Патофизиологические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы

ЛУКАШЕВИЧ Г.М.
ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ, АССИСТЕНТ КАФЕДРЫ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ИМ. А.Я. ГУБЕРГРИЦА, К.МЕД.Н.

МОНОГАРОВА Н.Е.
Д.МЕД.Н., ЗАВЕДУЮЩАЯ КАФЕДРОЙ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ИМ. А.Я. ГУБЕРГРИЦА ФГБОУ ВО ДОНГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

КЛОЧКОВ А.Е.
ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГПТД Г. ДОНЕЦКА МЗ ДНР, Д.МЕД.Н.

КРЮК М.А.
ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ, ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ИМ. А.Я. ГУБЕРГРИЦА, К.МЕД.Н.

ФОМЕНКО П.Г.
ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ, ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ИМ. А.Я. ГУБЕРГРИЦА, К.МЕД.Н.

КОВАЛЬ Е.Н.
ГБУ ДНР «РКБ ИМ. М.И. КАЛИНИНА», РЕГИОНАЛЬНЫЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР, ВРАЧ-ЭНДОКРИНОЛОГ

г. Донецк, 2026

В последнее время отмечается увеличение распространенности ожирения и ассоциированных с ним неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ). Это связано с тем, что жировая ткань является эндокринологически активным органом, увеличение размеров которого сопровождается развитием провоспалительного состояния вследствие инициации каскада воспалительных реакций, что и приводит к поражению данных органов-мишеней. Для НАЖБП характерна четко выраженная стадийность: стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома. Для НАЖБПЖ также свойственно прогрессирующее течение от простого отложения капель жира в ткани поджелудочной железы (ПЖ) (стеатоз, липоматоз) до выраженного воспаления (неалкогольный стеатопанкреатит) с последующей активацией фиброгенеза и формированием фиброза ПЖ. Возможным исходом НАЖБПЖ является рак ПЖ. В условиях всемирной эпидемии ожирения НАЖБПЖ называют «панкреатической» манифестацией метаболического синдрома (МС), как НАЖБП — «печеночным» проявлением этого синдрома.

Секреторная активность белой адипоцитарной ткани представлена на следующем слайде.

Обзор секреторной активности белой адипоцитарной ткани



Gerst F., Wagner R., Oquendo M.B., Siegel-Axel D., Fritsche A., Heni M., Staiger H., Haring H.U., Ullrich S. What role do fat cells play in pancreatic tissue? Mol. Metab. 2019. Vol. 25. P. 1–10.

По данным разных источников, распространенность НАЖБПЖ колеблется от 11% до 35%.

Как правило, стеатоз ПЖ является случайной диагностической находкой, которая обнаруживается при визуализации органов брюшной полости, проводимой по другой причине. В ряде работ показана тесная взаимосвязь между наличием ультразвуковых признаков НАЖБП и НАЖБПЖ, их сочетание наблюдают в 50–80% случаев. Поэтому НАЖБП относят к факторам риска развития НАЖБПЖ, а при обнаружении признаков МС, на фоне которого развивается стеатоз печени и ПЖ, необходимо проводить диагностический поиск не только НАЖБП, но и НАЖБПЖ. Взаимосвязь между НАЖБП и НАЖБПЖ подчеркивается и во многих других работах: одни исследователи считают, что стеатоз печени предрасполагает к развитию липоматоза ПЖ, другие утверждают, что жировая инфильтрация ПЖ может являться этапом формирования НАЖБП.

НАЖБПЖ является относительно новой патологией, поэтому многие аспекты ее развития еще находятся в процессе изучения, однако в настоящее время уже установлены некоторые этиологические факторы ее возникновения (см. следующий слайд).

Наследственные:

- Гемохроматоз
- Муковисцидоз
- Синдром Швахмана–Даймонда
- Синдром Йохансона–Близзарда
- Гетерозиготные мутации лизосомной кислой липазы

Метаболические:

- Ожирение
- Сахарный диабет
- Мальнутриция (квашиоркор)

Токсическое воздействие:

- Стероиды
- Гемцитабин
- Розиглитазон
- Алкоголь

Другие (редкие):

- Реовирус
- Хронический вирусный гепатит В, цирроз печени
- ВИЧ/СПИД

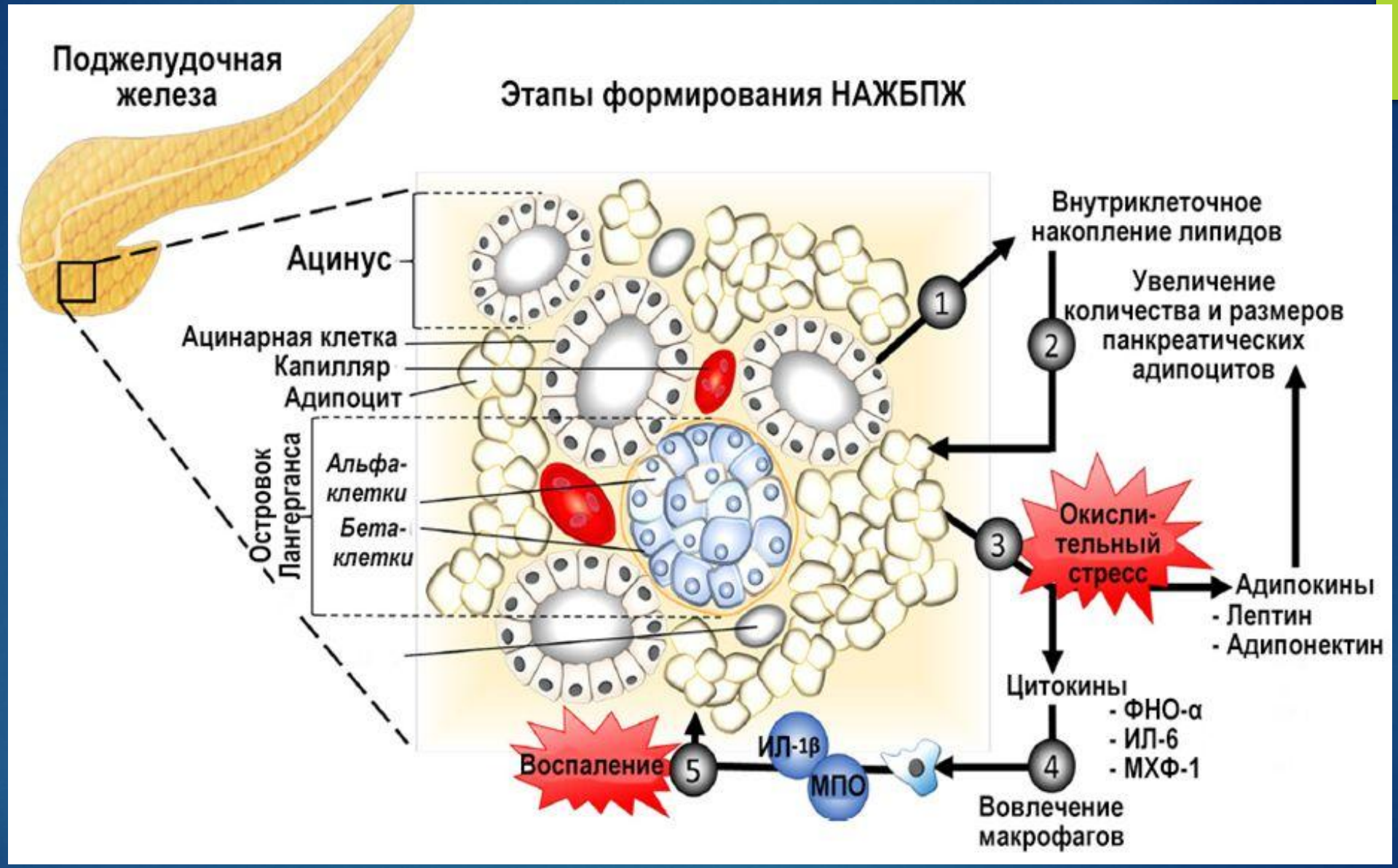
Prachayakul V., Aswakul P. Pancreatic steatosis: what should gastroenterologists know? JOP. 2015.

При продолжающемся увеличении массы тела, когда способность адипоцитарной ткани накапливать свободные жирные кислоты (СЖК) исчерпывается, избыточное количество жира откладывается в висцеральных и периферических неадипоцитарных органах, таких как мышцы, печень, ПЖ, что приводит к развитию висцерального ожирения. Нежировые клетки, в отличие от адипоцитов, имеют ограниченные возможности по накоплению и хранению СЖК, поэтому при превышении этой возможности они гипертрофируются и инфильтрируются макрофагами, которые впоследствии приобретают провоспалительный М1 фенотип, вызывая вялотекущий воспалительный процесс. Неадипоцитарные клетки секретируют большее количество провоспалительных адипокинов (интерлейкин (ИЛ) -6, фактор некроза опухоли-α, лептин) и меньше противовоспалительных гормонов (адипонектин). Установлено, что внутриклеточное накопление неэстерифицированных жирных кислот и триглицеридов (ТГ) способствует развитию стресса эндоплазматического ретикулума, активации окислительного стресса, разобщению митохондрий, изменению состава/функции клеточной мембраны, провоцируя тем самым воспаление и гибель клетки. Дисфункция адипоцитарной ткани индуцирует локальный и системный воспалительные ответы с соответствующими клиническими последствиями.

На следующем слайде представлены патофизиологические механизмы развития НАЖБПЖ. В условиях окислительного стресса цитокины, высвобождающиеся из адипоцитов, провоцируют развитие локального воспаления и дисфункции пораженных панкреатических клеток. Дисбаланс синтеза адипоцитами провоспалительных (лептин) и противовоспалительных (адипонектин) адипокинов сопровождается увеличением выброса провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-α, моноцитарный хемотаксический фактор-1, ИЛ-6) и снижением продукции противовоспалительных веществ (ИЛ-10), проникновением моноцитов в ткани, что в итоге определяет активацию воспаления и приводит к развитию дисфункции β-клеток, формированию сахарного диабета (СД) 2-го типа. После поступления в паренхиму ПЖ макрофаги начинают синтезировать ИЛ-1β и миелопероксидазу, которые еще больше усиливают активность воспалительного процесса.

Подобные изменения характерны и для других соматических заболеваний: ожирения, гиперлипидемии, сердечно-сосудистой патологии, НАЖБП, что подтверждает общность патогенетических механизмов этих нозологий и дает основание считать происходящие изменения не локальными, изолированными, а системными.

Патофизиологические механизмы развития НАЖБПЖ



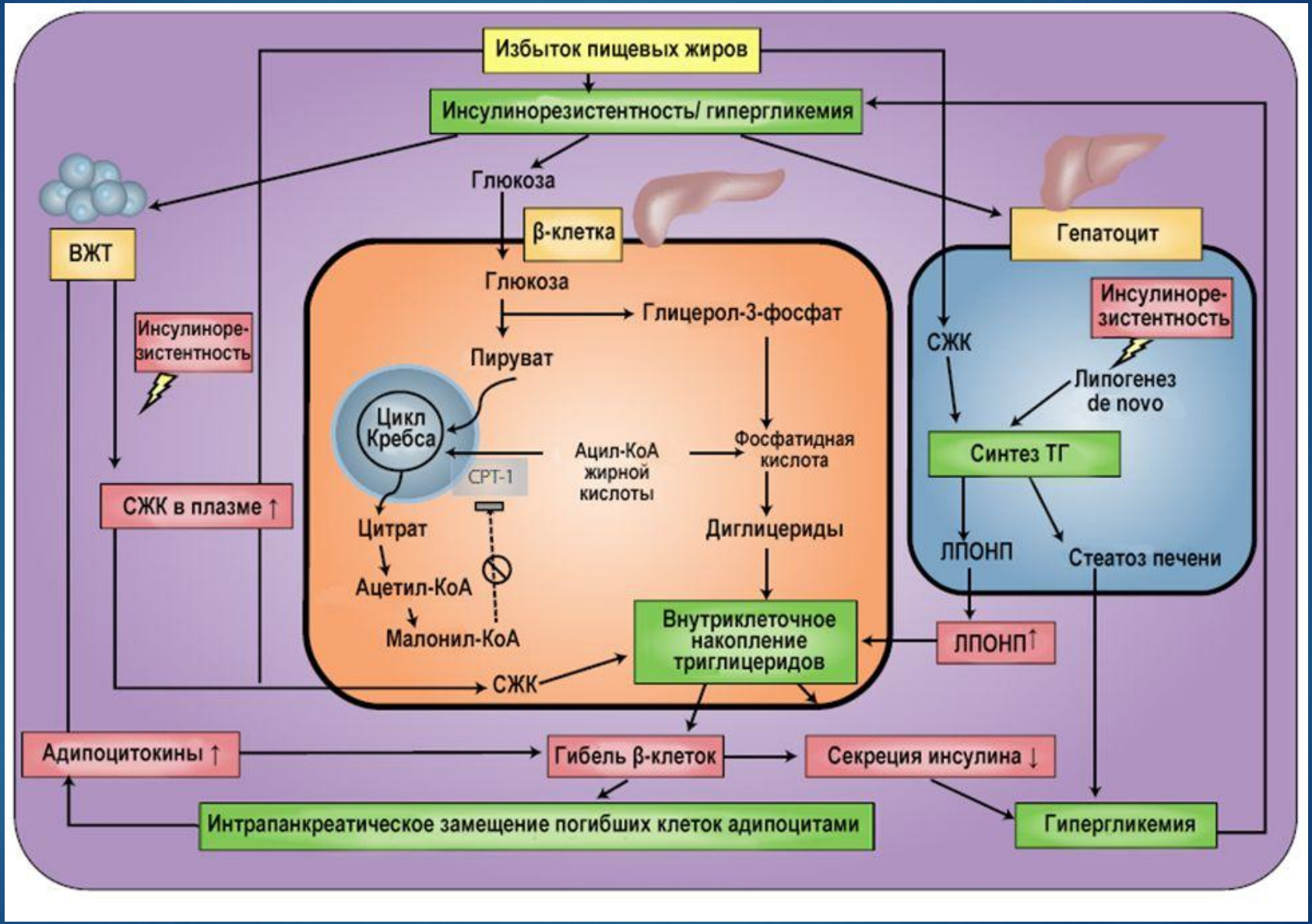
МПО – миелопероксидаза

МХФ-1 – моноцитарный хемотаксический фактор-1

Sakai N.S., Taylor S.A., Chouhan M.D. Obesity, metabolic disease and the pancreas-quantitative imaging of pancreatic fat. *Br. J. Radiol*. 2018. Vol. 91, No 1089. ID. 20180267.

Такую системность патологического процесса подтверждает теория формирования НАЖБПЖ, предложенная T. Yu et al., 2017, которая показывает взаимосвязь НАЖБП, ожирения и стеатоза ПЖ (см. следующий слайд). Авторы этой гипотезы подчеркивают первоначальность формирования инсулинорезистентности (ИР), гипергликемии, необходимых для развития НАЖБП и НАЖБПЖ, которые возникают на фоне увеличения размеров висцеральной жировой ткани (ВЖТ). Избыточная калорийность пищевого рациона, чрезмерное насыщение пищи жирами на протяжении длительного времени, а также гиперинсулинемия способствуют развитию стеатоза печени, что обусловливает усиление экспорта ЛПОНП, которое в свою очередь приводит к избыточному поступлению жира в островки ПЖ. В β-клетках на фоне гипергликемии снижается активность карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (CPT-1) и увеличивается концентрация малонил коэнзима А (КоА), снижается активность процессов β-окисления и происходит внутриклеточное накопление ТГ. Также ИР обусловливает изменение липолиза ТГ и высвобождение СЖК из ВЖТ, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих СЖК. Хроническое воздействие избытка СЖК на β-клетки ассоциируется с увеличением внутриклеточного содержания ТГ, снижением экспрессии и уменьшением синтеза инсулина. Адипоцитокины и СЖК могут усиливать повреждение β-клеток, что в итоге также приводит к ухудшению секреции инсулина и индуцирует замещение паренхимы ПЖ адипоцитами. Если накопление жира в ткани ПЖ превышает допустимый порог (так называемый порог толерантности), то развивается гипергликемия, замыкающая «порочный круг» нарушенного метаболизма глюкозы. Weng S. et al., 2018, установили, что инфильтрация ПЖ эктопическими адипоцитами вначале приводит к гипертрофии и гиперплазии железы, а затем к развитию ИР и СД 2-го типа.

Возможные взаимосвязи между дисгликемией, НАЖБПЖ и дисфункцией β-клеток



Yu T., Wang C. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J. Diabetes Investig.* 2017. Vol. 8. P. 735–747.

Таким образом, N. Shah et al., 2019, выделяют следующие этапы естественного течения НАЖБПЖ, которые представлены на следующем слайде.

Данная теория естественного течения НАЖБПЖ позволяет предположить, что стеатоз ПЖ предрасполагает к развитию хронического панкреатита, формированию дисфункции β-клеток и возникновению СД 2-го типа, а также инициации опухолевого роста и зарождению рака ПЖ.

Majumder S. et al., 2017, доказали, что объем интрапанкреатического жира коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), и при избытке такого жира повышен риск панкреонекроза, также при увеличении объема перипанкреатической жировой ткани увеличивается риск полиорганной недостаточности.

В патогенезе НАЖБП и НАЖБПЖ в том числе участвует синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, что показано в метаанализе (результат 10 исследований) Wijarnpreecha K. et al., 2020: выявлена значимая ассоциация между НАЖБП и СИБР с отношением шансов 3,82 (95% ДИ: 1,93–7,59). Маев И.В. с соавт., 2020, показали что оксидативный стресс в печени может быть индуцирован не только воздействием избыточного количества циркулирующих СЖК, наблюдаемого при ожирении, но и высокой концентрацией эндотоксинов на фоне дисбиотических нарушений при СИБР.

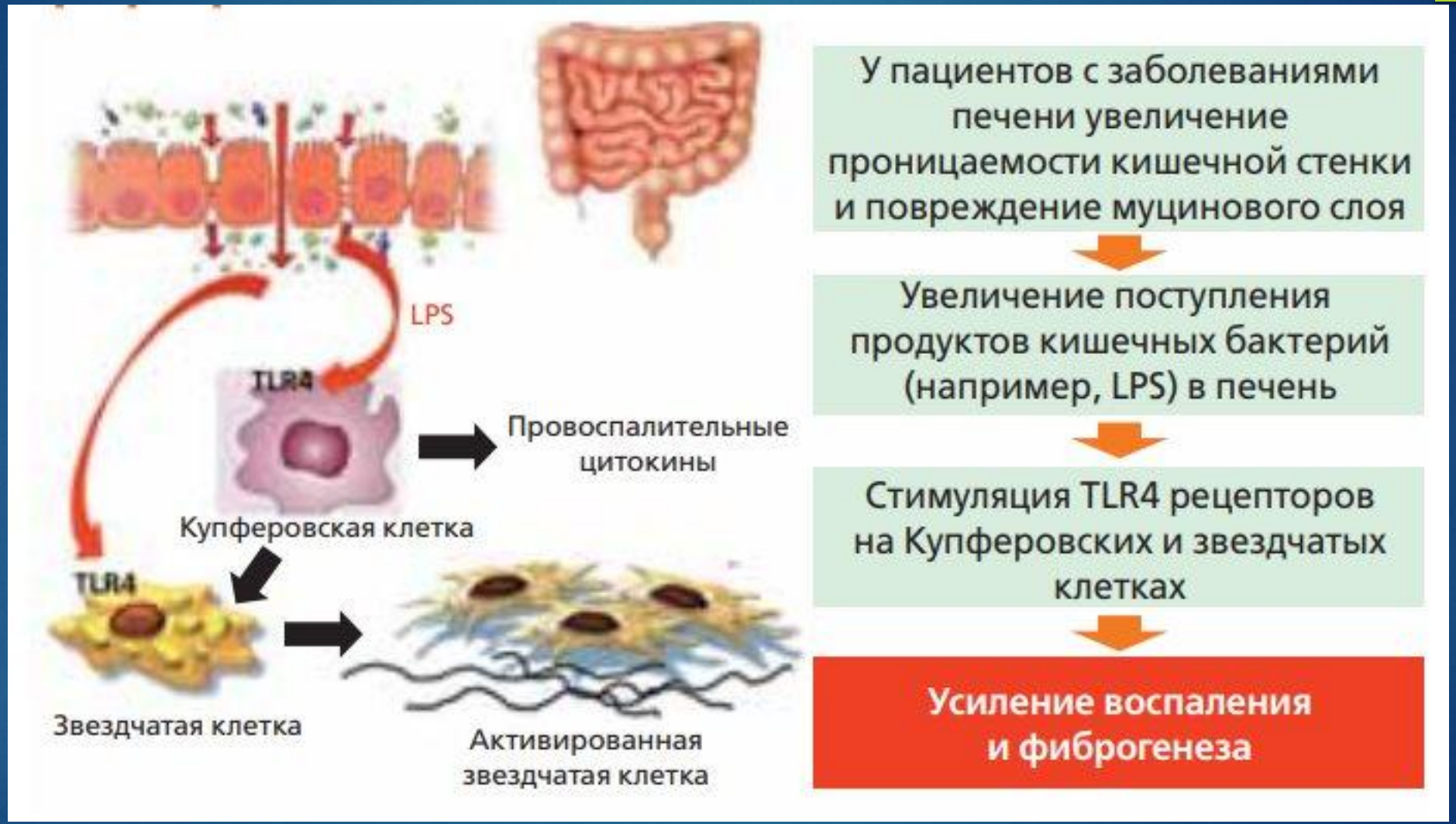
НАЖБПЖ: патогенез и прогрессирование



Shah N., Rocha J.P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *Nutr. Clin. Pract*. 2019. Vol. 34, Suppl. 1. P. S49–S56.

Количество данных об ассоциации НАЖБП и СИБР неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального липополисахарида у этих пациентов. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и последующим нарушением проницаемости кишечного барьера, что может служить морфологическим субстратом для транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Повышенная циркуляция эндотоксинов (липополисахарида и других компонентов бактериальной клетки) в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF-kB), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, фактора некроза опухолей-α, фактора роста опухолей-β), являющихся субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и индукции фиброгенеза (см. следующий слайд).

Нарушение оси «кишечник — печень»: роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболеваний печени



LPS – липополисахарид
TLR4 – толл-подобный рецептор 4

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2020. 52 с.

В ряде публикаций подчеркивается, что НАЖБП развивается на фоне выраженного дисбаланса между путями синтеза желчных кислот (ЖК) с выраженным преобладанием альтернативного способа их образования. Horvatits T. et al., 2013, показали, что такие изменения ассоциируются с уменьшением количества желчи, ее внутрипеченочным накоплением, что в сочетании с изменением свойств желчи способствует поражению ткани печени. Chen J. et al., 2013, при стеатозе печени и НАСГ констатируют также изменение общего количества и спектра ЖК. Ferslew B.C. et al., 2015, продемонстрировали, что НАСГ протекает с возрастанием постпрандиального выброса ЖК, что делает таких пациентов чувствительными к повреждающему действию вторичных ЖК (посредством бактериального воздействия в толстом кишечнике). При помощи метаболомического анализа у больных НАСГ Kalhan S.C. et al., 2011, зафиксировали возрастание сывороточных концентраций гликохенодезоксихолата, глихолата и таурохолата, а по данным транскриптомного анализа Legry V. et al., 2017, констатировали корреляционную зависимость между метаболическим фенотипом, ИР и уровнем ЖК при НАСГ.

С гистологической точки зрения НАЖБПЖ представляет собой гетерогенный процесс, характеризующийся избыточным внутриклеточным накоплением липидов и жировой инфильтрацией с последующим жировым замещением ПЖ. Согласно выдвинутой гипотезе развития НАЖБПЖ, при прогрессировании этой патологии ряд патофизиологических процессов сменяют друг друга, подобно таковому при НАЖБП (обусловливая превращение стеатоза печени в НАСГ), то есть стеатоз ПЖ трансформируется в неалкогольный стеатопанкреатит.

Несмотря на общность множества патофизиологических процессов, протекающих при НАЖБП и НАЖБПЖ, есть ряд особенностей, которые отличают эти нозологии. Одно из отличий касается гистологических характеристик. В отличие от стеатоза печени, при котором жир накапливается непосредственно в гепатоцитах, жировая инфильтрация ПЖ происходит с накоплением ТГ только в панкреатических адипоцитах, вне β-клеток. Согласно имеющимся данным, β-клетки ПЖ резистентны к жировой инфильтрации: даже при массивном стеатозе ПЖ островковые клетки (инсулиноциты) не накапливают жир, однако β-клетки чувствительны к липотоксическому действию избытка СЖК, а также к повреждающему воздействию провоспалительных цитокинов, синтезирующихся при висцеральном ожирении. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что эндокринная недостаточность ПЖ может являться первым клиническим проявлением НАЖБПЖ.

В настоящее время описано два гистологических типа адипоцитарной инфильтрации ПЖ. Первый, интралобулярный, характеризуется беспорядочным накоплением жировых включений внутри дольки ПЖ; другой, интерлобулярный, — хаотичным скоплением СЖК между дольками железы, преимущественно периваскулярно. Считается, что второй тип жировой инфильтрации ПЖ встречается наиболее часто и сопровождается вялотекущей воспалительной реакцией, которая активирует механизм ИР в целом ряде органов и тканей, что приводит к формированию так называемого метаболического фенотипа. Исходя из этих данных, Pinte L. et al., 2019, рассматривают стеатоз ПЖ как ранний маркер ИР.

Выводы:

Таким образом, в настоящее время в патогенезе НАЖБП и НАЖБПЖ выделены следующие особенности. Среди множества теорий выделяется гипотеза, основанная на изменениях метаболизма липидов, способствующих накоплению жира в гепатоцитах и строме ПЖ, активации окислительного процесса, повреждении клеток, формировании фиброза (Catanzaro R. et al., 2016; Dite P. et al., 2020; Kumar R. et al., 2020; Pinte L. et al., 2019; Shah N. et al., 2019). В рамках этой теории большое внимание уделяется адипоцитам, способным высвобождать цитокины, которые активируют процессы воспаления и фиброгенеза в печени и ПЖ, способствующие развитию ИР. Нарушение метаболизма ЖК также создает условия для появления и формирования ИР. Неконъюгированные ЖК признаны токсичными для организма, поэтому рост концентрации вторичных ЖК рассматривается как один из «толчков» для активации, усиления воспалительного процесса и прогрессирования НАЖБП и/или НАЖБПЖ (Sarenac T.M. et al., 2018). Также большое внимание уделяется оси «тонкий кишечник — печень / ПЖ — жировая ткань» (Kumar R. et al., 2020; Pinte L. et al., 2019; Shah N. et al., 2019).

Литература

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М.: Прима Принт, 2020. 68 с.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2020, 52 с.
3. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: nonalcoholic fatty pancreas disease. World J. Gastroenterol. 2016. Vol. 22, No 34. P. 7660–7675.
4. Chen J., Deng W., Wang J., Shao Y., Ou M., Ding M. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2013. Vol. 122, No 1. P. 5–8.
5. Dite P., Blaho M., Bojkova M., Jabandziev P., Kunovsky L. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. Dig. Dis. 2020. Vol. 38, No 2. P. 143–149.
6. Ferslew B.C., Xie G., Johnston C., Su M., Stewart P.W., Jia W., Brouwer K.L., Barritt A.S. 4th. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Dig. Dis. Sci. 2015. Vol. 60, No 11. P. 3318–3328.
7. Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. Curr. Opin. Crit. Care. 2013. Vol. 19. P. 128–132.
8. Kalhan S.C., Guo L., Edmison J., Dasarathy S., McCullough A.J., Hanson R.W., Milburn M. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2011. Vol. 60, No 3. P. 404–413.
9. Kumar R., Priyadarshi R.N., Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. J. Clin. Transl. Hepatol. 2020. Vol. 8, No 1. P. 76–86.
10. Legry V., Francque S., Haas J., Verrijken A., Caron S., Chavez-Talavera O., Vallez E., Vonghia L., Dirinck E., Verhaegen A., Kouach M., Lestavel S., Lefebvre P., Van Gaal L., Tailleux A., Paumelle R., Staels B. Bile acid alterations are associated with insulin resistance, but not with NASH, in obese subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 102, No 10. P. 3783–3794.
11. Majumder S., Philip N.A., Takahashi N., Levy M.J., Singh V.P., Chari S.T. Fatty pancreas: should we be concerned? Pancreas. 2017. Vol. 46, No 10. P. 1251–1258.
12. Pinte L., Balaban D.V., Baicus C., Jinga M. Non-alcoholic fatty pancreas disease — practices for clinicians. Rom. J. Intern. Med. 2019. Vol. 57, No 3. P. 209–219.
13. Sarenac T.M., Mikov M. Bile acid synthesis: from nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. Front. Pharmacol. 2018. Vol. 9. P. 939.
14. Shah N., Rocha J.P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic fatty pancreas disease. Nutr. Clin. Pract. 2019. Vol. 34, Suppl. 1. P. S49–S56.
15. Weng S., Zhou J., Chen X., Sun Y., Mao Z., Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97, No 26. P. e11293.
16. Wijarnpreecha K., Lou S., Watthanasuntorn K., Kroner P.T., Cheungpasitporn W., Lukens F.J., Pungpapong S., Keaveny A.P., Ungprasert P. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease : a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 32, No 5. P. 601–608.
17. Yu T., Wang C. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. J. Diabetes Investig. 2017. Vol. 8. P. 735–747.


Спасибо за внимание!