

НЕАЛКОХОЛНА МАСТНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ

Атанасова А.^{1,2,3}, М. Георгиева^{1,4}

Key words: *nonalcoholic fatty liver disease, cellular death, diagnostics*

Неалкохолната мастна чернодробна болест НАМЧБ е хронично възпалително заболяване, чиято еволюция минава през различни етапи: от обикновената стеатоза; през стеатохепатит, фиброза и цироза и хепатоцелуларен карцином. Фиг.1. Исторически погледнато, стеатозата е считана за доброкачествено заболяване.

За развитието на НАМЧБ е необходимо да се натрупат липиди в цитоплазмата на хепатоцитите. Реалната честота не е известна, но се предполага, че е по-висока от 3%, като според различни проучвания варира между 3% и 24% (12). Счита се, че НАМЧБ се среща при 17–30% от населението на Европа и САЩ, а неалкохолният стеатохепатит НАСХ – при 2–3%. НАМЧБ се наблюдава при лица от двата пола, във всички възрастови групи, но с най-висока честота във възрастта между 40 и 49 години.(1,2,3,4) Това е сложно заболяване, при което много фактори играят роля, включително затлъстяване, инсулинова резистентност, и оксидативен стрес и др.

НАМЧБ се характеризира с увреждания на черния дроб, подобни на тези, причинени от алкохол, но при хора, които не консумират токсични количества от него. (17). Очаква се, че разпростране-

¹Медицински университет – Варна; ² Катедра по Анатомиа, хистология и ембриология; ³УМБАЛ „Света Марина“ Варна, Клиника по Хепатогастроентерология; ⁴УМБАЛ „Света Марина“ Варна, Катедра по педиатрия, II Детска клиника

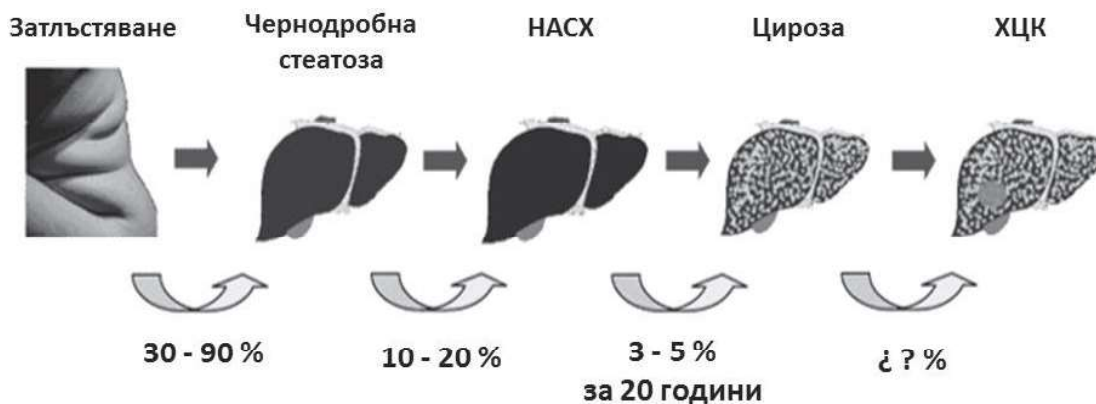
Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Atanassova A., M. Georgieva

The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic inflammatory disease whose evolution goes through different stages: from simple steatosis through steatohepatitis, cirrhosis, fibrosis and to hepatocellular carcinoma. The prevalence of NAFLD is not well known. NAFLD is associated with many etiological factors, the most common of which are obesity, type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia. These are all problems with increasing significance in the developed society, due to their spread, not only amongst adults but in children as well. The exact pathogenetic mechanism of NAFLD is not yet fully determined, but it is connected to the generation and maintenance of the apoptosis of hepatocytes. Non-invasive methods are being sought to substitute the invasive ones that are now considered the “golden standard”. The evaluation of the induced cell death of hepatocytes in the course of the progression is a new noninvasive approach that is being used more and more often.

нието му ще се увеличи в бъдеще, поради нарастване на честотата на наднормено тегло и затлъстяване (6).

Рискови фактори. НАСХ е свързан с много етиологични фактори, най-често срещаните са затлъстяване, захарен диабет тип 2 и дислипидемия. В различни проучвания, един, два или три фактора се срещат при 80% до 95% от индиви-



Фиг. 1. Етапи в еволюцията на НАМЧБ

дите. Метаболитният синдром Х (диабет или нарушен въглихидратен толеранс в съчетание с два или повече от следните клинични симптоми: затлъстяване, хиперлипидемия, високо кръвно налягане и хипоалбуминемия) също се свързва с НАМЧБ. (6).

Затлъстяването (> 10% от нормалното тегло или индекс на телесна маса > 30) (ИТМ) е най-честата причина за стеатоза: приблизително 80% от пациентите са с наднормено тегло, и обратното също е вярно, 80% затлъстели хора страдат от НАМЧБ(19). Затлъстяването и наднорменото тегло са проблеми с нарастващо значение в развитите общества, поради разпространението им, не само при възрастни, но също и при деца. Те предизвикват множество метаболитни и асоциира-

ни разстройства като инсулинова резистентност, диабет, дислипидемия. Затлъстяването се явява известен рисков фактор и други хронични заболявания, като: диабет, високо кръвно налягане, сърдечни и мозъчно-съдови заболявания и някои видове рак (колоректален, рак на гърдата), които могат да се съчетаят с НАМЧБ. (11) Фиг. 2.

Патогенеза. Точният патогенетичен механизъм все още не е изцяло установен. Има доказателства въз основа на които, са предложени две теории. Според първата стеатозата е в резултат от увреда на черния дроб, причинена от излишните свободни мастни киселини (СМК) в черния дроб, които се естерифицират до триглицериди (ТГ). Тази първоначална промяна на черния дроб го прави уяз-



Фиг. 2. Връзка на НАМЧБ и други заболявания

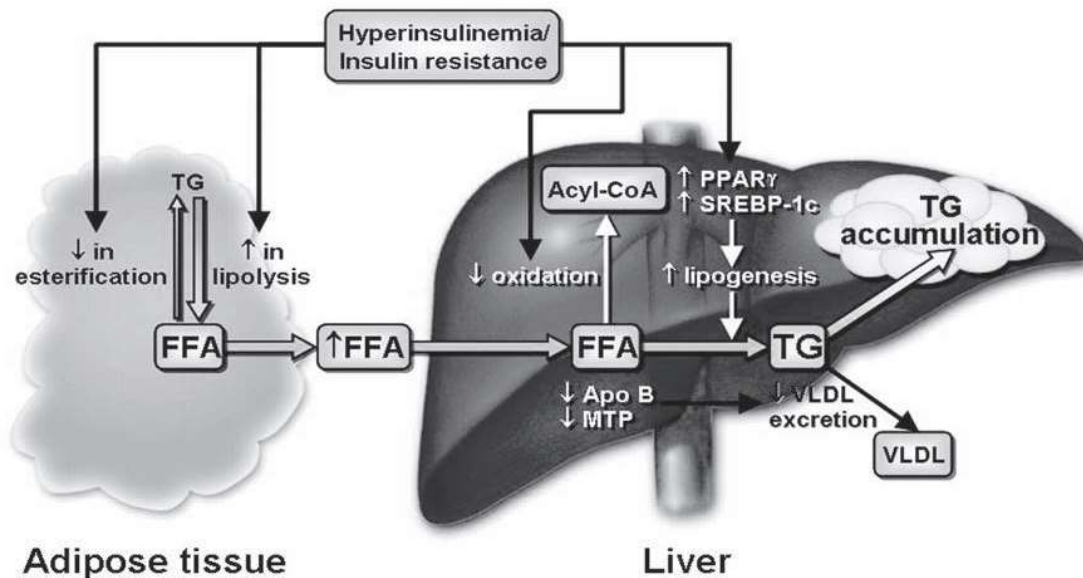
вим за агресивните фактори от втората теория като оксидативен стрес и проинфламаторни цитокини (TNF-а, TGF-бета, IL-6, IL-8). Те атакуват хепатоцитите чрез възпаление и фиброза, като еволюцията минава от чернодробна стеатоза до стеатохепатит. Съществуват и някои генетични фактори могат да обяснят дали стеатоза ще еволюира до стеатохепатит или не. (14)

Затлъстяване, диабет тип 2, хиперлипидемия и метаболитен синдром X са свързани с инсулинова резистентност. Адипоцитна нечувствителност към инсулина инхибира регулирането на липазата в мастна тъкан, и големи количества свободни мастни киселини (FFAs) се освобождават. Отлагането на свободни мастни киселини в черния дроб е основният механизъм, който води до стеатоза при тези пациенти. Но съществуват и други механизми. Един от тях е увеличената инсулинемия, с или без инсулинова резистентност, която инхибира ензима карнитин палмитоилтрансфераза, а това води до намаляване на митохондриалното бета-окисление на СМК (8). Фиг.3.

Хиперинсулинизмът също намалява синтеза на аполипопротеин В-100 в черния дроб, което води до намаляване на секрецията на липопротеини с много ни-

ска плътност (VLDL) (9). Свърхпроизводство на екзогенна и ендогенна глюкоза (при затлъстяване и диабет), заедно с хиперинсулинемия, увеличава синтеза на СМК в черния дроб. Резултатът от положителния баланс на СМК, от свърхпредлагане и / или нарушена липидна обмяна, води до натрупването им в черния дроб. Тази теория не обяснява обаче защо не всички пациенти с рискови фактори (затлъстяване, захарен диабет тип 2, хиперлипидемия) развиват стеатоза. Наскоро бе доказано, че пациенти с НАМЧБ имат повишена честота на полиморфизъм в TNF-а 238 (TNFa алел), което индуцира свърхекспресия на TNF-а в мастната тъкан, а това от своя страна, променя инсулиновите рецептори, което води до резистентност към инсулин(9). Транскрипционният фактор HNF3а (хепатоцитен ядрен фактор) е важна цел за изследване. Неговото присъствие е свързано с инхибиране натрупването на мастни киселини. Ако е свърхекспресиран, предизвиква намаляване синтеза на мастни киселини; т.е, че има обратен ефект върху стеатозата (13).

Според втората теория СМК увеличават експресията на цитохром Р-450 2Е1 (СУР 2Е1). Това е микрозомален ензим, който участва в бета-окислението на дъл-



Фиг. 3. Патогенеза на НАМЧБ

гите и много дълговерижни СМК, което води до производство на реактивни кислородни метаболити. От друга страна, някои дълговерижни СМК се метаболизируют чрез пероксизомално бета-окисление. От него се получава водороден пероксид. В присъствието на желязо от водородния пероксид се създават хидроксилни радикали, които са с увреждащо действие. Нарастването им изчерпва естествени антиоксиданти като глутатион и витамин Е в черния дроб, което води до оксидативен стрес в резултат на липидната пероксидация. Това причинява увреда на мембраните и органелите на хепатоцитите, хепатоцитна дегенерация и некроза. Промените, причинени от липидната пероксидация в митохондриите, водят до образуване на гигантски митохондрии (megamitochondria), нарушават прехвърлянето на електрони в дихателната верига, а това води до увеличаване на оксидативния стрес (9,15). Той активира Fas лиганда и ядрения фактор капа β (NF-капа β). Достига се до дегенерация и смърт на хепатоците, а по-късно се стимулира синтеза проинфламаторни цитокини. (TNF-алфа, TGF-бета, IL-8) (4). Крайните пордукти от липидната пероксидация активират проинфламаторните цитокини (TNF- α , TGF β , IL6, IL-8) и стимулират производство на колаген от чернодробните звездовидни клетки. В резултат се наблюдава смесена увреда, известна като стеатохепатит. Той се характеризира с дегенерация и хепатоцитна некроза, възпалителен инфилтрат и фиброза, както и стеатоза. Могат да се появят вторични антитела, които са в състояние да предизвика имуномедирана хепатоцелуларна увреда. Едно таково протеиново включване е хиалинът на Mallory. Продължаващият оксидативен стрес и липидната пероксидация водят до нарастващо производството на колаген, фиброза и прогресия до стадий на чернодробна цирроза (9).

Миграцията на ендотоксини от червата към кръвообращението на слезката е съществено за появата на портална ен-

дотоксемия и производството на проинфламаторни цитокини от черния дроб. Този механизъм стои в основата на появата на стеатохепатит (9). Въвлечени са и множество други фактори: лептин, адипонектин, интерлевкин 6, резистин, генетични фактори-полиморфизъм на промоторните региони на CYP2E1, TNF α , IL-10. Проинфламаторните цитокини TNF- α и IL-6 имат основна роля при затлъстяването и еволюцията на НАМЧБ. При пациентите със стеатоза се наблюдава значимо снижаване нивата на пероксизомен пролифератор, активиращ рецептор α (PPAR α), чрез който нараства оксидацията на мастни киселини и снижаване нивата на триглицеридите в кръвта. Смята се че, PPAR α е също обект на интерес при нарушен липиден метаболизъм и затлъстяване (9,20).

Клинични лабораторни изследвания за диагностика на НАМЧБ. Диагнозата се поставя по пътя на изключването на други заболявания. Нормалните лабораторни показатели не изключват НАМЧБ. Често се наблюдава увеличени стойности на аминотрансферазите при НАМЧБ, което може да се свърже със стеатоза, възпаление, или фиброза. При НАСХ се установява леко до умерено повишение на аминотрансферазите (2-5 пъти). При по-леки форми на НАСХ, ALAT е по-висок от ASAT, но при тежък НАСХ може да преобладава ASAT(по-тежко хистологично увреждане). Леко увеличени стойности на GGT могат да се наблюдават при НАМЧБ. ALP също може да е леко увеличена при НАСХ в съчетание или не с GGT. Хипертриглицеридемията и хиперхолестеролемията са чести при НАСХ. За да се оцени степента на чернодробното възпаление може да се изследват: CRP, TNF α , резистин, IL-6, адипонектин, лептин, ендотоксин; а за оценка на оксидативния стрес може да се изследват цитохром P- 450, миелопероксидаза; Като биомаркер, който корелира точно с нивата на апоптоза на хепатоцитите и фиброза, напоследък се препоръчва цитокератин 18 (CK-18). Последният залегнал в на-

соките на NICE от юли 2016 година (10). Уместно е да се изследват и вирусни маркери за HBV, HCV, автоантитела (ANA, AMA, SMA, LKM1) и имуноглобулини. Трябва да се изключат и други заболявания като: хемохроматоза, болест на Wilson, алфа1-антитрипсинов дефицит, целиякия, при които също може да има повишени стойности на аминотрансферазите и холестазиите ензими. Прилагат се и други неинвазивни маркери за фиброза - AST/ALT > 1, AST/Tr, повишено GGT; FibroTest (общ билирубин, GGT, а-2 макроглобулин, аполипопротеин А1, хаптоглобин, според пол и възраст – Biopredictive®, Paris, France) **Диагностични изследвания при НАМЧБ.** Абдоминалната ехография може да определи не само размерите на черен дроб, има ли повишена ехогенност, заличаване на нормалната ехогенност на стените на порталната хепаталните вени; среща се недобра визуализация на дълбоките части на черния дроб и на диафрагмата при засягане над 30% от хепатоцитите. Методът е с чувствителност 60-90%, специфичност 90%, но не може да разграничи НАМЧБ от НАСХ. (19) Компютърната томография (чрез Hounsfield единици) е качествен /количествен метод, със средна цена, с чувствителност 82% и специфичност 100%, който улавя стеатоза > 30%, има лъчево натоварване и не може да различи НАМЧБ от НАСХ (19). Магнитноядреният резонанс (МЯР) е качествен/количествен диагностичен метод с висока цена, с чувствителност 100% и специфичност 90%, улавя стеатоза в първи стадий, но не различава НАМЧБ от НАСХ и не всички болници разполагат с такава апаратура (19). Може да се приложи и магнитнорезонансна еластография, която определя еластичността на черния дроб. Последната може да се измери и чрез еластография (FibroScan). Това е качествен/количествен, с относително ниска цена, с чувствителност 81-85%, специфичност 74-78%, много добра при фиброза, но ако BMI > 28 стеатозата се приема за фиброза и не различава НАМЧБ от НАСХ. Все още не всички болници при-

тежават МЯР и FibroScan. Хистологичното изследване, макар и инвазивно, остава „златен стандарт“ за оценка на фиброзата и прогресията на процеса при НАМЧБ.

Лечение. Като се има предвид комплексната генеза за развитието на НАМБЧ, насоките за лечение са разнообразни. Включват промяна в начина на живот; повишаване на ежедневната физическа активност: аеробни упражнения или кардио-упражнения; упражнение за анаеробна издръжливост; ежедневна физическа активност; намаляване на заседналият начин на живот; снижаване на телесното тегло, контрол на нивата на кръвната захар с някои антидиабетични медикаменти като pioglitazone, metformin. Използват се и betaine, N-acetylcysteine, витамин Е, и други лекарства, които имат антиоксидантни свойства, цитопротективни свойства като урдодексохилевата киселина. Напоследък и някои anti-TNF медикаменти като Infliximab (8,9). Правят се опити и с употребата на Allopurinol, omega-3 мастни киселини, bezafibrate, комбинация от ezetimibe/simvastatin, SIRT1720 (SIRT1 активатор), Viusid, Pan-caspase, bicyclol, Losartan, Pentoxifyllin, ангиотензин-конвертиращ ензим-инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, алфа-блокери, GLP-1 (glucagon-like peptide) рецепторни агонисти, Dipeptidyl peptidase-4 DPP4 ензимни инхибитори, Orlistat, фибри/пробиотици, пробиотици (9,18). Бариетричната хирургия е подходяща за болни с екстремно затлъстяване – BMI > 40, както и пациенти с BMI > 35, с придружаващи заболявания, обусловени от затлъстяването, вкл. и деца (1).

Еволюция. Болестта прогресира бавно до цироза (65-75 % от криптогенните цирози са в резултат от прогресия на НАСХ) и нейните усложнения, включително и до хепатоцелуларен карцином (1,9). Фиг.1. Около 40% от болните с чернодробна цироза, на базата на НАСХ загиват от чернодробно заболяване или

достигат до чернодробна трансплантация (1).

В заключение, неалкохолната мастна чернодробна болест е често заболяване, засягащо до 30% от възрастното население, и представлява чернодробната изява на метаболитния синдром, често се съчетава с предиабет, захарен диабет тип 2 и с други състояния и заболявания, които имат социална значимост. Привлича вниманието на изследователите поради факта, че се явява независим рисков фактор за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Рискът от смъртност при НАМЧБ е еднакъв от усложнения на цироза и от сърдечно-съдови заболявания.

Библиография

1. Атанасова-Кателиева М. Неалкохолна мастна чернодробна болест. В: Съвременна хепатология. Под ред. И. Коцев. Варна, Стено, 2013, 38-45.
2. Матева Л, Алексиев А, Иванова Р, Кьосева Д, Чакърлова Н, Танкова Ц. Приложение на метформин и силимарин при болни със стеатозен хепатит и метаболитен синдром при липса или умерена алкохолна консумация. Българ хепатогастроентерол. 2009;11(2):12-18.
3. Матева Л. Неалкохолна стеатозна болест. MEDINFO. 2014;14(11):8-10.
4. Angulo P. Medical progress: nonalcoholic fatty liver disease. *New Engl J Med.* 2002; 346(16):1221-1231.
5. Chittui S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Sem. Liver Dis.* 2001;21(1):27-41.
6. Dembowski E, Davidson MH. Role of statin therapy in the management of patients with the metabolic syndrome. *Arch Med Sci.* 2007;3(4):S102-S108.
7. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology.* 2000;32(1):3-10.
8. Garcia-Monzon C, Pons F. Enfermedad hepatica grasa no alcoholic. In: *Enfermedades hepaticas. Consejos practicos*, R. Planas, J. Salmeron, eds. Barcelona, Asociacion Espanola Para el Estudio del Higado, 2007, 55-61.
9. Hijona E, Hijona L, Arenas JL, Bujanda L. Inflammatory mediators of hepatic steatosis. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:837419. doi: 10.1155/2010/837419.
10. National Institute for Health and Care Excellence, England. Non-alcoholic fatty liver disease - assessment and management. *Nice Guideline NG49*, July 2016.
11. Kumar A, Cannon PC. The current role of statins in acute coronary syndrome. *Arch Med Sci.* 2007;3(4):S115-S125.
12. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Sem. Liver Dis.* 2008;28(4):339-350.
13. Li N, Klaassen CD. Role of liver-enriched transcription factors in the down-regulation of organic anion transporting polypeptide 4 (Oatp4; Oatplb2; Slc21a10) by lipopolysaccharide. *Mol Pharmacol.* 2004;66(3):694-701.
14. Oneta CM, Dufour J-F. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly.* 2002;132(35-36):493-505.
15. Perez-Carreras M, del Hoyo P, Martin MA, et al. Activity of the mitochondrial respiratory chain enzymes is increased in the liver of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999;30(Suppl):379A.
16. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Sem. Liver Dis.* 2001;21(1):57-69.

17. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. Clin Sci. 2008;115(5-6):141-150.
18. Rosselli MS, Burgueño AL, Carabelli J, Schuman M, Pirola CJ, Sookoian S. Losartan reduces liver expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in a high fat-induced rat nonalcoholic fatty liver disease model. Atherosclerosis. 2009;206(1):119-126.
19. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(5):700-713.
20. Yoon M. The role of PPARα in lipid metabolism and obesity: focusing on the effects of estrogen on PPARα actions. Pharmacol Res. 2009;60(3):151-159.

Адрес за кореспонденция:

Доц.д-р Антония Атанасова, д.м.
Варна, бул. Христо Смирненски
1, ет. 11, Клиника по
хепатогастроентерология
УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД - Варна
e-mail: aniatanassova@abv.bg