

Глава 2

Понятие неалкогольной жировой болезни печени и основные причины ее развития у детей

2.1. ПОНЯТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Под НАЖБП (жировым гепатозом, жировой дистрофией печени, неалкогольным жировым повреждением печени) в индустриально развитых странах подразумевают ряд заболеваний печени, не включающих гепатиты алкогольной или вирусной этиологии. Это клинико-патологическое состояние, характеризующееся нарушением функции печени и повреждением ее ткани, подобное алкогольной болезни печени, но развивающееся у непьющих людей [13, 30, 68, 76].

С 2003 г. конференция Американской ассоциации для исследования болезней печени определяет НАЖБП при накоплении липидов в виде ТГ в печени сверх 5–10% ее массы или наличии более чем 5% гепатоцитов, содержащих депозиты липидов (гистологически) [68]. Морфологическая картина варьирует от простого макровезикулярного стеато-

за, который может быть идентифицирован при ультразвуковом (УЗИ) или лабораторном исследовании, до стеатогепатита, фиброза и цирроза печени [58, 91].

Неалкогольная жировая болезнь печени наиболее характерна для пациентов с ожирением [30, 58] и метаболическим синдромом [13, 20, 25, 58]. В последние годы обнаружено, что в основе жирового гепатоза, как и других проявлений МС, лежит ИР [38, 58, 86, 91].

2.2. ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Теорий патогенеза НАЖБП было предложено много. Большинство авторов склоняются к теории двух ударов (*two hit theory*). Ее авторы, *C.P. Day* и *O.F.W. James* (2001), рассматривают накопление жира гепатоцитами (стеатоз) в качестве первого удара. Это запускает каскад реакций (вторые удары), что приводит к стеатогепатиту с последующим фиброзом и циррозом [3, 7, 43, 53].

Развитие стеатоза — собственно накопление липидов (триацилглицеролов) — может быть следствием:

- увеличения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень при ожирении или потреблении жирной пищи или диете, богатой углеводами с высоким гликемическим индексом;
- снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени;
- повышения синтеза жирных кислот в печени;
- снижения скорости синтеза ФЛ и ускорения образования нейтральных жиров на фоне дефицита липотропных веществ;
- затруднения удаления жира из печени вследствие снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности и удаления триацилглицеролов из их состава [5, 7, 36].

В формировании стеатогепатита, независимо от этиологии стеатоза, лежит универсальный механизм — развитие оксидативного стресса. Оксидативный стресс является одним из звеньев патогенеза воспалительных процессов любого генеза, сердечно-сосудистой патологии, химических интоксикаций, радиационных поражений, сахарного диабета и многих других. Для него характерно нарушение соотношения анти- и прооксидантной систем в сторону повышения последней. Начальные этапы запуска реакции генерации активных форм кислорода (АФК) при различных патологических состояниях могут отличаться, но уже на следующих этапах направленность и интенсивность

свободнорадикальных процессов теряют свою специфичность и зависят от состояния и степени мобилизации антиокислительной защиты [11]. АФК обладают высокой реакционной способностью и вызывают окислительную модификацию белковых структур клетки (ферментов, рецепторов, ионных каналов), углеводов, нуклеиновых кислот и перекисное окисление липидов. Главное направление действия АФК — инактивация различных ферментов, в том числе антиокислительная защита путем окислительного повреждения аминокислот. Особенно чувствительны к ним серосодержащие аминокислоты — цистеин и метионин. Далее окислительной модификации подвергаются рецепторные, транспортные белки, участники процессов сигнальной трансдукции, нуклеиновые кислоты. Нарушается экспрессия генов. Происходят нарушения структурной организации мембран. В мембранах присутствуют основные субстраты — жирные кислоты. В результате окислительного разрушения СЖК в мембранах образуются различные продукты: жирнокислотные радикалы, эпоксиды, альдегиды, кетоны. Наблюдается снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы, аденилаткиназы, Ca^{2+} -АТФазы, что приводит к деполяризации мембран. Полярные продукты свободнорадикального окисления изменяют поверхностный заряд мембраны — он становится отрицательным. В цитозоле повышается уровень цитозольного Ca^{2+} . За этим следует каскад неконтролируемых реакций: активация протеинкиназы С, протеолитических ферментов, фосфолипаз. Это сопровождается распадом белков, ФЛ. Гидролиз глицерофосфолипидов с отщеплением арахидоновой кислоты катализирует фосфолипаза A_2 . При повышении ее концентрации в клетке активируется ферментативное перекисное окисление липидов (ПОЛ) — цикло- и липооксигеназные пути синтеза биологически активных соединений эйкозаноидов, приводящих к спазму сосудов. Высокая концентрация Ca^{2+} приводит к разобщению окислительного фосфорилирования, что сопровождается снижением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), увеличением концентрации коферментов и субстратов в восстановленной форме и создает условия для дополнительной генерации АФК. Последние способствуют секреции цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-6 (IL-6) и IL-8 и др. [11]. Это в конечном итоге приводит к гибели клетки. Таким образом, клеточные мишени окислительного стресса — все типы биомолекул, включая нуклеиновые кислоты, белки, липиды. Первичная клеточная мишень окислительного стресса может варьировать в зависимости от вида клетки, типа и тяжести процесса. Для стеатогепатита такая первичная мишень — СЖК.

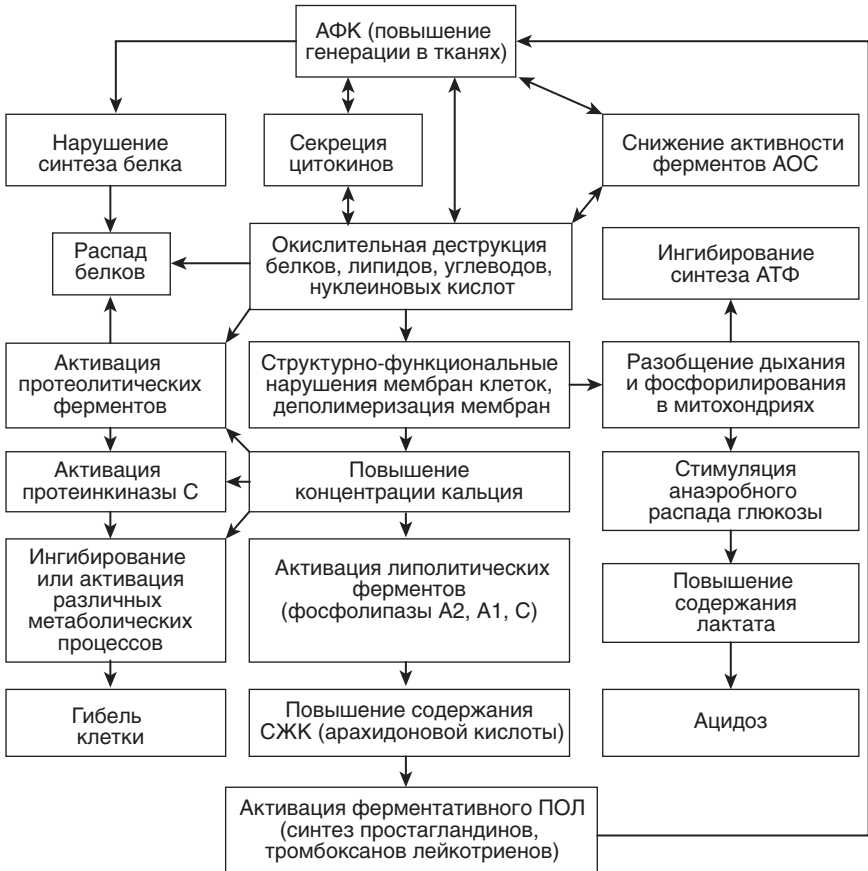


Рис. 2.1. Биохимические нарушения при оксидативном стрессе

В процессе накопления СЖК гепатоцит становится более уязвимым и чувствительным к токсическим воздействиям. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, считаются нарушенные функции внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, — ПОЛ, секреция цитокинов.

При нарастании стеатоза в гепатоцитах увеличивается содержание СЖК, которые активируют ферменты монооксигеназной системы (микросомальное окисление, цитохром Р450) и пероксисомальную β-оксидацию. В процессе монооксигенирования субстратов цитохром Р450 в определенных условиях способен к генерации активных форм

кислорода и других короткоживущих сигнальных молекул (оксида азота), может осуществлять биоактивацию субстратов, и поэтому он является одним из основных прооксидантов организма [24]. Повышение уровня АФК является толчком к интенсификации ПОЛ, поскольку сами СЖК, в особенности полиненасыщенные, являются высокоактивным субстратом ПОЛ. Дальнейшая генерация АФК и других свободных радикалов сопровождается окислительной модификацией белков, углеводов и нуклеиновых кислот. Нарушается биосинтез белков [12]. Снижается клеточный запас антиоксидантов в клетках печени и крови. АФК ингибируют антиоксидательные ферменты: супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу. Сообщалось, что у детей с декомпенсацией сахарного диабета 1-го типа с жировой инфильтрацией печени на фоне повышения уровня малонового диальдегида в крови активность супероксиддисмутазы эритроцитов ниже, чем ее показатели в контрольной группе [14]. Нарушается баланс между про- и антиоксидантными системами, что приводит к развитию окислительного стресса, повышенному образованию свободных радикалов, нарушению структуры клеточных мембран и мембран эндоплазматического ретикулума, митохондрий. Нарушение структурной организации мембран сопровождается повышением уровня ионов кальция и запуском каскада кальцийзависимых реакций, активацией протеаз, липаз, нуклеаз. Разрушение гепатоцитов происходит по общему сценарию окислительного стресса в клетках. Формируется порочный круг, ведущий к дополнительной продукции свободных радикалов. В процессе оксидативного стресса в печени происходит чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что, в свою очередь, увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции секреции цитокинов, включая ФНО- α , IL-6 и IL-8 [12]. Доказано, что в условиях окислительного стресса у больных с НАЖБП происходит усиленный выброс цитокинов, обладающих провоспалительным и профибротическим действием, что имеет значение в прогрессировании поражения печени [15, 23]. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты ПОЛ (4-гидроксиноненал и малоновый диальдегид), некроз гепатоцитов, ФНО- α , IL-6, IL-8 являются активаторами стеллатных клеток Ito. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией коллагена — белка соединительной ткани с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса — цирроза печени (рис. 2.2, см. цв. вклейку) [7, 8].