



Феномен метаболически ассоциированной жировой болезни печени в патогенезе желчнокаменной и гипертонической болезни

Молчанова Н.Д.¹, Шрайнер Е.В.^{1,2}, Хавкин А.И.^{3,4}, Денисов М.Ю.¹, Николайчук К.М.¹, Ковалева А.Я.², Лифшиц Г.И.^{1,2}

¹ Новосибирский государственный университет, (ул. Пирогова 1, Новосибирск, 630090, Россия)

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, (ул. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия)

³ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

⁴ Белгородский государственный исследовательский университет. Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия)

Для цитирования: Молчанова Н.Д., Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Денисов М.Ю., Николайчук К.М., Ковалева А.Я., Лифшиц Г.И. Феномен метаболически ассоциированной жировой болезни печени в патогенезе желчнокаменной и гипертонической болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 83–91. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-83-91

✉ Для переписки:
Шрайнер Евгения Владимировна
sch704@icloud.com

Молчанова Наталия Дмитриевна, врач терапевт, ординатор первого года Института медицины и психологии В. Зельмана
Шрайнер Евгения Владимировна, к.м.н., врач гастроэнтеролог, педиатр, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета
Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института
Денисов Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В. Зельмана
Николайчук Кирилл Михайлович, студент Института медицины и психологии В. Зельмана
Ковалева Анна Ярославовна, врач-кардиолог, младший научный сотрудник
Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., зав. лаборатории персонализированной медицины; проф. кафедры внутренних болезней Института медицины и психологии В. Зельмана

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является быстро прогрессирующим по распространенности заболеванием. Наиболее часто встречается у лиц мужского пола, средний возраст возникновения — около 50-ти лет. Люди, страдающие избыточной массой тела, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, особо подвержены развитию НАЖБП за счет общих патофизиологических процессов развития. Возникновение и прогрессирование НАЖБП определяют генетические и эпигенетические факторы. Среди генов выделены те, что преимущественно влияют на развитие НАЖБП: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7*, *HSD17B13*. Также ведутся исследования в отношении генов: *APOB*, *PCSK9*, *APOC3*, *MTP*, *SOD2*, *TNF-α*, *TGF-β*. Среди факторов, ассоциированных с развитием НАЖБП, особое внимание уделяют инсулинорезистентности и ожирению, митохондриальной дисфункции, липотоксичности и выбросу провоспалительных цитокинов. Общие механизмы развития НАЖБП, гипертонической болезни (ГБ) и желчнокаменной болезни (ЖКБ) объясняют их частое параллельное течение. Современное представление патогенеза исключает возможность дальнейшего использования диагноза «неалкогольная жировая болезнь печени», поскольку стало ясно, что поражение печени носит мультифакторный характер и не может определяться как «диагноз исключения». Необходимость оптимизации термина НАЖБП в «метаболически ассоциированную жировую болезнь печени» активно обсуждается.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, гипертоническая болезнь

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: AHYBPI



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-83-91>

The phenomenon of metabolically associated fatty liver disease in the pathogenesis of cholelithiasis and hypertension

N.D. Molchanova¹, E.V. Shreiner^{1,2}, A.I. Khavkin^{3,4}, M.Yu. Denisov¹, K.M. Nikolaychuk¹, A.Ya. Kovaleva², G.I. Lifshits^{1,2}

¹ Novosibirsk State University, (1, st. Pirogova, Novosibirsk, 630090, Russia)

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, (8, Akademika Lavrentieva St., Novosibirsk, 630090, Russia)

³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya St., 62, Moscow, 115093, Russia)

⁴ Belgorod State Research University. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, (85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia)

For citation: Molchanova N.D., Shreiner E.V., Khavkin A.I., Denisov M.Yu., Nikolaychuk K.M., Kovaleva A.Ya., Lifshits G.I. The phenomenon of metabolically associated fatty liver disease in the pathogenesis of cholelithiasis and hypertension. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 83–91. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-83-91

✉ **Corresponding author:**

Evgenia V. Shrayner
sch704@icloud.com

Natalia D. Molchanova, resident at the V. Zelman Institute of Medicine and psychology; ORCID: 0009-0004-3562-9025

Evgenia V. Shrayner, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; researcher of the institute; ORCID: 0000-0003-3606-4068

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A.V. Mazurin; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Mikhail Yu. Denisov, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0003-1173-7553

Kirill M. Nikolaychuk, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0001-8364-6066

Anna Ya. Kovaleva, cardiologist, junior researcher of the laboratory of personalized medicine; ORCID: 0000-0002-7041-5071

Galina I. Lifshits, MD, Head of the Laboratory of Personalized Medicine; Professor of the Department of Internal Medicine V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0001-9048-7710

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a rapidly progressive disease in terms of prevalence. It is most common in male individuals, with an average age of onset around 50 years of age. People suffering from overweight, obesity, type 2 diabetes mellitus are particularly susceptible to the development of NAFLD due to common pathophysiological processes of development. Genetic and epigenetic factors determine the occurrence and progression of NAFLD. Among genes there are those that predominantly affect the development of NAFLD: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7*, *HSD17B13*. There are also ongoing studies on the following genes: *APOB*, *PCSK9*, *APOC3*, *MTP*, *SOD2*, *TNF-α*, *TGF-β*. Among the factors associated with the development of NAFLD, special attention is paid to insulin resistance and obesity, mitochondrial dysfunction, lipotoxicity and release of pro-inflammatory cytokines. The common mechanisms of development of NAFLD, hypertension (HT) and cholelithiasis (CHD) explain their frequent concurrent course. The modern presentation of pathogenesis excludes the possibility of further use of the diagnosis «nonalcoholic fatty liver disease», as it has become clear that liver damage is multifactorial and cannot be defined as a «diagnosis of exclusion». The need to optimise the term NAFLD into «metabolically associated fatty liver disease» is being actively discussed.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, hypertension

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертония

АД — артериальное давление

АФК — активные формы кислорода

ГБ — гипертоническая болезнь

ГЦК — гепато-целлюлярная карцинома

ЖКБ — желчнокаменная болезнь

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена — 1

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинорезистентность

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности

МС — метаболический синдром

МАЗБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ — неалкогольный стеатогепатит

ПЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СЖК — свободные жирные кислоты
СРБ — С-реактивный белок
ТАГ — триацилглицериды

ФНО- α — фактор некроза опухоли- α
ФС-8 — фактор свертывания — 8
ХС — холестерин
LXR — печеночный X-рецептор
FXR — фарнезопидный X-рецептор

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в современном мире является наиболее распространенным заболеванием. Глобальная распространенность НАЖБП увеличивается с каждым годом в среднем на 0,7%. Согласно данным исследования Michael H. Le и соавт., включившего 5 399 254 человек, распространенность составила 37,3% на 2019 год, в то время как в 2015 году глобальная распространенность оценивалась в 25%. Развитию НАЖБП больше подвержены лица мужского пола, средний возраст около 50-ти лет, а также — страдающие ожирением и/или сахарным диабетом 2-го типа. Выявлено, что у пациентов с НАЖБП высока встречаемость сопутствующей метаболической патологии. Так, метаболический синдром встречался более чем у 40% исследуемых пациентов, а гипертоническая болезнь — у 37% [1].

Стоит отметить, что НАЖБП может развиваться не только у людей с избыточной массой тела или ожирением, а также и у лиц с нормальным ИМТ [4, 5]. У 59% пациентов с НАЖБП заболевание прогрессирует до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), у 41% пациента из которых заболевание прогрессирует в фиброз, а у последних — в 40% случаев развивается цирроз печени. В настоящее время остро стоит вопрос о профилактике и лечении НАЖБП не только из-за растущей

распространенности, так же беспокоит тенденция развития гепатоцеллюлярной карциномы в исходе НАЖБП — в 18% случаев [2, 7]. В последние годы стал подниматься вопрос о необходимости преобразования термина НАЖБП в «метаболически ассоциированную жировую болезнь печени» (МАЗБП), поскольку с нынешним представлением патогенеза болезни, такой диагноз «исключения», как НАЖБП становится не верным, в то время как МАЗБП представляет собой понимание о системной метаболической дисфункции [2, 3].

Теория возникновения МАЗБП опирается на гипотезу о «множественных ударах», которая включает понимание влияния как эпигенетических факторов: характера питания, образа жизни, инсулинорезистентности, ожирения, дисрегуляции продукции адипокинов, окислительного стресса, дисбиоза кишечной микробиоты; так и генетических факторов. В настоящее время МАЗБП относят к одному из компонентов метаболического синдрома (МС), наличие которого значительно повышает риски развития сердечно-сосудистой патологии [2, 8, 9].

При изучении влияние МАЗБП на состояние здоровья, и связанную с ним смертность у 7761 пациентов выявлена ассоциация с повышенным риском смерти от всех причин на 17% [10].

Генетические аспекты возникновения МАЗБП

Современные исследования показывают, что функциональность белков, отвечающих за метаболизм жирных кислот имеет важное значение как в развитии МАЗБП, так и в прогрессировании заболевания вплоть до цирроза и/или ГЦК [7, 11].

Обнаружены несколько генов, напрямую ассоциированных с развитием МАЗБП, это [8, 12]:

- Ген *PNPLA3* — локализован на 22 хромосоме, ответственен за кодирование белка адипонутрина. Экспрессируется в сетчатке глаза и stellatных клетках печени [11]. Полиморфизм гена rs738409 вызывает ингибирование ретинил-эстеразной активности белка, с повышением ацилтрансферазной активности по отношению к лизофосфатидной кислоте. В норме протеин имеет липазную активность в отношении триглицеридов (ТГ) и ацилтрансферазную — к полиненасыщенным жирным кислотам (ПЖК). Однако при возникновении полиморфизма происходит замена изолейцина на метионин. Это вызывает деградацию протеасом, что влечет за собой накопление липидов. Известно, что варианты в гене могут повлечь за собой увеличение накопления липидов в артериальной стенке [2, 8, 13]. Также изменения

в гене могут индуцировать высвобождение межклеточных молекул адгезии (ICAM-1), которые являются маркерами эндотелиальной дисфункции. Они представляют собой трансмембранные гликопротеины из семейства иммуноглобулинов, участвуют в межклеточном взаимодействии, активируя адгезию и миграцию лейкоцитов в сосудистую стенку, что является началом воспаления, характерного для атеросклеротического поражения. Это увеличивает риски возникновения инфаркта миокарда и инсульта [13, 14]. Помимо этого, выявлена закономерность между наличием полиморфизма rs738409 и повышенным риском образования ГЦК [15].

- Ген *TM6SF2c* — располагается на 19 хромосоме, кодирует трансмембранный белок 6 суперсемейства-2, который в большом количестве присутствует в печени, тонком кишечнике, и локализован в эндоплазматическом ретикулуме [16, 17]. Основная роль данного белка — регуляция липидного обмена в печени: секреции ТГ, содержания липидов в печени. При полиморфизме *TM6SF2* rs58542926 происходит замена глутамина на лизин в 167 позиции, что ухудшает

липидирование и формирование липопротеинов очень низкой плотности в гепатоцитах и хиломикронах в энтероцитах, что приводит к накоплению в гепатоцитах ТГ. Однако механизм, с помощью которого полиморфизм белка оказывает влияние на развитие МАЖБП, неясен [8, 12, 16].

- Ген *GCKR* — локализован на 7 хромосоме, кодирует белок, участвующий в регулировании распределения фермента глюкокиназы между цитозолем и ядром в клетках печени. При полиморфизме rs1260326 гена *GCKR* возникает замена пролина на лейцин в 466 позиции, что приводит к нарушению регуляции фруктозо-6-фосфата (Ф-6-Ф) — продукта метаболизма глюкозы: повышение активности Ф-6-Ф приводит к ингибированию глюкокиназы. Результатом является активация поглощения глюкозы гепатоцитами, стимуляция липогенеза [8, 12]. В исследованиях Wu, N. и соавт, впервые изучалась роль полиморфизмов гена *GCKR* rs1260326, rs780093 и rs780094 в отношении развития МАЖБП у пациентов с избыточной массой тела. Авторы пришли к выводу, что все три варианта однонуклеотидных варианта: rs1260326, rs780093 и rs780094 — связаны с повышенной вероятностью развития МАЖБП у пациентов без лишнего веса [5].
- Ген *MBOAT7* — расположен на длинном плече 19 хромосомы, кодирует липофосфатидилинозитол

ацилтрансферазу (*LPIAT1*), экспрессируется в моноцитах и лимфоцитах. Фермент участвует в ремоделировании фосфолипидной мембраны. Полиморфизм гена *MBOAT7* rs641738 вызывает понижение экспрессии *MBOAT7*, а поскольку субстратом *MBOAT7* является арахидоновая кислота, которая индуцирует апоптоз гепатоцитов, подобный вариант полиморфизма ассоциируется с меньшим риском развития стеатоза. Данные по полиморфизму rs641738 противоречивы, имеются результаты говорящие об ассоциации с риском возникновения ГЦК [8, 12], и об отсутствии таковой [18].

- Ген *HSD17B13* — локализован на длинном плече 4 хромосомы, экспрессируется в гепатоцитах. Кодирует белок 17b-гидроксистероиддегидрогеназа типа-13. Протеин является катализатором для множества реакций, таких как — синтез стероидов, липидов [8,12]. Изучалась защитная роль полиморфизма rs72613567:TA гена *HSD17B13* в развитии МАЖБП. Фенотипические проявления заключались в сдерживании развития баллонной дистрофии гепатоцитов, дальнейшего лобулярного воспаления и фиброза [19].

Также имеются данные о причастности полиморфизмов прочих генов в развитии МАЖБП: *APOB*, *PCSK9*, *APOC3*, *MTP*, *SOD2*, *TNF-α*, *TGF-β*; их взаимосвязь с риском возникновения МАЖБП сейчас активно изучается [2, 12].

Основные аспекты развития МАЖБП

Если раньше в патогенезе МАЖБП придерживались теории о «двух ударах», то теперь есть понимание о множественности факторов, приводящих к развитию заболевания: развитие инсулинорезистентности (ИР), митохондриальной дисфункции, липотоксичности, выброс провоспалительных цитокинов. Согласно данному представлению, у генетически предрасположенных людей дисфункция адипоцитов ассоциирована со снижением чувствительности к инсулину, что влечет за собой уменьшение окисления свободных жирных кислот в печени и чрезмерное накопление триглицеридов [7, 20, 21, 22]. Поскольку МАЖБП наиболее часто встречается у пациентов, страдающих избыточной массой тела или ожирением, важно помнить о характерном расположении жировой ткани для данных состояний. Висцеральное ожирение более эндокринологически активно, чем подкожное. Мезентериальные адипоциты активно продуцируют медиаторы воспаления: лептин, фактор некроза опухоли-α (*TNF-α*) — которые лишь стимулируют развитие ИР [23]. Последняя, в свою очередь, обусловлена активацией синтеза провоспалительных цитокинов: *IL-1β*, *IL-6*, *CRP*. Цитокины инициируют воспаление, которое лишь способствует прогрессированию поражения печени [7, 20]. Резистентность к инсулину приводит к усиленному

липогенезу, повышенному накоплению жирных кислот в печени [7, 23].

МАЖБП проявляется чрезмерным содержанием жира в печени, а именно — когда более чем в 5% гепатоцитов выявляются липидные капли, которые могут превышать 5–10% от общей массы печени [7]. При МАЖБП встречается атерогенная дислипидемия, которая включает в себя повышение сразу трех показателей: ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, а также низкий уровень ЛПВП [20].

В недавнем исследовании Zhang Q. и др. изучался вопрос о закономерности уровня белка оментина, который продуцируется стромально-сосудистыми клетками жировой ткани и обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, и потенциально связан с ИР и МАЖБП. В ходе анализа данных 1 624 человек стало известно, что уровень циркулирующего оментина у пациентов с МАЖБП, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа был значительно ниже, чем у здоровых людей. Исследование уровня оментина у пациентов с МАЖБП может быть новой ветвью диагностики и лечения заболевания [24]. Имеется предположение, что оментин не только улучшает чувствительность к инсулину, но и обладает противовоспалительной активностью, участвует в регуляции апоптоза [24, 25].

Взаимосвязь МАЖБП и гипертонической болезни (ГБ)

МАЖБП ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний за

счет известных факторов риска: ожирения, атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности

[26, 27]. Гипертония встречается у 40% пациентов с МАЖБП, а у 49,5% больных с ГБ есть

МАЖБП [27]. Патогенез МАЖБП и ГБ имеет общие составляющие.

Роль перекисного окисления липидов в развитии МАЖБП и ГБ

При нарушении регуляции липидного обмена происходит активное выделение адипоцитами свободных жирных кислот (СЖК), которые накапливаются в печени. Триглицериды активируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), за счет чего происходит высвобождение свободных радикалов, которые обладают не только повреждающим действием на гепатоциты, но и вызывают развитие эндотелиальной дисфункции, при которой преобладают вазоконстрикторные механизмы за счет разрушения и/или захвата эндотелиального оксида азота свободными радикалами. Продукты ПОЛ инициируют образование соединительной ткани (коллагена) в стенках сосудов [28]. Кроме того, нарушение передачи сигналов инсулина в эндотелии сосудов приводит к вазоконстрикции, что лишь способствует развитию артериальной гипертонии (АГ).

Важна также и роль адипоцитов, которые способны вырабатывать адипонектин. Он обладает противовоспалительным, антиатерогенным и антифибротическим эффектами. При снижении выработки адипонектина в сочетании с повышением лептина, имеющего противоположные свойства, происходит стимуляция прогрессирования стеатогепатоза в стеатогепатит и повышению риска развития ССЗ у пациентов с МАЖБП [20, 29].

Ведутся исследования о значении фактора роста фибробластов 21 (FGF21) в развитии гипертонии у пациентов с МАЖБП. FGF21 воздействует на адипоциты и клетки почек, способствуя индукции ангиотензин-превращающего фермента-2, регулирующего переход ангиотензина II в ангиотензин I-7, который в свою очередь ингибирует развитие гипертонии. Также известно, что FGF21 устраняет стеатоз печени [27, 30].

Роль инсулинорезистентности в развитии МАЖБП и ГБ

Стоит помнить, что параллельно инсулинорезистентности в организме сохраняется гиперинсулинемия, которая поддерживает невыгодное для организма метаболическое состояние. Нарушение нейрогуморальной регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальная дисфункция и, как следствие, артериальная гипертония — могут являться результатом резистентности к инсулину [31].

Краткий патогенетический механизм формирования сердечно-сосудистых заболеваний представлен на рисунке 1 [8].

Снижение чувствительности адипоцитов к действию инсулина у генетически предрасположенных лиц приводит к повышенному накоплению триглицеридов в печени, отложению висцерального жира, а также развитию гиперинсулинемии. На фоне стеатоза печени происходит активная выработка провоспалительных цитокинов: С-РБ, IL-6, TNF-α, АФК, которые вызывают развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к вазоконстрикции, что обуславливает высокие риски возникновения гипертонии. На фоне измененной ткани печени и в условиях инсулинорезистентности повышается активность факторов свертывания FVIII, FIX, FXI и FXII, что обуславливает повышенный риск тромбообразования. Чрезмерное поступление в клетки печени СЖК, а также повышенный синтез ЛПОНП и уменьшение экспорта ТГ способствует аккумуляции липидов в печени. Возникшая атерогенная дислипидемия способствует повышенному риску возникновения атеросклеротического поражения сосудов.

Известно, что МАЖБП ассоциировано с повышенной жесткостью артерий у женщин в постменопаузальном периоде. Подобные изменения выявлены также у пациентов с МАЖБП без избыточной массы тела, при этом риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с МАЖБП и избыточной массой тела / ожирением достоверно выше [6, 8, 21].

Предполагается, что степени тяжести фиброза при МАЖБП коррелируют с величиной риска развития ССЗ. Установлено, что МАЖБП связана с повышенным риском смертности от всех причин и преобладает среди них смерть от осложнений ССЗ [17, 31, 33]. При наблюдении за пациентами с МАЖБП без АГ и с ней — у последних риск прогрессирования поражения печени выше [30].

Множество зарубежных и отечественных исследований подтверждают взаимосвязь МАЖБП с АГ. Так, в исследованиях NHANES, проводимых в 2017–2018 гг. в США были включены 4371 взрослых участников, среди которых распространенность стеатоза составила 95,7%. Лица с более высокими показателями артериального давления (АД) имели большую степень стеатоза. Высокое нормальное АД и АГ присутствовали у 9,2% и 37,4% участников соответственно [33]. При наблюдении пациентов с МАЖБП, в процессе улучшения картины жировой дистрофии печени, риск возникновения АГ был равнозначен таковому у пациентов не имеющих МАЖБП [20]. В России получены аналогичные данные, у 90% пациентов с МАЖБП выявлена ГБ [6].

Общие патофизиологические механизмы МАЖБП и ЖКБ

Среди заболеваний ЖКТ у больных с МАЖБП наиболее часто диагностируется ЖКБ. Множество исследований

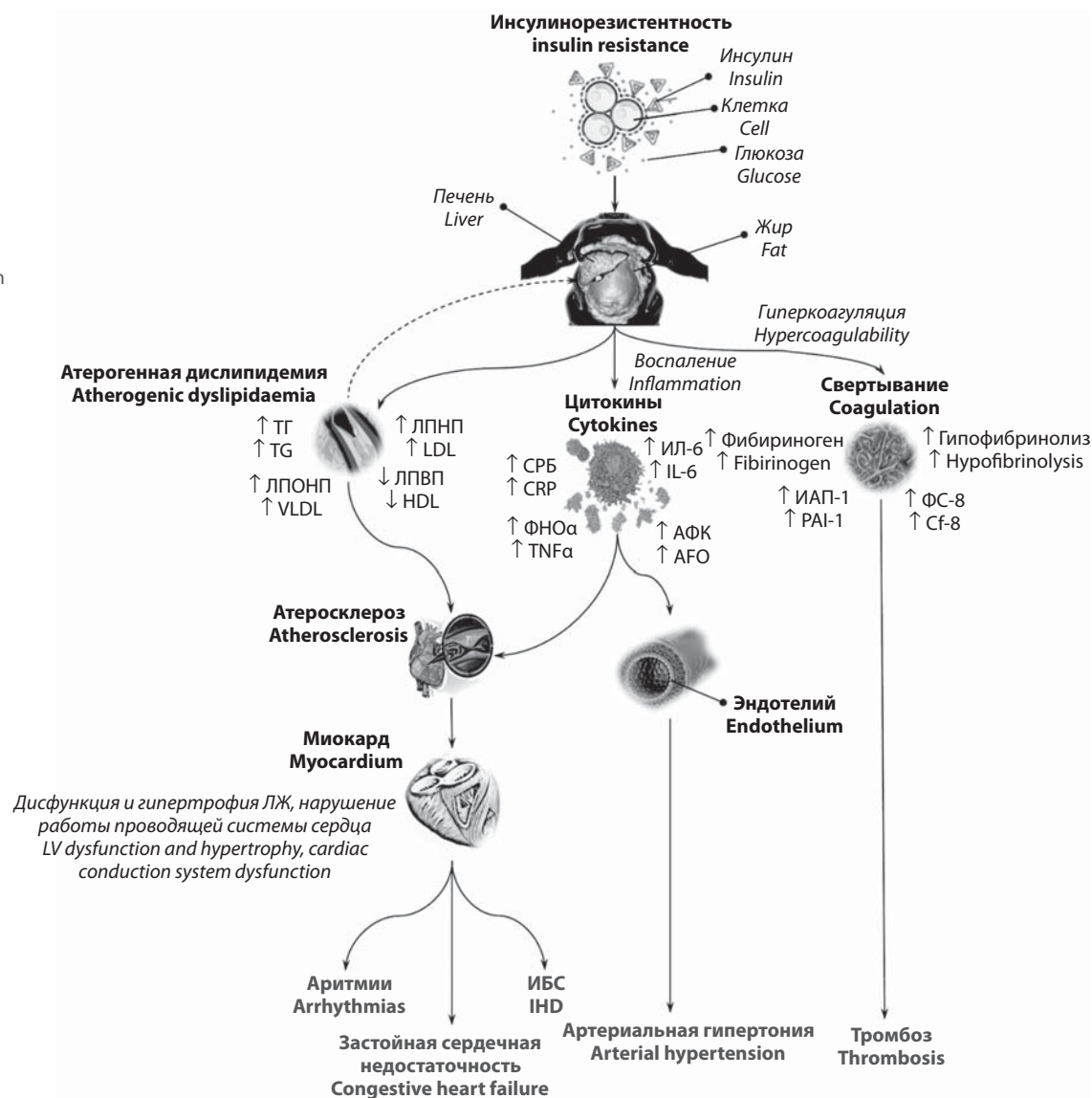
демонстрировали увеличение риска возникновения ЖКБ у пациентов с МАЖБП почти в 2 раза [23, 32].

Роль инсулинорезистентности в развитии МАЖБП и ЖКБ

Системная ИР при МАЖБП создает условия для усиленного липогенеза, что способствует развитию

стеатоза через инициацию «липогенной ветви» инсулинового сигнального пути в гепатоцитах [34].

Рисунок 1.
Механизм формирования сердечно-сосудистых заболеваний при МАЖБП
Figure 1.
Mechanism of cardiovascular disease formation in MAFLD



Печеночный липогенез регулируется транскрипционными факторами. Один из таких — фарнезидный X-рецептор (FXR), который экспрессируется в кишечнике и печени. Он участвует в регуляции холестерина, триглицеридов и глюкозы. FXR регулирует экспрессию транспортеров ABCB11 и ABCB4, которые перемещают желчные кислоты и фосфатидилхолин в желчь. Это приводит к усилению литогенных свойств желчи. Еще один транскрипционный фактор — печеночный X-рецептор (LXR), который регулирует экспрессию ABC-транспортеров ABCG5/ABCG8, и отвечает за каналикулярную экскрецию холестерина [34, 35].

LXR активируются метаболитами холестерина и регулируют его обмен по принципу механизма обратной связи. Такие состояния, как: МАЖБП и ожирение — увеличивают объем секретируемого холестерина (ХС) в желчь, за счет чего происходит «перенасыщение» последней ХС, сгущение и дальнейшая её кристаллизация [36]. Стимуляция синтеза жирных кислот и скорости эстерификации холестерина свободным холестерином играет важную роль в патогенезе МАЖБП и ЖКБ [34, 35].

Известно, что ИР на фоне МАЖБП способствует развитию гиперсимпатикотонии: происходит

снижение активности моторики желчного пузыря, дополнительно к этому гиперинсулинемия — ингибирует моторику, стимулированную холецистикином, что способствует застою желчи [30, 36].

Параллельное течение МАЖБП и ЖКБ — лишь усугубляет друг друга. Нарастающая инсулинорезистентность стимулирует прогрессирование МАЖБП, параллельно чему происходит усиление литогенных свойств желчи, что приводит к образованию камней в желчном пузыре [34, 35, 36].

В исследовании Kim, Y. К и др. приняли участие 7886 человек — жители Чеджу (Корея). При проведении оценки результатов было выявлено, что 40,6% исследуемых страдали МАЖБП, а у 4,5% — выявлены камни в желчном пузыре [35]. Также в исследовании Chang, Y и др. изучался вопрос о взаимном влиянии МАЖБП и ЖКБ. Авторы пришли к выводу, что, несомненно, наличие общих факторов риска: инсулинорезистентность, ожирение, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия — ухудшают течение данных заболеваний [38]. В мета-анализе, проведенном С. Fairfield и соавт. в 2019 г. на основе анализа 14 исследований, была доказана ассоциация между ЖКБ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [39].

Роль витамина Д в развитии МАЖБП и ГБ

Давно известна роль витамин D в процессе иммуномодулирования, и вопрос регуляции иммунной системы неоднократно изучался. Так, в ретроспективном исследовании Шрайнер Е.В. выявлена ассоциативная связь между сниженным уровнем витамина D и тяжестью течения перенесенной COVID-19 инфекции [40, 41, 42]. Имеются данные о влиянии уровня 25(OH)D₃ — продукта метаболизма витамина D₃ и в развитии инсулинорезистентности, что является одним из важнейших компонентов развития метаболического синдрома. Известно, что уровень 25(OH)D₃ значительно снижен у пациентов с ожирением и/или сахарным диабетом 2 типа. Считается, что витамин D у пациентов данных групп локализован в жировой ткани [6, 41].

Рассматривается гипотеза о влиянии витамина D на РААС в качестве отрицательного регулятора: известно, что как у нормотоников, так и у гипертоников уровень 1,25(OH)₂D в сыворотке крови обратно пропорционален активности ренина плазмы крови, что наталкивает на обсуждение роли витамина D в развитии гипертонической болезни. Исходя из накопленного клинического опыта известно, что низкие уровни 25(OH)D₃ ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, нарушения мозгового кровообращения [40, 41, 42].

Заключение

НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени среди населения. Патопатология развития НАЖБП включает в себя эпигенетические факторы: особенности питания, малоподвижный образ жизни, а также инсулинорезистентность, ожирение, дисрегуляцию продукции адипокинов, окислительный стресс, дисбиоз кишечной микробиоты; а также генетические факторы: мутации в генах *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7*, *APOB*, *PCSK9*, *APOC3*, *MTP*, *SOD2*,

TNF-α, *TGF-β*. Более полное понимание патогенеза НАЖБП, в настоящее время, склоняет к введению термина «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени». МАЖБП представляет из себя системную метаболическую дисфункцию и ассоциирована с развитием множества сопутствующих заболеваний и осложнений. Имеется патофизиологическая связь в развитии между МАЖБП, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями и ЖКБ.

Литература | References

1. Le M.H., Yeo Y.H., Li X., Li J. et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec;20(12):2809-2817.e28. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.002.
2. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Metabolically associated fatty liver disease — a disease of the 21st century: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325-332. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2022.5.201532.
Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени — заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022.24(5), С. 325-332. doi: 10.26442/20751753.2022.5.201532.
3. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
4. Ampuero J., Aller R., Gallego-Durán R., Banales J.M. et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Dec;48(11-12):1260-1270. doi: 10.1111/apt.15015.
5. Wu N., Li J., Zhang J., Yuan F. et al. Waist circumference mediates the association between rs1260326 in GCKR gene and the odds of lean NAFLD. *Sci Rep*. 2023 Apr 20;13(1):6488. doi: 10.1038/s41598-023-33753-4.
6. Shrayner E.V., Khavkin A.I., Gvozdeva E.D., Sturov V.G., Lifshits G. I. Evaluation of the effectiveness of correction of vitamin D deficiency in adolescents with obesity and overweight. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6): 97-105. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-97-105.
7. Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Гвоздева Е.Д., Стуров В.Г., Лифшиц Г.И. Оценка эффективности коррекции дефицита витамина D у подростков с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;202(6): 97-105. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-97-105.
8. Amorim R., Magalhães C.C., Borges F., Oliveira P.J., Teixeira J. From Non-Alcoholic Fatty Liver to Hepatocellular Carcinoma: A Story of (Mal)Adapted Mitochondria. *Biology (Basel)*. 2023 Apr 14;12(4):595. doi: 10.3390/biology12040595.
9. Akhmedov V.A. Interrelation of cardiac-vascular complications and non-alcoholic fatty liver disease. *RMJ*. 2018;1(II):86-88. (in Russ.)
Ахмедов В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени. *Русский Медицинский Журнал*. 2018. №1(2), С. 86-88.
10. Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Z.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A. Non-alcoholic fatty liver disease: an epigenetic view of pathogenesis and a new treatment options. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):171-176. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-171-176.
11. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпигенетический взгляд на патогенез и новые возможности терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(7):171-176. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-171-176.
12. Kim D., Konyn P., Sandhu K.K., Dennis B.B., Cheung A.C., Ahmed A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol*. 2021 Dec;75(6):1284-1291. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.035.

11. Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V. The role of polymorphisms of PNPLA3, MBOAT7, and TM6SF2 in the development of non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):166-170. (in Russ.) doi: 10.14341/omet12855.
Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Роль полиморфизмов генов PNPLA3, MBOAT7 и TM6SF2 в развитии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(2):166-170. doi: 10.14341/omet12855.
12. Bogomolov P.O., Kokina K.Yu., Mayorov A.Yu., Mishina E.E. Genetic Aspects of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 442-448. (in Russ.) doi: 10.15690/vsp.v17i6.1974.
Богомолов П.О., Кокина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (6): 442-448. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1974.
13. Tikhomirova A.S., Kislyakov V.A., Baykova I.E., Nikitin I.G. Clinical-morphological parallels of the PNPLA3 gene polymorphism in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ter Arkh*. 2018 Feb 15;90(2):85-88. (in Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890285-88.
Тихомирова А.С., Кисляков В.А., Байкова И.Е., Никитин И. Г. Клинико-морфологические параллели полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2018. 90 (2), С.85-88. doi: 10.26442/terarkh201890285-88.
14. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popyhova E.B., Lagutina D.D. [Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance.]. *Klin Lab Diagn*. 2019;64(1):34-41. Russian. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.
Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (1): 34-41. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.
15. Nikitin I.G., Tikhomirova A.S., Zhinzhiro T.A., Vinnitskaya E.V., Sandler Y.G., Kislyakov V.A., Fedorov I.G. Liver Cirrhosis as the Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Associated with PNPLA3 Gene RS738409 Polymorphism. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):148-154. (in Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154.
Никитин И.Г., Тихомирова А.С., Жинжило Т.А., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кисляков В.А., Федоров И.Г. Связь цирроза печени в исходе неалкогольной жировой болезнью печени с полиморфизмом гена PNPLA3 rs738409. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):148-154. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154.
16. Borén J., Adiels M., Björnson E., Matikainen N., Söderlund S. et al. Effects of TM6SF2 E167K on hepatic lipid and very low-density lipoprotein metabolism in humans. *JCI Insight*. 2020;5(24):e144079. doi: 10.1172/jci.insight.144079.
17. Zusi, C., Morandi, A., Maguolo, A., Corradi, M., et al. Association between MBOAT7 rs641738 polymorphism and non-alcoholic fatty liver in overweight or obese children. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2021; 31(5), 1548–1555. doi: 10.1016/j.numecd.2021.01.020.
18. Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V. Polymorphisms of HSD17B13, GCKR, HFE, and CP as factors of the development of non-alcoholic fatty liver disease and comorbid diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8): 119–125. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2022-026.
Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Полиморфизмы генов HSD17B13, GCKR, HFE и CP как факторы развития неалкогольной жировой болезни печени и сопутствующих ее заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(8):119–125. doi: 10.21518/ms2022-026.
19. El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(9):2215. doi: 10.3390/ijms20092215.
20. Kokh N.V., Lifshits G.I., Voronina E.N. Possibilities of analyzing polymorphism of lipid metabolism genes to identify risk factors for atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 10 (114): 53-57. (in Russ.)
Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2014;10 (114):53-57.
21. Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Gaus O.V., Krolevets T.S. Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a random or regular combination? *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum*. 2019; 3: 40–44. (in Russ.) doi: 10.26442/26583739.2019.3.190489.
Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Гаус О.В., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: случайное или закономерное сочетание? *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2019; 3: 40–44. doi: 10.26442/26583739.2019.3.190489.
22. Zhang Q., Chen S., Ke Y., Li Q., Shen C., Ruan Y., Wu K., Hu J., Liu S. Association of circulating omentin level and metabolic-associated fatty liver disease: asystematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol*. 2023;14:1073498. doi: 10.3389/fendo.2023.1073498.
23. Escoté X., Gómez-Zorita S., López-Yoldi M. et al. Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 15;18(8):1770. doi: 10.3390/ijms18081770.
24. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Gataulin R.G., Oganesyan K.A., Lobova N.V. The role of obesity in the development of atrial fibrillation: current problem status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4): 109-114. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.
Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г., Оганесян К.А., Лобова Н.В. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):109-114. doi: 10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.
25. Zhuravlyova A. K. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5): 144-149. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-144-149.
Журавлёва А. К. Неалкогольная жировая болезнь печени как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;165(5): 144-149. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-144-149.
26. Badmus O.O., Hinds T.D. Jr., Stec D.E. Mechanisms Linking Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) to Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2023 May 16. doi: 10.1007/s11906-023-01242-8.

27. Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev S.M., Akimova V.I., Gumerov R.R., Karelina N.V., Ventsak E.V. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):45-53. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-45-53.
Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Акимова В.И., Гумеров Р.Р., Карелина Н.В., Венцак Е.В. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(7):45-53. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-45-53.
28. Zhao Y.C., Zhao G.J., Chen Z., She Z.G., Cai J., Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):275-284. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419.
29. Pan X., Shao Y., Wu F. et al. FGF21 Prevents Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction by Activation of ACE2/Angiotensin-(1-7) Axis in Mice. *Cell Metab*. 2018 Jun 5;27(6):1323-1337.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.002.
30. Fu H., Yu H., Zhao Y., Chen J., Liu Z. Association between hypertension and the prevalence of liver steatosis and fibrosis. *BMC Endocr Disord*. 2023 Apr 20;23(1):85. doi: 10.1186/s12902-023-01318-1.
31. Targher G., Corey K.E., Byrne C.D. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: Factors influencing risk, prediction and treatment. *Diabetes Metab*. 2021 Mar;47(2):101215. doi: 10.1016/j.diabet.2020.101215.
32. Novikova M.S., Shrayner E.V., Lifshits G.I., Kokh N.V., Khavkin A.I. Relationship between cholelithiasis and metabolic syndrome: the role of genetic factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):204-210. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-204-210.
Новикова М.С., Шрайнер Е.В., Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Хавкин А.И. Взаимосвязь желчнокаменной болезни и метаболического синдрома: роль генетических факторов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(7):204-210. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-204-210.
33. Ciardullo S., Monti T., Grassi G., Mancia G., Perseghin G. Blood pressure, glycemic status and advanced liver fibrosis assessed by transient elastography in the general United States population. *J Hypertens*. 2021 Aug 1; 39(8):1621-1627. doi: 10.1097/HJH.0000000000002835.
34. Bueverov A.O. Hepatobiliary continuum: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis... what else? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):68-76. doi: 10.21518/2079-701X-2021-15-68-76.
Буюеров А.О. Гепатобилиарный континуум: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь... Что еще? *Медицинский Совет*. 2021;(15):68-76. doi: 10.21518/2079-701X-2021-15-68-76.
35. Pakhomova I.G., Knorring G.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: features of patient management on a clinical example. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):290-297. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297.
Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: особенности ведения пациента на клиническом примере. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(9):290-297. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297.
36. Seliverstov P.V., Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a new view on old relationships. *Farmateka*. 2018;S3:68-75 (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2018.s3.68-74.
Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчекаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения. *Фарматека*. 2018; S3:68-75 doi: 10.18565/pharmateka.2018.s3.68-74.
37. Kim Y.K., Kwon O.S., Her K.H. The grade of nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for gallstone disease: An observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(27):e16018. doi: 10.1097/MD.00000000000016018.
38. Chang Y., Noh Y.H., Suh B.S. et al. Bidirectional Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease: A Cohort Study. *J Clin Med*. 2018 Nov 21;7(11):458. doi: 10.3390/jcm7110458.
39. Fairfield C.J., Wigmore S.J., Harrison E.M. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Sci Rep*. 2019 Apr 9;9(1):5830. doi: 10.1038/s41598-019-42327-2.
40. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 8;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
41. Latic N., Erben R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 4;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
42. Shrayner E.V., Petukhova S.K., Khavkin A.I., Kokh N.V., Lifshits G.I. Association of genetic prerequisites of vitamin d deficiency with severity of past COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6): 50-55. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-50-55.
Шрайнер Е.В., Петухова С.К., Хавкин А.И., Кох Н.В., Лифшиц Г.И. Ассоциация генетических предпосылок дефицита витамина D с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;202(6): 50-55. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-50-55.