

Т.С. Кролевец^{1, 2}, М.А. Ливзан¹, М.И. Сыровенко^{1, 2}¹Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация²Клинический кардиологический диспансер, Омск, Российская Федерация

Фиброз печени у больного неалкогольной жировой болезнью печени: от диагностики к прогнозу

В данном обзоре приведены современные литературные данные о патогенетических факторах развития фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и концептуальные представления о его диагностике на современном этапе. Очевидно, что наряду с генетическими и эпигенетическими факторами, гипер- и диспродукция органокинов оказывает влияние на прогрессирование заболевания. Оценка количественного и качественного состава микробиоты, целостности эпителиального кишечного барьера является перспективным направлением изучения проблемы. Неинвазивные патентованные и непатентованные шкалы по оценке риска стеатоза и фиброза, транзистентная эластометрия подходят для рутинной оценки индивидуального риска развития и прогрессирования заболевания. Настоящий научный обзор демонстрирует доказательства необходимости разработки индивидуальных стратегий ведения пациентов с НАЖБП в отношении ее метаболической активности и стадии фиброза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, прогноз, метаболизм, кишечный барьер

Для цитирования: Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И. Фиброз печени у больного неалкогольной жировой болезнью печени: от диагностики к прогнозу. Вестник РАМН. 2024;79(4):293–300. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15829>

293

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на сегодняшний день признается заболеванием с постоянно растущей распространенностью из-за неуклонного роста ее факторов риска и прогрессирования, а именно метаболически активных заболеваний (ожирения, сахарного диабета 2 типа). Фиброз печени как один из шагов развития и прогрессирования болезни одновременно является фактором, который определяет дальнейшую выживаемость пациентов и развитие осложнений, в том числе связанных с патологией сердца, почек, сахарным диабетом. Нам известны алгоритмы диагностики заболевания, его клиничко-биохимической активности и фиброза, но крайне мало информации касательно индивидуальных алгоритмов прогнозирования развития осложнений НАЖБП.

Ведущими экспертами задокументирован факт более широкого понимания НАЖБП на основе не только отсутствия употребления алкоголя, но и взаимосвязи с метаболическим синдромом, что послужило толчком к созданию концепции метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП, metabolic-dysfunction associated fatty liver disease). Таким образом, заболевание приобретает масштаб изучения и наблюдения от гастроэнтеролога и терапевта до врачей других специальностей, что обуславливает актуальность персонификации наблюдения и терапии НАЖБП.

Цель данной публикации — актуализация знаний о НАЖБП и фиброгенезе, а также факторах, которые имеют положительное или отрицательное прогностическое значение в отношении формирования и прогрессирования фиброза.

T.S. Krolevets^{1, 2}, M.A. Livzan¹, M.I. Syrovenko^{1, 2}¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation²Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russian Federation

Liver Fibrosis in Some Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: from Diagnosis to Prognosis

The purpose of this publication was to update knowledge about non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and fibrogenesis, as well as factors that have a positive or negative prognostic value in relation to the formation and progression of liver fibrosis. This review article contains the current literature data about pathogenetic factors of the development of liver fibrosis in NAFLD and conceptual ideas about its diagnosis at this moment. Obviously, along with genetic and epigenetic factors, hyper- and disproduction of organokines affect to the progression of the disease. Evaluation of the quantitative and qualitative composition of the microbiota, the integrity of the epithelial intestinal barrier are perceptual fields for research this problem. Non-invasive proprietary and non-proprietary scales for assessing the risk of steatosis and fibrosis, transient elastometry are suitable for routine assessment of individual risk of disease development and progression. This scientific review demonstrates proofs of necessity to develop individual strategies for the management of patients with NAFLD in relation to its metabolic activity and the stage of liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, prognosis, metabolism, intestinal barrier

For citation: Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI. Liver Fibrosis in Some Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: from Diagnosis to Prognosis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(4):293–300. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15829>

Обсуждение

За последние столетия концептуальные представления о НАЖБП изменились от безобидного понятия «жировой гепатоз», впервые выдвинутого в 1836 г. Аддисоном, до понятия неалкогольного стеатогепатита (НАГС; 1986 г., Шеффнер) и в последующем до понимания необходимости индивидуальной стратификации риска больного с НАЖБП исходя из знаний о фенотипах течения заболевания (стеатоза, стеатогепатита) и важности оценки фиброза печени как прогностического фактора неблагоприятного течения заболевания [1]. Последние исследования выживаемости во время последующего наблюдения в зависимости от стадии фиброза, оцененного по баллу APRI (AST to Platelet Ratio Index, отношение АСТ к уровню тромбоцитов), баллу FIB-4 (Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis, индекс оценки фиброза) и гистологически по баллу фиброза NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Fibrosis Score, шкала оценки фиброза печени при НАЖБП), показывают, что для пациентов с НАЖБП характерно снижение общей выживаемости при увеличении стадии фиброза, в том числе от сердечно-сосудистых катастроф [2–4].

Опираясь на согласительные документы и руководства, мы неизменно рассматриваем НАЖБП как «состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя». При этом выделяют несколько типов НАЖБП: простой стеатоз и стеатогепатит (НАСГ) [5]. Подчеркивается частое сочетание данного заболевания с метаболическим синдромом [6]. Ключевым моментом является факт накопления липидов в гепатоцитах, что может быть и при других состояниях (воздействии алкоголя, вирусной инфекции). Неслучайно недавнее консенсусное мнение экспертов рассмотрело возможность принятия общей дефиниции «стеатотическая болезнь печени», характеризующей универсальный процесс накопления липидов в гепатоците, скорость и прогрессирование которого до стеатогепатита будет зависеть от ведущих патогенетических факторов и/или их сочетания [7].

Актуальность данной проблемы обусловлена постоянно растущей распространенностью патологии. Мировые эпидемиологические исследования по результатам оценки 245 исследований с участием 5 399 254 человек оценили совокупную глобальную распространенность НАЖБП в 29,8%. Южная Америка и Северная Америка имеют самую высокую распространенность НАЖБП — соответственно 35,7 и 35,3%. С 1991 по 2019 г. анализ тенденций показал, что заболеваемость НАЖБП увеличилась с 21,9 до 37,3% (годовой рост на 0,7%; $p < 0,0001$), при этом в Южной Америке наблюдались самые быстрые изменения — 2,7% в год, за ней следует Европа — 1,1%. Ожирение и сахарный диабет признаны ведущими факторами риска развития НАЖБП, с чем может быть ассоциирован рост случаев заболевания [8]. В России в среднем распространенность НАЖБП по результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) составляет 31,8% по индексу FLI среди населения трудоспособного возраста [9]. Ранее проведенное исследование DIREG2 в 2015 г. показало, что распространенность НАЖБП среди российских пациентов составила 37,3%, что на 10% больше, чем 7 лет до этого (DIREG1) [10].

Патогенетические механизмы неблагоприятного течения заболевания

Несомненно, НАЖБП ассоциирована с ожирением и избыточной массой тела, анализ которых традиционно основывается на рутинном подсчете индекса массы тела (ИМТ) [11, 12]. Однако исследования демонстрируют, что до 25% пациентов с НАЖБП имеют нормальную массу тела и вместе с тем более худшую выживаемость, а лица с ожирением, напротив, могут иметь лучший прогноз. Данный феномен получил название «парадокс ожирения». Согласно новой парадигме, наблюдается переход оценки ожирения на основе ИМТ («ИМТ-ориентированный подход») к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний («подход, ориентированный на осложнения»), каковыми могут быть НАЖБП, сахарный диабет 2 типа, саркопения, высокий кардиоваскулярный риск и пр. [13]. В связи с этим на современном этапе представляется актуальным выделение метаболически здоровых и нездоровых фенотипов, имеющих и не имеющих избыток массы тела. Исследователи из разных стран отмечают высокие показатели смертности среди пациентов с НАЖБП без ожирения. В частности, показатели смертности от всех причин, ассоциированных с осложнениями заболевания и сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела составили, по данным исследований, соответственно 12,1; 4,1 и 4 на 1000 человеко-лет, соответствующие показатели среди пациентов с НАЖБП с ожирением — 7,5; 2,4 и 2,4 [14].

Различные прогнозы течения заболевания у пациентов с разной массой тела прежде всего могут быть ассоциированы с генетическими факторами наряду с факторами питания и низкой физической активностью. Так, полиморфизм гена адипонутрина *PNPLA3/148M (rs738409)*, способствующий изменению липидного катаболизма и снижению синтеза фосфолипидов, в частности фосфатидилхолина, и, как следствие, мешающий утилизации липидов из гепатоцитов, описан исследователями с негативной стороны в отношении развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [15]. Однако более крупные обзоры и метаанализы демонстрируют, что при своей неблагоприятности по развитию гепатоцеллюлярной карциномы полиморфизмы, участвующие в выработке в печени богатых триглицеридами липопротеинов (TM6SF2 и *PNPLA3*), не влияют на смертность пациентов с НАЖБП от жизнеугрожающих сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время генетические факторы, лежащие в основе формирования инсулинорезистентности, ассоциированы с увеличением риска последствий [16].

Также изменения в прогнозе течения НАЖБП среди пациентов с разной массой тела медицинская общественность связывает с метаболической и системной активностью висцеральной жировой ткани. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что адипокины, в частности лептин, адипонектин, могут оказывать негативное или благоприятное влияние на развитие НАЖБП за счет соответственно увеличения или снижения инсулинорезистентности, стеатоза печени, воспаления и фиброза [16]. Метаболические изменения увеличивают риск развития стеатоза печени даже в посттрансплантационном периоде лечения НАЖБП, что было продемонстрировано в метаанализе с включением 40 исследований (6979 пациентов) [17]. Распространенность

стеатоза печени после трансплантации составила 39,76%. Ресидивирующий стеатоз был в 5 раз более вероятен, чем стеатоз *de novo* (ОШ: 5,38 (2,69–10,76)). Метаболические нарушения выступали более сильными факторами риска у реципиентов после трансплантации (ожирение и метаболический синдром) по сравнению с реципиентами до трансплантации, за исключением сахарного диабета, который удваивал риск в обоих случаях (сахарный диабет: до трансплантации — ОШ: 2,06 (1,58–2,68); после трансплантации — ОШ: 2,12 (1,73–2,59)).

Лептин, самый подробно изученный член семейства адипокинов, играет ключевую роль в регуляции аппетита и массы тела, усиливая анорексигенные нейропептиды и подавляя орексигенные факторы в центральной нервной системе [18]. Учитывая, что при нормальной работе гормона предполагается нарастание насыщения после приема пищи и повышение постпрандиального уровня глюкозы, то на первый взгляд лептин действует как «антистеатозный» гормон, предотвращая накопление липидов в гепатоцитах, однако резистентность к лептину может привести к неспособности лептина уменьшать стеатоз печени. Кроме того, высокие уровни лептина в плазме ассоциированы с развитием НАСГ и фиброза [19]. Напротив, сообщалось, что адипонектин обратно коррелирует с ожирением и играет определяющую роль в повышении чувствительности к инсулину [20]. Адипонектин снижает выработку воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , посредством модуляции передачи сигналов толл-подобного рецептора 4 (TLR4). Было описано, что благодаря усилению полезных эффектов адипонектина при развитии НАЖБП этот адипокин обладает антифибротическими эффектами, предотвращая профиброгенную передачу сигналов лептином [21].

Интересны данные в отношении патогенетически ассоциированных с НАЖБП патологий и их влияния на развитие и прогрессирование заболевания и фиброза печени. В частности, взаимосвязь между НАЖБП и желчнокаменной болезнью (ЖКБ) двунаправленная. Имеются исследования, показывающие, что НАЖБП можно рассматривать фактором риска ЖКБ, течение который ухудшается с формированием фиброза печени и увеличением активности заболевания (стеатогепатит) [22]. Интересными представляются результаты исследований о том, что пациенты с ЖКБ как в стадии формирования и наличия конкрементов, так и в постхолецистэктомическом периоде могут демонстрировать дополнительные кардиоваскулярные риски, что ассоциировано с повышенной общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [23]. При этом у пациентов после холецистэктомии как метода лечения ЖКБ рост сердечно-сосудистых заболеваний, равно как и прогрессирующих стадий фиброза печени, был статистически значимо выше, что говорит о том, что холецистэктомия имеет негативный прогностический потенциал по формированию высокого метаболического риска у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ. Гиперлептинемия и лептинорезистентность патогенетически связана с увеличением кардиоваскулярного риска у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ, особенно после холецистэктомии [24, 25].

Гиперлептинемия действительно ассоциирована с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [26], потому что у данного гормона имеются эффекты по формированию атеросклеротических бляшек и потенцированию их нестабильности из-за влияния на свертываемость крови, гиперагрегацию тромбоцитов. Вместе

с тем есть данные о том, что лептин влияет на секрецию холестерина желчи и, как следствие, на образование холестериновых камней в желчном пузыре у людей [27]. А в экспериментальных исследованиях на мышах продемонстрировано влияние лептина на моторику желудочно-кишечного тракта через холецистокинин, который, как известно, оказывает расслабляющий эффект на сфинктер Одди и увеличивает ток желчи [28]. Таким образом, гиперлептинемия и лептинорезистентность могут рассматриваться в качестве механизма коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ.

Фенотип заболевания в отношении определения прогноза течения НАЖБП и риска смертности

Известно, что для НАЖБП характерно отсутствие симптомов, поэтому наиболее часто в практике врач сталкивается с проблемой обнаружения изменений в биохимическом исследовании или признаками «жирового гепатоза» при ультразвуковом обследовании во время диспансеризации. Зачастую пациенты обращаются к врачу по поводу жалоб, обусловленных как раз сопутствующими метаболически активными заболеваниями и/или состояниями (артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом, полиарталгиями). Это обуславливает использование для оценки риска развития стеатоза шкал (индекс стеатоза (St-index), FLI (Fatty Liver Index), индекс и инсулинорезистентности НОМА-IR) показателей объема талии, веса, ИМТ, уровня глюкозы и инсулина [5, 6]. При этом отсутствует прямая взаимосвязь между интенсивностью предъявляемых жалоб и изменений результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Стеатоз печени как самостоятельный фенотип течения заболевания, с одной стороны, относится к доброкачественному состоянию, но с другой — является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Наличие воспаления (НАСГ), безусловно, говорит о более высоком риске прогрессирования заболевания (цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома) и коморбидности. По данным исследований, НАСГ развивается при наблюдении через 3,7 года [29]. Имеются данные о том, что среди 411 пациентов с НАЖБП у лиц со стеатозом гистологически подтвержденную прогрессию в виде фиброза наблюдали через 14,3 года, тогда как среди пациентов с НАСГ срок прогрессирования сократился вдвое и составил 7,1 года [30]. Однако по современным представлениям, где развитие НАСГ уже не расценивается как «следующий шаг» в развитии заболевания после стеатоза, а признается возможность непрерывного системного воспаления, риск развития прогрессирующего фиброза и цирроза возможен уже со стадии наличия жировых отложений в гепатоцитах, а у 1 из 50 пациентов — риск быстрого перехода в гепатокарциному [31]. В недавнем метаанализе с включением 54 исследований с участием 26 738 пациентов была проанализирована скорость прогрессии и регрессии НАЖБП. НАСГ развился у 31% пациентов через 4,7 года, тогда как у 29% пациентов наступило разрешение НАСГ в среднем через 3,5 года. Время до достижения фиброза, оцениваемого в исследованиях неинвазивно, составило 9,9; 10,3; 13,3 и 22,2 года соответственно для стадий фиброза F0, F1, F2 и F3. Время до регрессии на первую стадию составило 21,3; 12,5; 20,4 и 40,0 года соответственно для F4, F3, F2 и F1. Анализ

демонстрирует, что прогрессирование до НАСГ наступает быстрее, чем регресс от него, была оценена скорость прогрессирования фиброза и выяснено, что у пациентов с выраженным фиброзом вероятность регрессии в более низкую стадию выше, чем возможность полной регрессии [32].

НАСГ в рутинной практике выявляют по изменению биохимических показателей: повышению активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, возможно, активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы. Соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) в среднем составляет 0,9 и не превышает 1,3. Цитолиз описан практически у всех больных НАСГ. Чаще активность АЛТ выше, нежели АСТ. При этом нет прямой корреляционной взаимосвязи повышения трансаминаз и увеличения выраженности стеатоза или фиброза, также как и нормальные показатели биохимии не могут говорить об отсутствии изменений в печени или отсутствии НАЖБП. Более того, пониженный уровень АЛТ в сыворотке крови в сочетании с высоким ИМТ может свидетельствовать о вероятном наличии тяжелого фиброза при НАСГ. Таким образом, на сегодняшний день не существует подтвержденного биомаркера воспаления печени и нет молекул-кандидатов для неинвазивной оценки разрешения НАСГ, поэтому биопсия печени, не рекомендованная для рутинной оценки стеатоза, остается эталоном для оценки наличия и/или разрешения НАСГ и фиброза и должна использоваться для этих целей [33].

Практикующему врачу необходимо помнить, однако, что биопсия печени — инвазивная процедура, которая в 30% случаев может сопровождаться болевым синдромом и требует стационарного наблюдения из-за частого развития кровотечений после процедуры. Также имеет значение малый размер образца при биопсии, особенно в отношении оценки фиброза печени, что может искажать полученные морфологические результаты и требовать высокой квалификации патологоанатома. Исследования оценивают, что правильный диагноз при биопсии печени имеет место лишь в 65% случаев анализа биоптата размером 15 мм и в 75% — размером 25 мм. Существуют данные, что при анализе биоптата из левой и правой долей печени различия в стадии фиброза встречались в 30% случаев. Более того, при биопсии фиброз не визуализируется в 10–30% случаев [34].

В связи с вышеизложенным приобретает особое значение применение неинвазивных биомаркеров прогноза фиброза печени у пациентов с НАЖБП, которые бывают прямые и непрямые. Прямые биомаркеры представляют собой молекулы и вещества, образованные стеллатными клетками или участвующие в регуляции фиброгенеза (гиалуриновая кислота, коллагены, аминотерминальный фрагмент проколлагена III, матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы). Непрямые маркеры фиброза — это молекулы, которые напрямую могут быть не связаны с образованием фиброзной ткани, но являются ферментами, высвобождаемыми в кровь из-за воспалительного процесса в печени, в частности аминотрансферазы (АЛТ и АСТ), молекулы, синтезируемые печенью, например аполипопротеин A1, альфа-2-макроглобулин, ферритин, гаптоглобин, факторы свертывания, холестерин и билирубин, а также маркеры патологий, которые возникают при повреждении функции печени, например инсулинорезистентность. Предложены разные расчетные прогностические индексы для оценки вероятности и стадии фиброза при его наличии: APRI, ELF, NAFLD Fibrosis Score, FIB-4, FibroFast, FibroIndex, FibroMeter, FPI, Hepascore

и др. Большинство из них относят к непатентованным методам оценки, которые, с одной стороны, имеют хорошую воспроизводимость, высокую доступность, низкую цену или находятся в свободном доступе, а также хорошо валидизированы, а с другой — неспецифичны, возможны ложноположительные результаты FIB4 и NFS у пациентов старше 65 лет. Вместе с тем среди данных тестов российские согласительные документы также рекомендуют использовать NFS и FIB4 как наиболее простые в применении, бесплатные, основанные на рутинных маркерах и при этом сохраняющие наибольшую диагностическую точность [5]. Более высокой эффективностью обладают патентованные тесты (Фибротест, ФиброМакс и СтеатоСкрин), но их использование ограничивают высокая стоимость и низкая доступность. И все же имеющиеся Европейские рекомендации по использованию неинвазивных методов оценки при заболеваниях печени и российские согласительные документы ориентируют нас использовать у пациентов с НАЖБП следующие параметры: для исключения выраженного фиброза в клинической практике — показатели эластомерии < 8 кПа, запатентованных тестов ELF < 9,8, или FibroMeter < 0,45, или FibroTest® < 0,48 и непатентованных FIB-4 < 1,3 или NFS < -1,455.

Из инструментальных методов исследования фиброза печени транзиентная эластография — широко используемый метод оценки ввиду удобства и неинвазивности. При этом MPT-эластометрия является наиболее точным неинвазивным методом определения стадии фиброза печени, однако не рекомендуется в качестве неинвазивных тестов первого ряда, учитывая стоимость и ограниченную доступность.

Рассмотренные сывороточные тесты (APRI, FIB-4, NFS, ELF) и транзиентную эластомерию также можно использовать для стратификации риска исходов, связанных с печенью, при НАЖБП. Повторная оценка неинвазивных тестов может применяться для уточнения стратификации риска событий, связанных с печенью, у пациентов с НАЖБП/НАСГ. Несмотря на отсутствие доказательств относительно оптимальных временных рамок между последующей оценкой, кажется разумным повторять тесты каждые 3 года у пациентов с ранней стадией и каждый год у пациентов с поздней стадией НАЖБП [5, 33].

Основываясь на рассмотренных выше механизмах формирования и прогрессирования НАЖБП и имеющихся моделях расчета фиброза, мы предложили свой вариант оценки прогноза фиброза печени. Результаты наших исследований на кафедре факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ среди пациентов с НАЖБП показали, что абдоминальный тип ожирения сочетался с высокими стадиями фиброза печени. Наиболее информативными признаками в формировании фиброза различных стадий определены следующие: уровень гликемии натощак; дислипидемия (увеличение холестерина липопротеинов низкой плотности); показатели биохимической активности заболевания (подъем печеночных аланин- и аспартатаминотрансфераз — АЛТ и АСТ) [35]. Мы установили, что лептинорезистентность характерна для пациентов с НАЖБП. Различные варианты лептинорезистентности (по изменению уровня лептина и/или его растворимых рецепторов в сыворотке крови) в сравнении с инсулинорезистентностью являются основополагающими в определении групп риска по прогрессированию фиброза печени при НАЖБП. В регрессионной модели нами была разработана формула для расчета

индивидуального риска прогрессирования фиброза печени для пациентов с НАЖБП. Показателями, отражающими наибольшее негативное влияние в отношении риска формирования прогрессирующих стадий фиброза, явились активность заболевания (НАСГ) в анамнезе, объем талии, уровни лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови. При оценке воспроизводимости модели на малой группе пациентов ($n = 35$), отобранных случайным образом, модель в 80% случаев прогнозировала прогрессию фиброза [36].

Роль кишечного барьера как патогенетического звена НАЖБП

Интересной и перспективной для исследований является оценка количественного и качественного состава микробиоты, ее метаболической активности, а также факторов эпителиальной защиты кишечника (белки плотных контактов) как патогенетических звеньев при НАЖБП. Изменение выделения некоторых веществ, в частности фактора адипоцитов, индуцированного голоданием (FIAF, также известный как ангиопоэтин-подобный белок 4), который ингибирует липопротеинлипазу, может быть связано с изменением микробного разнообразия. Возникшее в результате снижение экспрессии FIAF логично увеличивает липогенез [37]. Преобладание той или иной микробной картины у пациентов с различной патологией может обуславливать более тяжелое течение заболевания. Например, преобладание бугириат-продуцирующих микроорганизмов у пациентов с сахарным диабетом ассоциировано с влиянием на продукцию и выделение глюкагонподобного пептида 1 (ГЛП-1) [38]. Продукты метаболизма бактерий, а именно негазообразные короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA-Short-chain fatty acids, ацетат), также рассматриваются в качестве таргетных мишеней патогенетического воздействия при НАЖБП для редукции фиброза или стеатогепатита. Наиболее специфичным и перспективным для научных изысканий представляется кишечный микробный метаболизм холина до триметиламина, который в печени трансформируется до триметиламин-N-оксида. Сывороточные уровни триметиламин-N-оксида были ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [39].

Доказательства повреждения интестинального барьера и повышенной кишечной проницаемости для пациентов с НАЖБП в клинических исследованиях представлены крайне скудно, особенно в отношении оценки прогрессии фиброгенеза. Однако некоторые из них показывают повышенную проницаемость кишечника при НАЖБП в сравнении с пациентами с целиакией. Безусловно, самая высокая доля наличия «дырявого кишечника» была описана при целиакии, но при НАЖБП также имелись статистически значимые изменения в сравнении со здоровыми испытуемыми. В данном случае оценка проводилась с маннитолом и лактулозой. В этой же работе исследователи увидели и описали повышенную экспрессию ZO-1 в цитоплазме ворсинчатого эпителия двенадцатиперстной кишки [40]. Другие исследователи измеряли уровень зонулина в сыворотке крови и пришли к выводу, что увеличение его количества в целом характерно для лиц с метаболическим синдромом. Это может быть объяснено происхождением зонулина как острофазового белка, предшественника гаптоглобина. При наличии воспаления низкой

силы, как при метаболических нарушениях, повышение подобных белков логично, но, к сожалению, неспецифично для связанных с метаболическим синдромом состояний [41]. Снижение кишечных белков (зонулина-1, окклюдина, клаудина-1 и клаудина-4) в биоптатах из повздошной кишки и более выраженное воспаление с фиброзом по результатам гистологической оценки биоптатов печени наблюдались у людей, страдающих ожирением, по сравнению с худыми людьми, что продемонстрировали ученые из Китая [42].

Подобную оценку экспрессии белков плотных контактов наряду с оценкой системного воспаления (сывороточные уровни ФНО, интерлейкина-1) среди пациентов с НАЖБП, алкогольным поражением печени и здоровыми людьми провели ученые из Индии. Установлено, что экспрессия зонулина-1 и клаудина-3 в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки в криптах была самой низкой при НАЖБП, что достигало статистической значимости. Оценка подобной экспрессии в ворсинках эпителия двенадцатиперстной кишки также была ниже по сравнению со здоровыми, но не всегда достигала статистической значимости. Авторы делают вывод о вкладе целостности эпителия в повышение проницаемости кишечника при НАЖБП [43].

По результатам наших исследований среди 216 пациентов с НАЖБП мужского пола (133 человека; 61,6%; средний возраст — 46 лет (41–57)) по результатам транзитной эластометрии у 75 (34,7%) пациентов не выявлен фиброз печени, у 85 (39,4%) пациентов он соответствовал первой стадии, у 44 (20,4%) — второй и у 12 (5,6%) пациентов — третьей. Мы использовали исследование уровня зонулина в кале методом ИФА, что оказалось удобным и воспроизводимым. Преимуществом подобного исследования также является его неинвазивность. В пилотном исследовании уровень зонулина в кале для пациентов с НАЖБП оказался значительно выше в сравнении со здоровым контролем ($268,9 \pm 157,2$ нг/мл у пациентов с НАЖБП и 61 ± 46 нг/мл у здоровых). У пациентов с фиброзом печени выявлены статистически значимо более высокие значения зонулина в кале в сравнении с пациентами с НАЖБП без фиброза ($300,6 \pm 193,8$ нг/мл в сравнении с $224,5 \pm 73,4$ нг/мл; t -знач. = $-1,29$; $p \leq 0,01$). Таким образом, можно говорить о наличии ассоциации повышенного уровня зонулина с формированием и прогрессированием фиброза печени при НАЖБП [44].

Заключение

Литературные данные, а также собственные результаты исследований демонстрируют мультифакториальный патогенез НАЖБП. При ведении пациентов с данным заболеванием следует помнить, что фиброз печени — прогностически неблагоприятное изменение, увеличивающее риск прогрессирования заболевания в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному и, кроме того, риск смерти от крупных кардиоваскулярных событий. Необходимо обратить внимание на такие факторы формирования и прогрессирования НАЖБП и фиброза, как питание, абдоминальное ожирение, сахарный диабет и инсулинорезистентность, гипер- и диспродукция органических, в частности адипокинов (лептин, адипонектин). Неинвазивные патентованные и непатентованные шкалы по оценке риска стеатоза (St-index) и фиброза (FIB-4, NFS, ELF, Фибротест),

транзиентная эластометрия подходят для рутинной оценки индивидуального риска развития и прогрессирования заболевания. Оценка количественного и качественного состава микробиоты, целостности эпителиального кишечного барьера — перспективное направление стратификации риска НАЖБП, которое в настоящий момент требует детального изучения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда № 22-75-00014 (соглашение № 22-75-00014 от 27 июля 2022 г.), <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Т.С. Кролевец — поисково-аналитическая работа, написание основного раздела статьи, одобрение направления рукописи на публикацию; М.А. Ливзан — анализ и систематизация информации, поисково-аналитическая работа, формирование концепции статьи, написание введения и заключения, одобрение направления рукописи на публикацию; М.И. Сыровенко — анализ и систематизация информации, написание основного раздела статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*. 2017;1(5):421–428. doi: <https://doi.org/10.1002/hep4.1054>
2. Peleg N, Sneh Arbib O, Issachar A, et al. Noninvasive scoring systems predict hepatic and extra-hepatic cancers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202393. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202393>
3. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557–1565. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29085>
4. Тимакова А.Ю., Скирденко Ю.П., Ливзан М.А., и др. Кардиоваскулярная коморбидность при неалкогольной жировой болезни печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — № 10. — С. 88–95. [Timakova AYU, Skirdenko YuP, Livzan MA, et al. Cardiovascular comorbidity in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;10:88–95. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-88-95>
5. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями // *Терапевтический архив*. — 2022. — Т. 94. — № 2. — С. 216–253. [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 26. — № 2. — С. 24–42. [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov CS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
7. Лазебник Л.Б. Steatotic liver disease — стеатозная болезнь печени — международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2023. — Т. 216. — № 8. — С. 24–26. [Lazebnik LB. Steatotic liver disease — an international interpretation of the concept an “umbrella” for all diseases of the hepatic parenchyma. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 24–26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26>
8. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2809–2817.e28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>
9. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 9. — С. 3356. [Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the working-age population: association with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (data from ESSE-RF-2) *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022; 21(9):3356. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>
10. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 25. — № 6. — С. 31–41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients in the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;25(6):31–41. (In Russ.)]
11. World Health Organization — WHO (2017). Obesity and overweight. Controlling the global obesity epidemic. Available from: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en> (accessed: 12.10.2017).
12. Festi D, Colecchia A, Sacco T, et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev*. 2004;5(1):27–42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2004.00126.x>
13. Самородская И.В. Новая парадигма ожирения // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — № 5. — С. 43–48. [Samorodskaya IV. The new paradigm of obesity. *Problemy Endokrinologii*. 2014;60(5):43–48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460543-48>
14. Chan WK. Comparison between obese and non-obese nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S58–S67. doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0350>
15. Macaluso FS, Maida M, Petta S. Genetic background in nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive

- review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(39):11088–11111. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11088>
16. Francisco V, Sanz MJ, Real JT, et al. Adipokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Are We on the Road toward New Biomarkers and Therapeutic Targets? *Biology (Basel)*. 2022;11(8):1237. doi: <https://doi.org/10.3390/biology11081237>
 17. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol*. 2018;9:640. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00640>
 18. Hejllova I, Honsova E, Sticova E, et al. Prevalence and risk factors of steatosis after liver transplantation and patient outcomes. *Liver Transpl*. 2016;22(5):644–655. doi: <https://doi.org/10.1002/lt.24393>
 19. Jiménez-Cortegana C, García-Galey A, Tami M, et al. Role of Leptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 2021;9(7):762. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070762>
 20. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med*. 2020;11:136. doi: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20
 21. Heydari M, Cornide-Petronio ME, Jiménez-Castro MB, et al. Data on Adiponectin from 2010 to 2020: Therapeutic Target and Prognostic Factor for Liver Diseases? *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5242. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21155242>
 22. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2389–2396. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4125-2>
 23. Chen Y, Wu S, Tian Y. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. *Lab Invest*. 2018;98(1):7–14. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.95>
 24. Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Клинические проявления коморбидного течения желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — № 8. — С. 29–36. [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Krolevets TS. Clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(8):29–36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000764>
 25. Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., и др. Система поддержки врачебных решений по прогнозу метаболических рисков у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни после холецистэктомии // *Медицинский алфавит*. — 2020. — Т. 1. — № 30. — С. 11–17. [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Krolevets TS, et al. Decision support system for predicting metabolic risks in patients with comorbid non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease after cholecystectomy. *Medical Alphabet*. 2020;1(30):11–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-11-17>
 26. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89. — № 1. — С. 128–133. [Akhmedov VA, Gaus OV. Involvement of the hepatobiliary system and pancreas in obesity. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(1):128–133. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891128-133>
 27. Méndez-Sánchez N, Ponciano-Rodríguez G, Chavez-Tapia N, et al. Effects of leptin on biliary lipids: potential consequences for gallstone formation and therapy in obesity. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005;5(2):203–208. doi: <https://doi.org/10.2174/1568008054064896>
 28. Saraç S, Atamer A, Atamer Y, et al. Leptin levels and lipoprotein profiles in patients with cholelithiasis. *J Int Med Res*. 2015;43(3):385–392. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060514561134>
 29. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2013;59(3):550–556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.027>
 30. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–54.e1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>
 31. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263–8276. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>
 32. Le P, Payne JY, Zhang L, et al. Disease State Transition Probabilities Across the Spectrum of NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Paired Biopsy or Imaging Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(5):1154–1168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.07.033>
 33. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659–689. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
 34. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449–1457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.022>
 35. Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Кролевец Т.С. и др. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 12. — С. 62–68. [Livzan MA, Akhmedov VA, Korolevets TS, et al. The informative value of noninvasive liver fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(12):62–68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881262-68>
 36. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Чебаненко Е.В., и др. Прогностическая модель неинвазивной оценки формирования и прогрессирования фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Современные проблемы науки и образования*. — 2018. — № 3. [Krolevets TS, Livzan MA, Chebanenko EV, et al. Prognosticheskaya model' neinvazivnoy ocenki formirovaniya i progressirovaniya fibroza pecheni u pacientov s nealkogol'noj zhirovoj bolezny'yu pecheni. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;3. (In Russ.)]. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27713> (accessed: 31.05.2023)
 37. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–15723. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
 38. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55–60. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11450>
 39. Ding L, Chang M, Guo Y, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):286. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0939-6>
 40. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877–1887. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22848>
 41. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):582. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18030582>
 42. Cho YE, Kim DK, Seo W, et al. Fructose Promotes Leaky Gut, Endotoxemia, and Liver Fibrosis Through Ethanol-Inducible Cytochrome P450-2E1-Mediated Oxidative

- and Nitrate Stress. *Hepatology*. 2021;73(6):2180–2195. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.30652>
43. Kaushal K, Agarwal S, Sharma S, et al. Demonstration of Gut-Barrier Dysfunction in Early Stages of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Proof-Of-Concept Study. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(4):1102–1113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.01.006>
44. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И. Фиброз печени при неалкогольной жировой болезни печени: роль адипокинов и неинвазивной оценки состояния кишечного барьера // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2023. — Т. 12. — № 2. — С. 51–59. [Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI. Liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: the role of adipokines and noninvasive assessment of the intestinal barrier. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2023;12(2):51–59. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231202151>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кролевец Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент [*Tatyana S. Krolevets*, MD, PhD, Assistant Professor]; **адрес:** 644050, Омская область, д. Давыдовка, ул. Молодежная, д. 11 [**address:** 11 Molodezhnaya str., Davydovka village, 644050, Omsk region, Russia]; **e-mail:** mts-8-90@mail.ru, **SPIN-код:** 8043-5634, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор [*Maria A. Livzan*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** mlivzan@yandex.ru, **SPIN-код:** 1961-4082, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Сыровенко Мария Ильинична, врач-гастроэнтеролог, аспирант [*Maria I. Syrovenko*, MD, PhD Student]; **e-mail:** mariapli@yandex.ru, **SPIN-код:** 6428-7270, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6300-367X>