

УДК 616.36-002 + 547.262

АЛКОГОЛЬНЫЙ И НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ: РАЗЛИЧИЯ, СХОДСТВО И ПОПЫТКА СТЕРЕТЬ ГРАНИЦЫ МЕЖДУ ЭТИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.У. Буко, д.б.н., профессор; П.Ч. Кирвель

Отдел биохимической фармакологии

ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»,

г. Гродно

Целью настоящего обзора является анализ литературных данных, указывающих на сходство и различие патогенетических механизмов алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов. Установление различий между этими заболеваниями в настоящее время затруднено их гистологическим сходством и общностью патогенетических механизмов. В то же время базирование различий на факторах риска представляется достаточно субъективным. Подчеркивается необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований по данной проблеме.

Ключевые слова: печень, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит.

The aim of this review is an analysis of the literature data on similarity and differences between pathogenic mechanisms of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. The determination of differences between these diseases is difficult because a similarity of histological changes and pathogenic mechanisms is existing. However, basing the differences on risk factors is quite subjective. The necessity of further experimental and clinical studies on this problem is underlined.

Key words: liver, alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic steatohepatitis.

Трудности в установлении различий между алкогольным стеатогепатитом (АСГ) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) объясняются как их гистологическим сходством, так и общностью патогенетических механизмов, включающих опосредование этих патологических процессов цитокинами и окислительным стрессом, индукцией цитохрома P-450E1 и вовлечением продуктов жизнедеятельности кишечной флоры в патологический процесс. Хроническая алкогольная интоксикация так же как и факторы, ассоциируемые с развитием НАСГ (ожирение, инсулиновая резистентность и др.), стимулирует липогенез, угнетая ключевой фактор регуляции синтеза, окисления и транспорта жирных кислот печени – ядерного рецептора- α , активированного пероксисомальным пролифератором (PPAR α).

Однако многочисленные сравнения АСГ и НАСГ свидетельствуют, что наиболее выраженными различиями между этими видами патологии являются факторы риска. Потребление алкоголя является главным фактором риска при АСГ, тогда как пациенты с НАСГ отрицают потребление алкоголя. Более того, некоторые клиницисты отмечают часто встречающуюся у пациентов комбинацию АСГ и НАСГ, однако пока ни клинических, ни экспериментальных данных на эту тему не опубликовано. Отсутствие соответствующих дифференциально-диагностических критериев требует срав-

нения патологических механизмов АСГ и НАСГ, как предметов большого объёма исследований.

НАСГ обычно ассоциируется с компонентами метаболического синдрома: инсулиновой резистентностью, ожирением, митохондриальной дисфункцией, которые вовлечены в патологический механизм этих заболеваний. Инсулиновую резистентность принято считать главным причинным фактором НАСГ. Гиперинсулинемия, имеющая место при инсулиновой резистентности, стимулирует синтез жирных кислот и активирует периферический липолиз. При этом потребление свободных жирных кислот печенью превышает их окисление в митохондриях, частично в связи с нарушениями митохондриальной функции. В то же время, экспериментальный НАСГ у крыс, индуцируемый скармливанием диеты, дефицитной по метионину и холину, не сопровождается инсулиновой недостаточностью [31]. Этот факт был подтверждён и в нашей лаборатории. Более того, мы обнаружили, что скармливание диеты, дефицитной по метионину и холину, не вызывает также и митохондриальной дисфункции у крыс [1]. С другой стороны, у ожиревших крыс с диабетом 2 типа и получавших диету, дефицитную по метионину и холину, развивается инсулиновая недостаточность, причём, более выраженная, если эта диета была обогащена жиром (с 21% до 60% содержания жира) [15]. Таким образом, причинная роль инсулиновой резис-

тентности и митохондриальной дисфункции при НАСГ находится под вопросом.

Состояния, связанные с инсулиновой резистентностью (ожирение, диабет 2 типа) являются факторами риска и для алкогольного поражения печени, и для гепатоцеллюлярной карциномы у алкоголиков [3, 8, 9]. Некоторые авторы считают, что инсулиновая резистентность также может быть патогенетическим фактором при алкогольном стеатогепатите [17]. Роль митохондриальной дисфункции в развитии алкогольного поражения печени достаточно подробно описана в классических обзорах [16].

Ожирение является общепризнанным фактором риска для НАСГ. Преобладание стеатоза увеличивается от 16% у контрольных до 76% у ожиревших субъектов и отношение риска стеатоза выше в 4,6 раза при ожирении [3]. В то же время, ожирение также относят к факторам риска для всего спектра алкогольного поражения печени, а именно, алкогольного стеатоза, АСГ и алкогольного цирроза печени [9, 28, 32]. Установлено, что инсулиновая резистентность ассоциирована, главным образом, с накоплением висцерального жира [19], который нарабатывает липолитические факторы (нор-адреналин), адипокины (лептин, адипонектин), провоспалительные (TNF α , IL-1) и профиброгенные цитокины (TGF β) [6], а также с окислительным стрессом [34]. Хроническое потребление алкоголя снижает у людей массу подкожного жирового депо, увеличивая аккумуляцию висцерального жира [14, 39], который предрасполагает этих субъектов к инсулиновой резистентности. Таким образом, ожирение может участвовать в развитии как алкогольного, так и неалкогольного поражения печени, способствуя наработке свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, индуцируя инсулиновую резистентность и нарабатывая регуляторные факторы (норадреналин, лептин, адипонектин). В то же время, детальные механизмы вклада ожирения в развитие стеатоза остаются не вполне ясными.

Уровень адипокинов, нарабатываемых жировой тканью, является, повидимому, более существенным фактором в механизмах развития НАСГ, чем собственно ожирение. Показано, что развитие НАСГ тесно связано с гипoadипонектиемией и инсулиновой резистентностью [11]. Адипонектин играет защитную роль при развитии как алкогольного, так и неалкогольного стеатогепатитов, угнетая наработку TNF α и других провоспалительных цитокинов и снижая аккумуляцию липидов в печени [35].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что основной провоспалительный

цитокин, фактор некроза опухолей- α (TNF α), опосредует как ранние стадии развития стеатоза печени, так и переход на стадию стеатогепатита [38]. В то же время, Diehl A.M. [7] свидетельствует, что общность TNF α -зависимых механизмов для алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов базируется только на данных, полученных в эксперименте на мышцах с нормальным содержанием лептина, получавших этанол [29] и, по существу, является недоказанной.

Активация наработки TNF α и, как следствие, развития воспалительных явлений в печени, тесно связана с окислительным стрессом [19]. Роль окислительного стресса в развитии алкогольного поражения печени является общепризнанным фактом [23]. Наравотка свободных кислородных радикалов при хронической алкогольной интоксикации обусловлена, в первую очередь, этанолиндукцируемой изоформой цитохрома P-450 2E1 [33], а также митохондриальной системой печени. В свою очередь, активные формы кислорода способствуют развитию воспаления в печени, стимулируя наработку TNF α клетками Купфера. Существенную роль в развитии алкогольного поражения печени играют высокорекреационные конечные продукты перекисного окисления липидов, малондальдегид и 4-гидроксиноненаль. Наряду с ацетальдегидом, они образуют аддукты с белками печени, модулируя, таким образом, различные метаболические процессы в печени, и способствуя развитию патологических процессов в этом органе [24].

Окислительный стресс является также одним из ведущих звеньев в патогенезе неалкогольного стеатогепатита. Согласно широко известной концепции «двух ударов» [4], «второй удар», заключающийся в развитии воспалительных явлений в печени на фоне стеатоза, обусловлен окислительным стрессом вследствие генерации свободных кислородных радикалов цитохромами P-450 2E1 и P-450 4a. Однако, в отличие от этого, существует мнение, что более важным источником свободных кислородных радикалов при НАСГ являются митохондрии [25], что тесно связано с митохондриальной дисфункцией при этой патологии. В то же время повреждение митохондрий, как ключевой компонент неалкогольного поражения печени, ставится под сомнение рядом исследователей [1, 31].

Бактериальные эндотоксины играют первостепенную роль в инициации и прогрессировании алкогольного поражения печени, и эндотоксемия ассоциируется с повышением уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольными гепатитами [26]. Портальная эндотоксемия возникает в результате повышения проницаемости ки-

щечника под влиянием этанола или ацетальдегида на слизистую кишечника, и флора кишечника рассматривается в качестве главного стимулятора наработки и выделения цитокинов клетками Купфера [5].

Антибиотики снижают проницаемость кишечника для этанола у крыс [12]. В то же время, антибиотики не включены в протоколы лечения алкогольного поражения печени. Пробиотики защищают печень от эндотоксемии у крыс с острым алкогольным поражением печени более активно, чем антибиотики [18]. Имеются данные об обратимости неалкогольного стеатогепатита под влиянием как антибиотиков [10, 27], так и пробиотиков [30], что подтверждает роль чрезмерно быстрого роста бактериальной микрофлоры кишечника в патогенезе неалкогольного стеатогепатита.

В то же время, роль кишечной микрофлоры в развитии НАСГ изучена недостаточно. Свой вклад в этот процесс может вносить и наработка этанола кишечными бактериями. Пациенты с НАСГ выделяют значительно больше паров этанола с выдыхаемым воздухом, чем здоровые субъекты, а у женщин концентрация выдыхаемого этанола выше, чем у мужчин [22]. Выдыхаемый этанол обнаруживали у мышей линии ob/ob с генетическим ожирением, причём, его концентрация повышалась с возрастом [13]. Нами обнаружено значительное повышение концентрации экзогенного этанола в крови крыс, получавших диету, дефицитную по холину и метионину и имеющих гистологические и биохимические признаки выраженного стеатогепатита [1]. Характерно, что лечение этих животных урсодезоксихолевой кислотой дозозависимо снижало как явления стеатогепатита, так и уровень экзогенного этанола.

Вторым механизмом участия кишечной микрофлоры в развитии НАСГ может быть эндотоксемия вследствие наработки токсических продуктов жизнедеятельности бактерий. Бактериальные липополисахариды как продукт, синтезируемый кишечной флорой, вовлечены в патогенез НАСГ [2], подобно тому, как это имеет место при АСГ, где липополисахариды активируют в печени клетки Купфера, продуцирующие не только провоспалительные цитокины и простагландины, но также и реактивные формы кислорода, окись азота и другие медиаторы [36]. Третьим механизмом прогрессирования НАСГ, связанным с усиленным ростом кишечной микрофлоры, может быть повышенная наработка провоспалительных цитокинов в кишечном тракте. У пациентов с НАСГ отмечается чрезмерно быстрый рост бактерий тонкого кишечника и более высокий уровень TNF α по сравнению с

контрольными субъектами соответствующего пола и возраста [37]. Повышенная наработка интерлейкина-6 слизистой кишечника сопровождается увеличением массы бактерий в тонком кишечнике, что может играть определённую роль в прогрессировании НАСГ [20].

Таким образом, приведенные факты подтверждают общность ряда механизмов для алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. В настоящем обзоре мы хотели подчеркнуть, что различия между этими видами патологии базируются, в первую очередь, не столько на патогенетических механизмах, общность которых вполне очевидна, а различия не всегда убедительны, сколько на факторах риска, которые при анамнестическом анализе могут быть крайне субъективными. В то же время, столь характерные для неалкогольного стеатогепатита факторы риска, как ожирение, инсулиновая резистентность и др., могут быть вовлечены в патогенез алкогольного стеатогепатита и, в ряде случаев, необязательны для неалкогольного стеатогепатита. Основным фактором риска для АСГ является потребление алкоголя, однако пока невозможно оценить биологические эффекты эндогенного этанола, нарабатываемого кишечной флорой при НАСГ в значительно меньших количествах, но в непрекращающемся режиме.

Итак, чем различаются АСГ и НАСГ, не являются ли они разновидностью одной патологии или это все-таки различные нозологические единицы? Дать ответ на этот вопрос должны дальнейшие углубленные исследования их патогенетических механизмов в эксперименте и клинике, разработка новых диагностических маркеров, углубленный анализ клинических форм заболеваний.

Литература

1. The dose-dependent beneficial effect of ursodeoxycholic acid in rats with non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine and choline deficient diet / V.U. Buko [et al.] // Альманах «Здоровье и питание». – Минск, 2005. – С. 46–52.
2. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis / J. Medina [et al.] // Diabetes Care. – 2004. Vol. 27 – P. 2057–2066.
3. Bellentani, S. The spectrum of liver diseases in the general population: from the Dionisio study / S. Bellentani, C. Tiribelli // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 35. – P. 531–537.
4. Day, C.P. Steatohepatitis: a tale of two hits? / C.P. Day, O.F.W. James // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114. – P. 842–845.
5. Day, C.P. Genes or environment to determine alcoholic liver disease and non-alcoholic liver disease / C.P. Day // Liver Inter. – 2006. – Vol. 26. – P. 1021–1026.
6. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome / B.L. Wajchenberg [et al.] // Horm Metab Res. – 2002. – Vol. 34, №11/12. – P. 616–621.
7. Diehl, A.M. Obesity and alcoholic liver disease / A.M. Diehl // Alcohol. – 2004. – Vol. 34, № 1. – P. 181–187.
8. El-Sharag, H.B. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma / H.B. El-Sharag, P.A. Richardson, J.E. Everhart // Am J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2462–2467.

9. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease / S. Naveau [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – Vol.25. – P. 108–111.
10. Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline / S.N. Lichtman [et al.] // *Gastroenterology*. – 1991. – Vol.100, № 2. – P. 513–519.
11. Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic fatty liver disease/ D.Yoon [et al.] // *J. Korean Med Sci*. – 2005. – Vol. 20, № 3. – P. 421–426.
12. Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents / L. Ferrier [et al.] // *Am J. Pathol*. – 2006. – Vol. 68, № 4. – P. 1148–1154.
13. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis / K. Cope [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119, № 5. – P. 1340–1347.
14. Influence of alcohol consumption and various beverages on waist girth and waist-to-hip ratio in a sample of French men and women / J. Dallongeville [et al.] // *Int J. Obes Relat Metab Disord*. – 1998. – Vol.22, № 12. – P. 1178–1183.
15. Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis / T. Ota [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol.132, № 1. – P. 282–293.
16. Lieber, C.S. Alcoholic fatty liver: Its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis / C.S. Lieber // *Alcohol*. – 2004. – Vol. 34. – P. 9–19.
17. Lonardo, A. Of liver, whisky and plants: a requiem of colchicines in alcoholic cirrhosis? / A. Lonardo, P. Loria // *Eur J. Gastroenterol Hepatol*. – 2002. – Vol. 14. – P. 355–358.
18. Marotta, F. Experimental acute alcohol pancreatitis-related liver damage and endotoxemia: synbiotics but not metronidazole have a protective effect / F. Marotta, R. Barreto, C.C. Wu // *Chin J. Dig Dis*. – 2005. – Vol. 6 № 4. – P. 193–197.
19. Misra, A. Clinical features of metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case report and review of the literature / A. Misra, A. Carg // *Medicine*. – 2003. – Vol. 82. – P. 129–146.
20. Mucosal cytokine production in small-intestinal bacterial overgrowth / S.M. Riordan [et al.] // *Scand J. Gastroenterol*. – 1996. – Vol. 31, № 10. – P. 977–984.
21. Nagata, K. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis / K. Nagata, H. Suzuki, S. Sakaguchi // *J. Toxicol Sci*. – 2007. – Vol. 32. – P. 453–468.
22. Nair, S. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / S. Nair // *Am J. Gastroenterol*. – 2001. – Vol. 96, № 4. – P. 1200–1204.
23. Nordmann, R. Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury / R. Nordmann, C. Ribiere, H. Rouach // *Free Rad Biol Med*. – 1992. – Vol. 12. – P. 219–240.
24. Parola, M. 4-Hydroxy-2,3-alkenals as molecular mediators of oxidative stress in the pathogenesis of liver fibrosis / M. Parola, G. Robino, M.U. Dianzani // *Int J. Mol Med*. – 1999. – Vol. 4. – P. 425–432.
25. Pessayre, D. Non-alcoholic steatosis and steatohepatitis: V. Mitochondrial dysfunction and steatohepatitis / D. Pessayre, A. Mansouri, B. Fromenty // *Am J. Physiol*. – 2002. – Vol. 282. – P. 193–199.
26. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance / M. Fujimoto [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2000. – Vol. 24, № 4. – P. 48–54.
27. Polymyxin B reduces total parenteral nutrition-associated hepatic steatosis by its antibacterial activity and by blocking deleterious effects of lipopolysaccharide / I. Pappo [et al.] // *J. Parenter Enteral Nutr*. – 1992. – Vol. 16, № 6. – P. 529–532.
28. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy/ S. Bellentani [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2000. – Vol.132, № 2. – P. 112–117.
29. Prevention of ethanol-induced liver injury in rats by an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, pioglitazone / N. Enomoto [et al.] // *J. Pharmacol Exp Ther*. – 2003. – Vol. 306, № 3. – P. 846–854.
30. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease / Z. Li [et al.] // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37, № 2. – P. 343–350.
31. Rinella, M.E. The methionine-choline deficient dietary model of steatohepatitis does not exhibit insulin resistance / M.E. Rinella, R.M.Green // *J. Hepatol*. – 2004. – Vol. 40, № 1. – P. 47–51.
32. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease / B. Raynard [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol.35, № 3. – P. 635–638.
33. Role of cytochrome P4502E1-dependent formation of hydroxyethyl free radical in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol / E. Albano [et al.] // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 155–163.
34. Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and c-Jun N-terminal kinase in pancreatic beta-cell dysfunction and insulin resistance / H. Kaneto [et al.] // *Int J. Biochem Cell Biol*. – 2006. – Vol. 38, № 5/6. – P. 782–793.
35. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and non-alcoholic fatty liver diseases in mice / A. Xu [et al.] // *J. Clin Invest*. – 2003. – Vol. 112. – P. 91–100.
36. The role of Kupfer cells in alcoholic liver disease / C. M. Oneta [et al.] // *In. Alcohol in health and disease*. – 2001. – N-Y. – P. 407–426.
37. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / A.J. Wigg [et al.] // *Gut*. – 2001. – Vol.48, №2. – P. 206–211.
38. Tilg, H. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis / H. Tilg, A.M. Diehl // *N Engl J. Med*. – 2000. – Vol. 343. – P. 1467–1476.
39. Wakabayashi, I. Relation of drinking alcohol to atherosclerotic risk in type 2 diabetes / I. Wakabayashi, R. Kobaba-Wakabayashi, H. Masuda // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol.25, № 7. – P. 1223–1228.

Поступила 16.04.08