

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.3

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12066>

ISSN – 2073-8137

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Ч. С. Павлов, Е. А. Кузнецова, М. Г. Арсланян,  
М. Ч. Семенистая, Д. В. Глушенков, В. Н. Николенко

Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова, Россия

## NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: MODERN CONCEPTS OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Pavlov Ch. S., Kuznetsova E. A., Arslanyan M. G.,  
Semenistaya M. Ch., Glushenkov D. V., Nikolenko V. N.

Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Проведен анализ современных концепций этиологии, патогенеза, конституциональной предрасположенности и диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Обсуждены механизмы развития фиброза при НАЖБП, описаны возможности и ограничения неинвазивной диагностики при данной патологии. Предложен алгоритм обследования и ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на разных этапах развития заболевания.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, стеатоз, фиброз

The analysis of modern concepts of etiology, pathogenesis, constitutional predisposition and diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was carried out.

The mechanisms of the development of fibrosis in NAFLD are discussed, the possibilities and limitations of noninvasive diagnostics for this pathology are described. The algorithm of examination and management of patients with non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease development is proposed.

*Keywords:* non-alcoholic fatty liver disease, obesity, steatosis, fibrosis

**Н**еалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой широкий спектр форм поражения печени, начиная от гепатоцеллюлярного стеатоза, стеатогепатита и фиброза и заканчивая циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой [1]. Распространенность НАЖБП отмечает рост параллельно с увеличением частоты ожирения и диабета, занимая лидирующее место среди других этиологических форм хронических болезней печени в западных странах. НАЖБП в настоящее время рассматривается как одна из основных причин развития криптогенного цирроза. Распространенность НАЖБП варьирует между 20 и 30 % и достигает 90 % у пациентов с ожирением [2].

Наиболее тяжелая и клинически значимая форма НАЖБП – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – встречается реже, по оценкам, 2–3 % случаев от общей численности населения и до 37 % – при ожирении. Обеспокоенность, связанную с неблагоприятным прогнозом заболевания, вызывает и увеличение распространенности НАЖБП у детей и подростков. Результаты проведенных исследований показали, что распространенность НАЖБП у детей составляет 3 %, а у детей с ожирением возросла до 53 % [9]. НАЖБП имеет патогенетическую связь с диабетом 2 типа, сте-

атоз встречается у 70 % больных сахарным диабетом 2 типа и, таким образом, в настоящее время представляет одно из проявлений метаболического синдрома.

По результатам эпидемиологического исследования DIREG2, в РФ доля лиц с диагнозом НАЖБП, первично или повторно обратившихся в амбулаторные лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) вне зависимости от причины обращения, включая пациентов с подозрением на диагноз НАЖБП, составила 37,3 % [3].

**Патогенез НАЖБП.** О стеатозе печени говорят, когда количество гепатоцитов, содержащих липиды, превышает 5 % от ее массы. В клинической практике стеатоз обычно определяется при морфологическом исследовании ткани печени в виде капель жира, расположенных в гепатоцитах [1]. Стеатоз характеризуется накоплением триглицеридов, которые образуются при этерификации свободных жирных кислот и глицерина.

СЖК образуются в печени тремя различными путями:

- 1) липолиз в жировой ткани;
- 2) пищевые источники;
- 3) липогенез *de novo* (DNL).

В недавнем исследовании, проведенном с использованием метода множественных стабильных

изотопов, демонстрируется, что примерно 60 % содержания триглицеридов печени получены из СЖК, которые поступают из жировой ткани, 26 % от DNL, и 14 % – из пищевых источников [10].

Утилизация СЖК происходит в процессе  $\beta$ -окисления, переэтерификации триглицеридов (в качестве хранения в виде липидных капель) или экспорта в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Следовательно, накопление триглицеридов в печени может возникнуть в результате увеличения синтеза жирных кислот, увеличения поступления СЖК из жировой ткани, снижения экспорта ЛОНП и/или снижение окисления жиров. Как известно, в здоровой печени клеточная гибель стимулирует репликацию гепатоцитов, данный процесс направлен на замену отмерших клеток и восстановление нормальной функции ткани. Окислительный стресс, который является главной особенностью патогенеза НАЖБП, ингибирует репликацию гепатоцитов, что приводит к возрастанию численности клеток-предшественников (овальных клеток).

Эти клетки могут дифференцироваться как в гепатоцитоподобные клетки, так и в холангиоциты, и их количество сильно коррелирует со стадией фиброза [10].

**Инсулинорезистентность.** Инсулинорезистентность (ИР) – это патологическое состояние, при котором снижен аффинитет рецепторов к инсулину в инсулинчувствительных тканях (печени, скелетных мышцах и жировой ткани), что препятствует физиологическим эффектам инсулина.

У здоровых людей связывание инсулина с его рецептором приводит к фосфорилированию нескольких субстратов, включая субстраты рецептора инсулина (IRS) -1, -2, -3 и -4, которые активируют внутриклеточный сигнал инсулина. Стимуляция инсулином IRS-1 и IRS-2 приводит к активации внутриклеточного PI3K-Akt-сигнального пути (внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого является фермент фосфоинозитид-3-киназа), который непосредственно участвует в метаболических (анаболических) эффектах инсулина. Активация этого пути приводит к транслокации транспортера глюкозы, GLUT4, и таким образом обеспечивает поглощение глюкозы клетками. Кроме того, усиливается экспрессия ключевых ферментов липогенеза, с последующим снижением экспрессии глюконеогенных генов через регулирование активности фактора (FOXO) транскрипции. Инсулин также подавляет липолиз в жировой ткани.

Таким образом, в результате развития инсулинорезистентности при НАЖБП происходит снижение поглощения глюкозы гепатоцитами, адипоцитами и мышечной тканью, ингибирование синтеза гликогена и триглицеридов в печени, активация гликолиза, липолиза и неогликогенеза. Увеличение циркуляции и окисления ЖК вызывает повреждение тканей, в том числе гепатоцитов (липоцитозность) [14].

**Воспаление/стеатогепатит.** Наличие стеатоза коррелирует с воспалением, в частности опосредованным активацией PI3K-Akt-сигнального пути.

Блокада PI3K-Akt-пути в гепатоцитах и макрофагах печени ведет к повышению продукции глюкозы и свободных ЖК, к гипергликемии, гиперлипидемии. Важными факторами развития НАЖБП являются образование адипоцитами при ИР диацилглицерола (ДАГ), активация протеинкиназы С и снижение поступления ЖК в жировую и мышечную ткани, что создает дополнительный приток ЖК к печени.

Ключевая роль в прогрессировании стеатоза принадлежит продукции гепатоцитами цитокинов, таких

как: фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин 1- $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), и подтверждается исследованиями, демонстрирующими, что цитокины стимулируют хемотаксис нейтрофилов, апоптоз/некроз гепатоцитов, образование телец Мэллори и активацию звездчатых клеток.

Кроме того, данные экспериментальных и клинических работ указывают на то, что при воспалении происходит активация транскрипционного ядерного фактора-каппа В (NF- $\kappa$ B) и что хроническое воспалительное состояние, связанное с жировой дистрофией печени, может играть ключевую роль в развитии ГЦК [11, 12, 13].

**Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция.** Как известно,  $\beta$ -окисление в нормальной печени происходит в митохондриях, но в условиях НАЖБП концентрация СЖК становится стабильно высокой, что и приводит к развитию феномена липотоксичности, которому принадлежит важнейшая роль в трансформации жировой инфильтрации печени в НАСГ. Установлено, что СЖК вследствие их активного метаболизма в митохондриях клеток тканей-мишеней становятся причиной ускоренного свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ).

**Адипокины.** Нарушения липидного обмена являются одной из ключевых причин отложения жира в печени, и соответственно адипокины, регулирующие липидный обмен, принимают активное участие в патогенезе НАЖБП.

Лептин, белок, имеющий молекулярную массу 16 кДа, гормон (адипокин), секретируемый жировой тканью. Лептин секретируется пропорционально количеству массы белой жировой ткани и присутствует в кровотоке либо в виде свободной формы, либо связанной с белками. Его уровень напрямую зависит от количества жировой ткани и состояния энергетического баланса. Лептин играет ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза, метаболизма глюкозы и липидов, функционировании нейроэндокринной системы.

Лептин подавляет образование и выделение гипоталамусом нейропептида Y, который формирует чувство голода, повышает аппетит, повышает расход энергии организмом. Между гипоталамусом и жировой тканью действует принцип «обратной связи»: избыточное потребление пищи, сопровождающееся увеличением массы жировой ткани, приводит к усилению секреции лептина.

В отличие от лептина секреция и уровень циркулирующего адипонектина обратно пропорциональны содержанию липидов в организме и снижаются у пациентов с НАЖБП.

Адипонектин обладает противовоспалительным эффектом и через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 усиливает утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот в печени, а назначение рекомбинантного адипонектина улучшает как биохимические, так и гистологические параметры НАЖБП.

Адипонектин по своим функциям противостоит эффектам TNF- $\alpha$ , который сам по себе подавляет продукцию данного адипокина.

Важность адипонектина в НАЖБП подтверждается исследованиями, показавшими, что его уровень в сыворотке крови помогает отличить НАСГ от простого стеатоза [8].

**Диагностика НАЖБП.** Наиболее распространенным методом, позволяющим дать точную гистологическую оценку НАЖБП, является биопсия [5, 6]. Данная процедура инвазивна, имеет ряд противопоказаний и последующих осложнений.

Наличие болевых ощущений во время выполнения биопсии заставляет значительную часть пациентов (1/3) отказываться от ее выполнения. Немаловажную роль играет и эмоциональное состояние пациента перед выполнением процедуры. Учитывая вышеуказанные недостатки, в настоящее время наблюдается постепенный отказ от проведения данной манипуляции.

**Морфологические исследования.** Не существует специфических гистологических признаков, наличие которых позволяет отличить НАЖБП от алкогольного стеатоза или стеатогепатита, и, следовательно, диагноз может быть поставлен только при отсутствии в анамнезе значительного потребления алкоголя.

За последние годы были разработаны специфические полуколичественные методы, позволяющие с использованием цифрового эквивалента определять активность процесса (Knodell, Ishak, METAVIR) и стадию фиброза (Desmet). Однако отсутствие четкого разграничения критериев оценки выраженности фиброза печени и некрвоспалительной реакции приводит к неоднозначной трактовке полученных данных. Кроме того, морфологическая оценка в значительной мере является субъективной и зависит от опыта и квалификации патоморфолога. Необходимо также подчеркнуть, что результатом такого морфологического исследования являются статичные данные, не отражающие баланс между синтезом и разрушением компонентов экстрацеллюлярного матрикса и, следовательно, не несущие информации о степени прогрессирования фиброза [7].

**Оценка фиброза печени. Сывороточные маркеры фиброза.** Сывороточными маркерами фиброза (табл.) являются:

а) медиаторы фиброгенеза и компоненты экстрацеллюлярного матрикса, определяемые в сыворотке крови (коллаген 1, 2, 4-го типов, гиалуриновая кислота, ламинин и его фрагменты, YKL-40, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, цитокины и др.). Существенным недостатком этих методов на сегодняшний день служит низкая специфичность к процессам фиброгенеза в печени, так как эти показатели могут отображать аналогичный процесс любой другой локализации (фиброз легких, поджелудочной железы);

б) не прямые (косвенные) показатели. В целях изучения активности фиброгенеза в печени предложен ряд панелей биохимических показателей (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, билирубин и т. д.) и острофазных белков ( $\alpha$ -2-макроглобулин, гаптоглобулин, ферритин и т. д.). Дискриминантные функции, выведенные на базе изменений уровней этих показателей, отражают активность воспалительного процесса в ткани органа и нарушение его синтетической функции, что позволяет косвенно судить о стадии фиброза печени.

**Методы визуализации в диагностике стадии фиброза печени.**

Современные ультразвуковые аппараты экспертного класса базирующиеся на трех основных неинвазивных методах:

– эхография, позволяющая визуализировать внутренние органы и ткани;

Таблица

**Дополнительные сывороточные маркеры фиброза**

Тест	Автор	Параметры	Диагностическая ценность
APRI	Kruger et al., 2011	АСТ, количество тромбоцитов	AURO C 0.788, Ч. 71 %
BARD	Harrison et al., 2008	ИМТ, АСТ/АЛТ, сахарный диабет	AUROC 0.81, ППР 43 %, ПОР 96 %
FIB-4	McPherson et al., 2010	Возраст, АСТ, АЛТ, количество тромбоцитов	AUROC 0.86, Ч. 85 %, С. 65 %, ПОР 95 %
NAFLD fibrosis score	Angulo et al., 2007	Возраст, ИМТ, уровень глюкозы, сахарный диабет, АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, альбумин	AUROC 0.84, Ч. 82 %, С. 98 %, ППР 90 %, ПОР 93 %
Hepa-score	Adams et al., 2005	Возраст, пол, билирубин, ГГТП, гиалуриновая кислота, $\alpha$ 2-макроглобулин	AUROC 0.814, Чувствит. 85 %, С. 76 %, ППР 57 %, ПОР 92 %
Фибротест	Ratziu et al., 2006	Возраст, уровень глюкозы, АСТ, АЛТ, ферритин, количество тромбоцитов, вес	AUROC 0.75–0.86, Ч. 77 %, С. 98 %, ППР 90 %, ПОР 93 %
Фиброметр	Cales et al., 2009	Возраст, уровень глюкозы, АСТ, АЛТ, ферритин, количество тромбоцитов, вес	AUROC 0.943, Ч. 79 %, С. 86 %, ППР 88 %, ПОР 92 %
ELF-тест	Guha et al., 2008	Гиалуриновая кислота, аминокислотный пропептидпроколлагена II типа, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1	AUROC 0.87, Ч. 89 %, С. 96 %, ППР 80 %, ПОР 90 %

*Примечание:* АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ИМТ – индекс массы тела; Ч – чувствительность; С – специфичность; ППР – прогностичность положительного результата; ПОР – прогностичность отрицательного результата.

– доплерография, помогающая оценить движение жидкостей и тканей *in vivo*;

– эластография, дающая возможность качественно и количественно проанализировать механические свойства тканей с помощью модуля упругости Юнга.

В настоящее время для оценки фиброза печени используют УЗИ-эластографию, которая позволяет судить о стадии фиброза печени.

САРМ (Controlled Attenuation Parameter) позволяет количественно рассчитать снижение амплитуды ультразвуковых сигналов в печени, что зависит от количества (суммарного объема) липидных везикул в исследуемой части печени и выражается в dB/м в абсолютных единицах. Данный параметр позволяет оценивать степень стеатоза печени.

В последние годы с целью диагностики фиброза печени используются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) эластография, однако эти методы не нашли широкого клинического применения из-за высокой стоимости исследования.

**Принципы терапии.** Основными целями терапии НАЖБП являются увеличение продолжительности жизни и улучшение качества жизни пациентов, а также предотвращение прогрессирования фиброза печени, декомпенсации метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение пациентов с НАЖБП необходимо начинать с обсуждения диеты и физической активности. Пациентам с легкими формами НАЖБП (без НАСГ и фиброза) необходимо скорректировать физическую активность и сбалансировать питание, фармакотерапия не требуется. При избыточной массе тела/ожирении целью коррекции образа жизни является снижение веса на 7–10 %, а также нормализация уровня ферментов и гистоло-

гической картины ткани печени. В рекомендациях по питанию следует рассмотреть вопрос об ограничении употребления пищевых продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы. Они способствуют развитию НАЖБП. Состав рациона целесообразно скорректировать в соответствии со средиземноморской диетой. Каждому пациенту необходимо подобрать индивидуальный комплекс физических упражнений. Физическая активность эффективно снижает содержание печеночного жира. Бариатрическая хирургия уменьшает риск прогрессирования НАСГ и снижает содержание жира в печени. Некоторые данные показывают улучшение всех гистологических показателей, включая фиброз в ткани печени у больных после проведения хирургических вмешательств по уменьшению объема желудка.

Лекарственная терапия рекомендуется пациентам при выявлении признаков прогрессирования НАСГ (мостовидный фиброз  $\geq F2$  и цирроз), а также на более ранних стадиях НАСГ при наличии 2 и более факторов риска прогрессирования фиброза (возраст  $>50$  лет; сахарный диабет, метаболический синдром, повышение АЛТ). При подборе медикаментозной терапии также оцениваются безопасность и переносимость лекарственных препаратов.

Наличие инсулинорезистентности и/или СД – обязательное условие для назначения препаратов из группы инсулинсенситайзеров. Сенситизаторы тканевых рецепторов к инсулину представлены двумя препаратами – пиоглитазон (или тиазолидон) и метформин. Пиоглитазон повышает чувствительность к инсулину периферических тканей, уменьшает количество свободных жирных кислот. Применение пиоглитазона приводит к улучшению морфологических показателей поражения печени, за исключением фиброза, и к регрессу стеатогепатита по сравнению с плацебо. Среди побочных эффектов применения препарата нужно отметить: набор веса, переломы

костей у женщин, редко застойная сердечная недостаточность. Обсуждается вопрос о повышенном риске развития рака мочевого пузыря. Применение метформина уменьшает глюконеогенез в печени и гликогенолиз, повышает чувствительности тканей к инсулину, мало влияет на изменение массы тела. Влияние метформина на показатели стеатоза печени незначительно.

Витамин Е ( $\alpha$ -токоферол, 800 МЕ/сут) рекомендуется назначать пациентам с НАСГ в отсутствии сахарного диабета и цирроза. В некоторых исследованиях применение витамина Е показало снижение степени стеатоза у пациентов с НАСГ. В ряде исследований показано, что длительный прием витамина Е сопровождается увеличением общей смертности, частоты геморрагического инсульта и рака простаты у мужчин старше 50 лет.

Ряд препаратов для лечения стеатогепатита проходят клинические исследования: обетихоловая кислота, цениквивирок, лираглутид, Элафибранор, Симулизумаб, Аранхол [4].

**Заключение.** НАЖБП как самостоятельное заболевание выделена сравнительно недавно, но результаты популяционных исследований показали ее высокую распространенность, особенно среди лиц, страдающих ожирением и имеющих определенные особенности конституции. Патогенез НАЖБП связан с инсулинорезистентностью и гиперлипидемией, а эти факторы приводят к развитию поражения не только печени, но и других органов систем, в частности сосудов и сердца, и, таким образом, усугубляют жизненный прогноз данной группы больных. Дальнейшее изучение факторов риска прогрессирования поражения печени, сердца, поджелудочной железы и т. д. у пациентов с НАЖБП позволит разработать оптимальный алгоритм обследования (в том числе с применением неинвазивных методов диагностики) и ведения больных на разных этапах развития заболевания.

## Литература

1. Буеверов, А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
2. Буеверов, А. О. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов, М. В. Маевская // Терапевтический архив. – 2007. – № 8. – С. 88–92.
3. Драпкина, О. М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России: проспективное исследование DIREGL 01903 / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2014. – № 4. – С. 32–38.
4. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016. – № 2. – С. 24–42.
5. Павлов, Ч. С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 65–78.
6. Павлов, Ч. С. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) / Ч. С. Павлов, В. Б. Золотаревский, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 20–29.
7. Павлов, Ч. С. Современные методы ранней диагностики фиброза печени / Ч. С. Павлов, В. Б. Золотаревский, Ю. О. Шульпекова // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 12. – С. 58–60.
8. Abenavoli, L. Role Of Adipokines and cytokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / L. Abenavoli, V. Peta // Rev. Recent. Clin. Trials. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 134–140.
9. Day, C. P. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem / C. P. Day // Clinical Medicine. – 2011. – Vol. 11, № 2. – P. 176–178.
10. Donnelly, K. L. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K. L. Donnelly, C. I. Smith, S. J. Schwarzenberg [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 1343–1351. doi: 10.1172/JCI23621
11. Neuschwander-Tetri, B. A. Dietary trans-fatty acid induced NASH is normalized following loss of trans-fatty acids from hepatic lipid pools / B. A. Neuschwander-Tetri, D. A. Ford, S. Acharya // Lipids. – 2012. – Vol. 47, № 10. – P. 941–950. doi: 10.1007/s11745-012-3709-7
12. Neuschwander-Tetri, B. A. Excess cholesterol and fat in the diet: a dangerous liaison for energy expenditure and the liver / B. A. Neuschwander-Tetri, D. Q. Wang // Hepatology. – 2013. – Vol. 57, № 5. – P. 7–9. doi: 10.1002/hep.25953
13. Savard, C. Synergistic interaction of dietary cholesterol and dietary fat in inducing experimental steatohepatitis / C. Savard, E. V. Tartaglione, R. Kuver // Hepatology. – 2013. – Vol. 57, № 1. – P. 81–92. doi: 10.1002/hep.25789
14. Tilg, H. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis / H. Tilg, A. Mae Diehl // J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 20. – P. 1467–1476.

## Reference

1. Bueverov A. O., Bogomolov P. O. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2009;1:3-9.
2. Bueverov A. O., Bogomolov P. O., Maevskaja M. V. *Terapevticheskiy arkhiv. – Therapeutic archive.* 2007;8:88-92.
3. Drapkina O. M., Ivashkin V. T. *Ros. Zhurnal gastrojenterol., gepatol., koloproktol. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;4:32-38.
4. Ivashkin V. T., Maevskaja M. V., Pavlov Ch. S., Tihonov I. N., Shirokova E. N., Bueverov A. O., Drapkina O. M., Shul'pekova Ju. O., Cukanov V. V., Mammaev S. N., Maev I. V., Pal'gova L. K. *Ros. Zhurnal gastrojenterol., gepatol., koloproktol. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;2:24-42.
5. Pavlov Ch. S., Ivashkin V. T. *Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2006;16(4):65-78.
6. Pavlov Ch. S., Zolotarevskij V. B., Ivashkin V. T. *Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2006;16(1):20-29.
7. Pavlov Ch. S., Zolotarevskij V. B., Shul'pekova Ju. O. *Klinicheskaja medicina. – Clinical Medicine.* 2005;83(12):58-60.
8. Abenavoli L., Peta V. *Rev. Recent. Clin. Trials.* 2014;9(3):134-140.
9. Day C. P. *Clinical Medicine.* 2011;11(2):176-178.
10. Donnelly K. L., Smith C. I., Schwarzenberg S. J., Jessurun J., Boldt M. D., Parks E. J. *J. Clin. Invest.* 2005;115(5):1343-1351. doi: 10.1172/JCI23621
11. Neuschwander-Tetri B. A., Ford D. A., Acharya S. *Lipids.* 2012;47(10):941-950. doi: 10.1007/s11745-012-3709-7
12. Neuschwander-Tetri B. A., Wang D. *Hepatology.* 2013;57(5):7-9. doi: 10.1002/hep.25953
13. Savard C., Tartaglione E. V., Kuver R. *Hepatology.* 2013;57(1):81-92. doi: 10.1002/hep.25789
14. Tilg H., Mae Diehl A. *J. Med.* 2000;343(20):1467-1476.

## Сведения об авторах:

Павлов Чавдар Савов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом инновационной терапии; тел.: 89166829954; e-mail: chpavlov@mail.ru

Кузнецова Екатерина Алевтиновна, студентка лечебного факультета; тел.: 89169223099; e-mail: fraokat@gmail.com

Арсланян Мариана Григорьевна, врач ультразвуковой диагностики; тел.: 89267200980; e-mail: Arslanyan.mariana@yandex.ru

Семенистая Марианна Чавдаровна, студентка ЦИОП «Медицина будущего»; тел.: 89166829954; e-mail: marianna.semenistaia@yahoo.com

Глушенков Дмитрий Владимирович, заведующий приемным отделением клиники; тел.: 89164424439; e-mail: Dr.glushenkov@gmail.com

Николенко Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека; тел.: 89647751134; e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

© М. М. Батюшин, Х. З. Гадаборшева, 2017

УДК 616-092.19

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12067>

ISSN – 2073-8137

## МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН-1: РОЛЬ В РАЗВИТИИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ НЕФРОПАТИЯХ

М. М. Батюшин, Х. З. Гадаборшева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

## MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1: ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS IN NEPHROPATHIES

Batiushin M. M., Gadaborsheva Kh. Z.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) относится к большому семейству хемотактических цитокинов, вызывающих миграцию лейкоцитов в зону воспаления. MCP-1 привлекает в зону повреждения моноциты и макрофаги, которые в конечном счете стимулируют тубулоинтерстициальный фиброз.

При диабетической нефропатии отмечен двойной контур патогенного влияния MCP-1 на организм – прогрессирование нефропатии, с одной стороны, и усугубление явлений инсулинорезистентности, с другой.

Показана повышенная экспрессия MCP-1 в почечной ткани при быстро прогрессирующем и хроническом гломерулонефрите, в частности проявляющемся нефротическим синдромом. Связывание MCP-1 с CCR2 сопровождается как моноцитарной инфильтрацией, так и пролиферацией эпителиальных, эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток. Уровень MCP-1 в моче повышается также в период обострения гломерулонефрита.

Таким образом, исследование MCP-1 как важного элемента ответной реакции организма на повреждение почечных структур является актуальным. Хемотактическая активность MCP-1 позволяет привлекать в почечную зону повреждения моноциты, макрофаги и дендритные клетки, реализуя полный спектр элементов