ. руко. — СПб.: СОТИС, 1999. — 245 с.
14. Липиды крови, ожирение и уровень осложнений гипертонической болезни в зависимости от психосоматических особенностей пациента и лечения / Г. А. Усенко и др. // Вестник Санкт-Петербург. гос. ун-та. Сер. 11: Медицина. — Вып. 1. — С. 133—141.
15. Маев И. В., Дичева Д. Т. Патогенетические механизмы формирования патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом и пути их коррекции // Consilium Medicum. — 2008. — № 2. — С. 33—36.
16. Маевская М. В. Алкогольная болезнь печени // Консилиум медиком. — 2001. — Т. 3. — № 6. — С. 2—10.
17. Мамедов М. Н., Оганов Р. Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома // Кардиология. — 2004. — № 9. — С. 15.
18. Мансуров Х. Х., Кучак С. Н. Биопсия печени: Атлас гистологических исследований. — Душанбе: АМН СССР, 1964. — 40 с.
19. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / В. А. Алмазов и др. — СПб.: СПбГМУ, 1999. — 208 с.
20. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики / В. Б. Гриневич и др. // Росс. кардиол. журн. — 2003. — Т. 39. — № 1. — С. 74—79.
21. Мичурина С. В., Васендин Д. В., Ищенко И. Ю. Структурно-функциональные изменения в печени крыс Вистар с экспериментальным ожирением и коррекцией мелатонином // Известия Тульского гос. ун-та. Серия: Естеств. науки. — Вып. 1. — Ч. 1. — С. 291—299.
22. Мухтар А. А. Клинико-морфологическая характеристика жировой болезни печени невирусной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 17 с.
23. Оганов Р. Г., Перова Н. В., Метельская В. А. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 1. — С. 56—59.
24. Подымова С. Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинко-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Терапевт. арх. — 2006. — Т. 78. — № 4. — С. 32—38.
25. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита / Г. Е. Ройтберг и др. // Гепатология. — 2005. — № 5. — С. 30—36.
26. Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 1. — С. 5—19.
27. Ультроструктурное и иммуногистохимическое исследование звездчатых клеток печени в динамике фиброза и цирроза печени инфекционно-вирусного генеза / Г. И. Непомнящих и др. // Бюлл. эксперимент. биологии и мед. — 2006. — Т. 142. — № 12. — С. 681—686.
28. Хазанов А. И. Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени / А. И. Хазанов. — М.: Медицина, 1968. — 404 с.
29. Хухлина О. С. Особенности патоморфологических и метаболических параметров фиброза печени у больных с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени // Сучасна гастроентерология. — 2005. — № 5 (25). — С. 34—40.
30. Цуканов В. Н., Тонких Ю. А., Каспаров Э. Р. Неалкогольная болезнь печени у взрослого населения России (распространенность и факторы риска) // Врач. — 2010. — № 9. — С. 1—4.
31. Adams L. A., Talwalkar J. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40 (3 Suppl. 1). — P. S34—S38.
32. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / K. Milner et al. // Hepatology. — 2009. — № 49 (6). — P. 1926—1934.
33. Alberti K., Zimmet P. For the WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and complications. P. 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15. — P. 539—553.
34. Andersen T., Gluud G. Liver morphology in morbid obesity: a literature study // Int. J. Obes. — 1984. — № 8. — P. 97—106.
35. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance / G. Marchesini et al. // Am. J. Med. — 1999. — № 107 (5). — P. 450—455.
36. Browning J. D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J. D. Browning, J. D. Horton // J. Clin. Invest. — 2004. — № 114. — P. 147—152.
37. Brunt E. M. Nonalcoholic steatohepatitis // Sem. Liver Dis. — 2001. — Vol. 21. — № 1. — P. 3—20.
38. Calabro P., Yeh E. T. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ // Subcell. Biochem. — 2007. — Vol. 42. — P. 63—91.
39. Day C. P. From fat to inflammation // Gastroenterology. — 2006. — № 30. — P. 207—210.
40. Day C. P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — № 1. — P. 375—378.
41. Effect of mi-RNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR- α expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD / L. Zheng et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — № 25 (1). — P. 156—163.
42. Fan J. G. et al. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — № 22. — P. 1086—1109.

43. *Friedmann J. M.* The alphabet of weight control // *Nature*. — 1997. — Vol. 385. — P. 119–120.

44. Gene expression of tumor necrosis factor and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients / J. Crespo et al. // *Hepatology*. — 2001. — Vol. 34. — P. 1158–1163.

45. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease / P. Dongiovanni et al. // *Gut*. — 2010. — № 59. — P. 267–273.

46. *Gupta R.* The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 24. — № 11–12. — P. 907–911.

47. Importance of cytokines, oxidative stress and expression of BCL-2 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / N. Torer et al. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. — 2007. — № 42 (9). — P. 1095–1101.

48. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. — Geneva: WHO, 1995.

49. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death / S. Dam-Larsen [et al.] // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 750–755.

50. *Ludwig J. et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* — 1980. — Vol. 55. — № 3. — P. 434–438.

51. *Mansurov Kh. Kh., Mirodzhov G. K., Mansurova F. Kh.* Clinical and morphological features of alcoholic steatohepatitis // *Klin. Med.* — 2005. — Vol. 83. — № 4. — P. 37–40.

52. *Musso G., Gambino R., Cassader M.* Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obesity Reviews*. — 2010. — № 11 (6). — P. 430–445.

53. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? / J. F. Fu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 14. — № 17 (6). — P. 735–742.

54. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects / P. M. Gholam et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — № 2. — P. 399–408.

55. Plasma trans-forming growth factor-beta level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study / T. Hasegawa et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — № 15 (10). — P. 1667–1672.

56. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients / J. W. Park et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22. — № 4. — P. 491–497.

57. *Reddy J. K.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis III. Peroxisomal β -oxidation, PPAR- α and steatohepatitis // *Am. J. Physiol.* — 2005. — Vol. 22. — № 10. — P. G1333–G1339.

58. *Sanyal A. J.* American Gastroenterological Association, AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123. — № 5. — P. 1705–1726.

59. *Targher G., Marra F., Marchesini G.* Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal

effect or epiphenomenon? // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51. — P. 1947–1963.

60. *Targher G.* Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens // *Diabet. Med.* — 2007. — № 24. — P. 1–6.

61. *Zimmet P., Alberti G., Shaw J.* A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and results // *Diabetes Voice*. — 2005. — Vol. 50. — P. 31–33.

РЕЗЮМЕ

Д. В. Васендин

Структурные изменения в печени при метаболическом синдроме

Научно доказанная тесная связь неалкогольной жировой болезни печени с развитием метаболического синдрома и отдельных его компонентов предполагает заключение, что среди органов-мишеней при метаболическом симптомокомплексе, даже независимо от степени тяжести ожирения, печень занимает главенствующую позицию как орган, первым претерпевающий характерные для неалкогольной жировой болезни печени изменения, сопровождающиеся нарушением метаболизма во всем организме. Дислипотеинемия играет важную роль в формировании метаболического синдрома при ожирении и других ассоциированных с ожирением заболеваниях. Измененные функции печени являются первопричиной нарушений процессов липидного обмена, следовательно, патологическое функционирование печени может быть самостоятельным, дополнительным и независимым фактором риска развития дислипидемий и ожирения как основного компонента метаболического синдрома.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром.

SUMMARY

D. V. Vasendin

Structural changes in the liver in metabolic syndrome

Scientifically proven close relationship of nonalcoholic fatty liver disease with development of metabolic syndrome and its individual components involves the conclusion that the target organ in metabolic symptom, even regardless of the severity of obesity, the liver occupies a dominant position, as the body undergoes the first characteristic of non-alcoholic fatty liver disease changes, involving violation of metabolism in the body. Dislipoproteinemia plays an important role in the formation of metabolic syndrome in obesity and other obesity-associated diseases. Altered liver function are the root cause of violations of processes of lipid metabolism and, consequently, abnormal functioning of the liver may be a separate, additional and independent risk factor for development of dyslipidemia and obesity as the main component of the metabolic syndrome.

Keywords: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome.