УДК 616.36-003.826-092-07
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2021-2-82

Неалкогольний стеатогепатит у хворих з ендокринною патологією. Огляд літератури

С. М. Ткач [1], Т. Л. Чеверда [2]

[1] *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

[2] *Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ*

У спектрі проявів неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) (від простого стеатозу до фіброзу та зрештою цирозу печінки) важливе місце посідає неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [1]. Це зазвичай підтип НАЖХП, який прогресує та може призвести до розвитку цирозу і гепатоцелюлярної карциноми, а також до підвищення асоційованої з цими захворюваннями смертності. Фіброз печінки є єдиною гістологічною особливістю НАСГ, котра незалежно пов'язана із трансплантацією печінки, смертністю від захворювань печінки та загальною смертністю взагалі [2]. Препаратів із доведеною ефективністю для лікування НАСГ бракує. Тривають численні дослідження у цьому напрямі [3]. Цікаво, що з НАЖХП та НАСГ, окрім цукрового діабету (ЦД) 2 типу, пов'язано багато ендокринних захворювань, розглянутих нижче [4—6].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Нині НАЖХП є найчастішою причиною хронічних дифузних захворювань печінки в західних країнах (близько 30 % у загальній популяції). Поширеність НАЖХП у світі продовжує зростати через пандемію ожиріння. Прогнозують, що НАЖХП незабаром стане найпоширенішим захворюванням, яке призводить до трансплантації печінки [7]. Поширеність НАЖХП може становити 90—95 % серед осіб з ожирінням і близько 70 % — серед пацієнтів із ЦД 2 типу [8]. Оцінити реальну поширеність НАСГ у популяції дуже складно, оскільки для його верифікації необхідна біопсія печінки, яку в клінічній практиці проводять нечасто [9]. За непрямими підрахунками, НАСГ уражає 3—6 % населення, його поширеність вища серед пацієнтів із метаболічними захворюваннями та ожирінням. Хоча часто спостерігається безсимптомний перебіг НАСГ, він прогресує до цирозу печінки у близько 20 % випадків і пов'язаний зі збільшенням показників специфічної печінкової та загальної смертності [8].

ДІАГНОСТИКА

Золотим стандартом діагностики НАЖХП є біопсія печінки, при якій визначають накопичення жиру в печінці (≥ 5 % гепатоцитів з видимими внутрішньоклітинними тригліцеридами або стеатозом) щонайменше 5 % від об'єму або маси печінки [9]. Також НАЖХП традиційно розглядають як діагноз заперечення. Насамперед слід заперечити алкогольне ураження печінки (споживання

©Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія
©Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. E-mail: tkachsergio@yahoo.com;
©Чеверда Тетяна Леонідівна, лікар-гастроентеролог, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

алкоголю має бути < 30 г на день для чоловіків і < 20 г на день для жінок). Інші хвороби для заперечення діагнозу НАЖХП/НАСГ — автоімунні захворювання печінки, вірусні гепатити, гемохроматоз, хвороба Вільсона або споживання гепатотоксичних препаратів. Простий стеатоз печінки може прогресувати до НАСГ, якщо причинні чинники зберігаються. НАСГ морфологічно характеризується стеатозом, балонтуванням гепатоцитів і запаленням з фіброзом або без. НАСГ може прогресувати до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [1].

Можна розглядати НАЖХП як печінковий вияв метаболічного синдрому, котрий визначають за наявності будь-яких трьох із п'яти чинників ризику: великий обвід талії, підвищений рівень тригліцеридів (≥ 1,7 ммоль/л), низький вміст холестерину ліпопротеїнів високої густини (< 1,0 ммоль/л у чоловіків та < 1,3 ммоль/л у жінок), підвищений артеріальний тиск (систолічний ≥ 130 мм рт. ст. та/або діастолічний ≥85 мм рт. ст.) і високий вміст глюкози натще (≥ 5,5 ммоль/л) [10].

Якщо для діагностики НАСГ необхідна біопсія печінки, то НАЖХП також можна оцінювати за допомогою неінвазивних методів візуалізації (ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ)). Для визначення ступеня фіброзу і тяжкості ураження печінки застосовують транзиторну еластографію (наприклад, FibroScan) у поєднанні з бальною оцінкою показника фіброзу при НАЖХП (NFS) або індексу фіброзу-4 (FIB-4). FibroScan має чутливість 85 % щодо виявлення поширеного фіброзу та 92 % — щодо виявлення цирозу [1, 9].

ЕТІОЛОГІЯ

Як зазначено вище, НАЖХП — це діагноз заперечення, тому його встановлення має заперечити інші причини, такі як споживання алкоголю, інфекція гепатиту B і C, прийом препаратів із гепатотоксичною дією, автоімунні захворювання печінки, гемохроматоз і хвороба Вільсона [9].

Основні чинники ризику розвитку НАЖХП і НАСГ — наявність інсулінорезистентності та ожиріння [10, 11]. Часто НАЖХП та НАСГ асоціюються з позапечінковими виявами, такими як обструктивне апное уві сні, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, кишковий дисбіоз, генетична схильність (особливо поліморфізми в генах *PNPLA3* і *TM6SF2*), малорухомий спосіб життя, вживання певних продуктів (фруктози, насичених жирних кислот), надмірне споживання вуглеводів, яке призводить до ліпогенезу *de novo* [4]. З НАЖХП і НАСГ

Таблиця

Ендокринні причини неалкогольної жирової хвороби печінки

Гормон	Залоза походження	Приклад захворювання
Кортизол	Гіпофіз (АКТГ) Наднирникова залоза (кортизол)	Хвороба Кушинга Синдром Кушинга Екзогенне введення кортикоїдів
Тироксин (T_4)	Щитоподібна залоза (вільний T_4) Гіпофіз (ТТГ)	Первинний гіпотиреоз (захворювання щитоподібної залози) Вторинний гіпотиреоз (ураження гіпофіза (ТТГ) або гіпоталамуса (ТРГ))
Гормон росту (GH)	Гіпофіз (GH) Ектопічна секреція	Акромегалія (аденома гіпофіза або пухлина гіпоталамуса) Ектопічна секреція GHRH або GH (бронхіальний карциноїд, пухлина клітин острівців підшлункової залози, дрібноклітинний рак легень, аденома наднирників, медулярна карцинома щитоподібної залози, феохромоцитома) Дефіцит гормону росту
Тестостерон	Яєчка	Первинний гіпогонадизм (вроджені патології, набуті захворювання) Вторинний гіпогонадизм (хвороба гіпофіза або гіпоталамуса)
Пролактин	Гіпофіз	Мікропролактинома або макропролактинома

Примітка. АКТГ — адренокортикотропний гормон; ТРГ — тиреотропін рилізинг гормон; GH — гормон росту; GHRH — соматотропін рилізинг гормон

також пов'язані деякі ендокринні захворювання (таблиця).

ЗАГАЛЬНА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

Патофізіологія НАЖХП є складною і багатофакторною з великою кількістю залучених системних змін [1, 4]. Традиційна гіпотеза «двох ударів» полягає у виникненні спочатку першого «удару» з внутрішньопечінковим накопиченням жирних кислот, а потім — другого «удару», спричиненого окисним стресом або дисфункцією мітохондрій. Однак цю теорію вважають занадто спрощеною для адекватного представлення патогенезу НАЖХП. Тому її замінили на модель «паралельних множинних ударів», котру вважають точнішою для представлення процесу розвитку та прогресування НАЖХП. Згідно з цією моделлю різні чинники у суб'єктів з генетичною схильністю діють паралельно та синергічно [12—14]. Гіпотеза ґрунтується на концепції, що генетичні та екологічні чинники, а також пов'язані з дієтою звички призводять до ожиріння, розвитку резистентності до інсуліну і змін мікробіому кишечника [10]. Інсулінорезистентність зумовлює печінковий ліпогенез *de novo* та ліполіз жирової тканини, що призводить до збільшення надходження жирних кислот у печінку. Інсулінорезистентність також може спричинити дисфункцію жирової тканини, що активує секрецію запальних цитокінів [11].

Внутрішньопечінкове накопичення жирних кислот індукує розвиток декількох шкідливих явищ, таких як дисфункція мітохондрій, стрес ендоплазматичного ретикулуму, окисний стрес і вироблення активних форм кисню [15]. Крім того, змінюється мікробіом кишечника, що індукує підвищене вироблення кишкових жирних кислот, збільшує проникність кишечника і активує продукцію цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [4]. Ці елементи згодом призводять до хронічного запального стану печінки, що зумовлює розвиток і прогресування НАЖХП та НАСГ.

ЕНДОКРИННІ ПРИЧИНИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

Цукровий діабет 2 типу/інсулінорезистентність. НАЖХП є основним чинником ризику розвитку ЦД 2 типу, ймовірно, через її сильну асоціацію з печінковою резистентністю до інсуліну, розвиток якої можуть спричинити деякі проміжні продукти обміну ліпідів [8]. Якщо тригліцериди зазвичай вважають інертними, то інші ліпіди, такі як діацилгліцероли та кераміди, беруть участь у розвитку інсулінорезистентності [4, 16]. Установлено, що кераміди інгібують фосфорилювання Akt2 і надходження в кров сигналів про рівень інсуліну, а діацилгліцероли активують протеїнкіназу Cε (PKCε), яку розглядають як ключовий шлях, відповідальний за НАЖХП-зумовлену печінкову інсулінорезистентність [16]. Підтвердження взаємодії між діацилгліцеролами, активацією PKCε та печінковою інсулінорезистентністю продемонстровано на багатьох моделях печінкової НАЖХП-асоційованої інсулінорезистентності у людини та гризунів [4]. Існує багато причин накопичення діацилгліцеролів у печінці та активації PKCε, що призводить до печінкової резистентності до інсуліну. Діацилгліцероли можуть накопичуватися після вивільнення залишків хіломікронів, що спостерігається як вторинний феномен при дієті з високим вмістом жиру чи фруктози або при ліподистрофії чи генетичній схильності. Крім того, збільшення вивільнення жирних кислот з адипоцитів можна спостерігати при печінковому накопиченні діацилгліцеролів у разі певних варіантів генів або інсулінорезистентності. М'язово-скелетна резистентність до інсуліну, яку можна спостерігати у генетично схильних або малорухомих осіб, може призвести до ліпогенезу *de novo*, що спричиняє збільшення вмісту діацилгліцеролів у печінці. Мітохондріальна дисфункція також може зумовити печінкове накопичення діацилгліцеролів. Цікаво, що дослідження як на людині, так і на гризунах, чітко продемонстрували, що накопичення діацилгліцеролів у гепатоцитах є основним чинником активації PKCε та печінкової інсулінорезистентності [17, 18].

Печінка — це екзокринна залоза, яка секретує жовч у кишечник. Її також можна розглядати як ендокринну залозу, оскільки вона виробляє такі важливі гормони або попередники гормонів, як інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), ангіотензиноген, тромбопоетин і гепсидин. Нещодавно описано численні гепатокіни [18]. З них печінка виробляє фактор росту фібробластів-21 (FGF-21) — гормон, який також продукує біла жирова тканина. Його розглядають як один із ключових регуляторів метаболізму глюкози та ліпідів [19]. При НАЖХП рівень FGF-21 підвищений і корелює з

печінковим вмістом тригліцеридів, тому FGF-21 вважають одним із біомаркерів НАЖХП [20]. У мишей з ожирінням з високим вмістом FGF-21, що передбачає стан резистентності до FGF-21, хронічне введення FGF-21 не лише зменшує стеатоз печінки, а й значно поліпшує чутливість до інсуліну, що супроводжується зменшенням вмісту в печінці діацилгліцеролів та подальшим зниженням активації PKCε [21]. У мишей з недостатністю FGF-21 має місце печінкова резистентність до інсуліну та збільшення вироблення печінкової глюкози, пов'язане з підвищення рівня глюкагону в плазмі крові. У таких мишей знижений метаболізм і вони демонструють збільшену жирову масу. Припускають, що FGF-21 може відігравати потенційну роль як терапевтичний засіб для станів, пов'язаних з інсулінорезистентністю. Нещодавно було показано, що введення рекомбінантної форми цього гормону в мишей та мавп з ожирінням, які страждають на ЦД, поліпшує чутливість до інсуліну, зменшує масу тіла, поліпшує ліпідний профіль і навіть печінкову чутливість до інсуліну [21, 22]. Більше того, застосування FGF-21, наприклад, його аналогів, потенційно може модулювати запалення і мати терапевтичне значення при НАСГ [22].

Наведені дані свідчать, що накопичення ектопічного жиру в печінці, що призводить до НАЖХП, відіграє важливу патофізіологічну роль у розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. Модуляція гепатокінів, які виділяються печінкою (FGF-21), може відігравати певну роль у лікуванні НАЖХП та НАСГ.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — це ендокринний синдром, який часто трапляється у молодих жінок дітородного віку (8—15 %). Синдром найкраще визначається за критеріями Роттердама, тобто за наявності оліго-/ановуляції, клінічних та/або біологічних ознак гіперандрогенії та полікістозу яєчників (за допомогою УЗД) [23]. Дослідження виявили взаємозв'язок між СПКЯ та декількома генами, які беруть участь у розвитку ЦД 2 типу (*THADA, INSR, HMGA2*). Інсулінорезистентність спостерігають у майже половини жінок із СПКЯ. Метааналіз 17 досліджень показав, що існує значно вищий ризик розвитку НАЖХП у жінок із СПКЯ, ніж у контрольній групі (відношення шансів (ВШ) — 2,25, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,95—2,60). Ця асоціація не залежить від ожиріння та географічного регіону, але може залежати від гіперандрогенії [24]. Ретроспективне когортне дослідження з використанням великої бази даних первинної медичної допомоги у Великій Британії, в якому оцінювали показники НАЖХП у 63 120 жінок із СПКЯ та 121 064 жінок контрольної групи, виявило, що серед жінок із СПКЯ НАЖХП траплявся частіше (ВШ — 2,23, 95 % ДІ — 1,86—2,66, $p < 0,001$), навіть після коригування за індексом маси тіла та дисглікемією [25]. Поширеність НАЖХП серед жінок із СПКЯ становить від 35 до 70 % залежно від методу діагностики [26]. Щодо асоціації між СПКЯ та гістологічним ступенем тяжкості НАЖХП, то одне із досліджень показало, що із 200 жінок із СПКЯ у 6 за результатами біопсії печінки було підтверджено наявність НАСГ з фіброзом. На відміну від жінок, яким не проводили біопсії, пацієнтки з НАСГ, підтвердженим біопсією, мали нижчий рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини, більший вміст тригліцеридів, інсуліну натще, аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази. Поширеність СПКЯ серед жінок з НАЖХП в одній когорті становила 71 % [26]. Однак не зрозуміло, чи є СПКЯ незалежним чинником ризику розвитку НАЖХП.

Інсулінорезистентність є основним чинником, який призводить до СПКЯ-асоційованого гіперандрогенізму за рахунок посиленого вивільнення андростендіону і тестостерону. Дійсно, інсулін діє як ко-гонадотропін для підвищення рівня лютеїнізувального гормону (LH), а отже, стимулює вироблення андрогенів. Супутнє зниження зв'язування статевих гормонів глобуліном (SHBG), опосередковане як інсулінорезистентністю, так і гіперандрогенією, ще більше підвищує рівень андрогенів, що призводить до хибного кола зі збільшенням інсулінорезистентності. Потенційні механізми, які спричиняють інсулінорезистентність при СПКЯ, остаточно не з'ясовано. Більше значення має пострецепторний дефект у передачі сигналів до інсуліну, оскільки структурних відхилень у рецепторах інсуліну немає. Отже, гіперандрогенія при СПКЯ є потенційним чинником розвитку НАЖХП. Нещодавній метааналіз показав, що у жінок із СПКЯ та НАЖХП був вищий рівень загального тестостерону в сироватці крові, а також індекс вільного андрогену [4]. Механізм асоціації надлишку андрогенів у жінок із НАЖХП та СПКЯ пов'язаний з внутрішньожировою тканиною, котра виробляє андрогени, які спричиняють розвиток ліпотоксичності, особливо за рахунок збільшення гіпертрофії адипоцитів і надлишку жирних кислот. У жінок із

СПКЯ, ожирінням та НАЖХП збільшена екскреція 5α-редукуючих стероїдів [26].

Загалом жінки із СПКЯ демонструють високу поширеність НАЖХП, навіть незалежно від ожиріння та дисглікемії. Гіперандрогенізм і резистентність до інсуліну відіграють ключову роль у патофізіології СПКЯ-асоційованої НАЖХП, хоча точні механізми не з'ясовано. Для кращого розуміння взаємозв'язку СПКЯ з НАЖХП необхідно провести дослідження. Також слід з'ясувати, чи може лікування антиандрогенними препаратами зменшити ризик НАЖХП у жінок із СПКЯ.

Гіпотиреоз є частим ендокринним розладом, що визначається недостатністю гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) [27]. Первинний явний гіпотиреоз характеризується підвищеним рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) у поєднанні з низьким вмістом вільного тироксину (T_4) у сироватці крові, тоді як субклінічний гіпотиреоз — підвищеним рівнем ТТГ і нормальним вмістом T_4. Гормони ЩЗ беруть участь у різних обмінних процесах, зокрема у розподілі жиру в організмі, використанні ліпідів, витраті енергії та гомеостазі глюкози. Отже, зміна рівня гормонів ЩЗ може брати участь у розвитку НАЖХП. Дійсно, особи з гіпотиреозом більш схильні до розвитку метаболічних компонентів таких синдромів, як порушення рівня глюкози натще, ожиріння та гіперліпідемія, які чітко пов'язані з виникненням НАЖХП [28]. Метааналіз (майже 13 тис. осіб) виявив поширеність гіпотиреозу серед пацієнтів з НАЖХП — 15—36 % [29]. Цю асоціацію підтверджено у великому дослідженні за участю понад 2 тис. пацієнтів із субклінічним або явним гіпотиреозом [4].

Потенційні патофізіологічні механізми епідеміологічного зв'язку між частим виникненням інсулінорезистентності та гіпотиреозом, можливо, опосередковані збільшенням рівня деяких адипоцитокінів (ФНП-α, ІЛ-1 або лептин), а також підвищеним окисним стресом і перекисним окисненням ліпідів [30]. Цікаво, що ТТГ сам по собі може спричинити ліпогенез *de novo*. Дійсно, рецептор для ТТГ експресується на поверхні гепатоцитів, де він може бути активований ТТГ, стимулюватись активований проліфератором пероксисоми рецептор-α, що зумовить активацію фактора транскрипції, який зв'язує регулюючий елемент стеролу-1 (SREBP-1c) та спричиняє печінковий ліпогенез [31]. Цей механізм може частково пояснити асоціацію між НАЖХП та субклінічним гіпотиреозом. Через спільні особливості між гіпотиреозом і метаболічним синдромом та тісний зв'язок між НАЖХП та метаболічним синдромом скринінг на наявність НАЖХП слід проводити в осіб з гіпотиреозом, особливо якщо вони також мають надлишкову масу тіла або ожиріння.

Установлено, що введення левотироксину пов'язане зі зниженням індексу маси тіла та рівня ліпідів у сироватці крові, що свідчить про його потенційний сприятливий вплив на НАЖХП [32]. Крім того, декілька рандомізованих контрольованих випробувань виявили зменшення вмісту ферментів печінки та жиру в печінці після введення левотироксину у пацієнтів з НАЖХП, які мали еутиреоз або субклінічний гіпотиреоз [33]. Зокрема гормони ЩЗ посилювали β-окиснення жирних кислот, що сприяло зменшенню вмісту печінкових ліпідів, принаймні у гризунів. Аналоги гормонів ЩЗ знижували печінковий стеатоз у різних моделях гризунів з НАЖХП. Також показано, що ТТГ збільшував вміст тригліцеридів у печінці через регуляцію активності SREBP-1c [31], тому лікування гіпотиреозу теоретично може знизити рівень ТТГ і поліпшити перебіг НАЖХП. Необхідно провести додаткові дослідження, щоб з'ясувати, чи може левотироксин у пацієнтів із супутнім гіпотиреозом і НАЖХП позитивно впливати на прогресування захворювання печінки та його наслідки.

Чоловічий гіпогонадизм — це клінічний синдром, який визначається зниженням секреції тестостерону та/або сперматогенезу. Він може бути спричинений захворюваннями яєчок (первинний гіпогонадизм) або порушенням функції осі гіпоталамус–гіпофіз (вторинний гіпогонадизм). Клінічні особливості чоловічого гіпогонадизму залежать від часу появи і тяжкості дефіциту андрогенів, а також пов'язані із недостатністю сперматогенезу та/або секреції тестостерону [34].

Діагностика гіпогонадизму ґрунтується на наявності ознак і симптомів, пов'язаних з дефіцитом тестостерону, та зниженні його рівня при декількох ранкових вимірюваннях. Дослідження у чоловіків виявили асоціацію між низьким рівнем тестостерону та збільшенням вмісту вісцерального жиру, інсулінорезистентністю і дисліпідемією [35]. Відповідно, підвищений рівень тестостерону пов'язаний з меншою кількістю вісцеральної жирової тканини живота.

Асоціацію між низьким рівнем тестостерону та НАЖХП виявлено в декількох епідеміологічних дослідженнях. Метааналіз 16 досліджень підтвер-

див це [36]. Декілька механізмів можуть відігравати певну роль в асоціації між зниженим рівнем тестостерону та НАЖХП. Окрім збільшення кількості вісцерального жиру, мають місце печінковий стеатоз, резистентність до інсуліну та низькоінтенсивне запалення [37]. Доклінічні дослідження показали, що низький рівень або відсутність тестостерону може спричинити стеатоз печінки через посилення ліпогенезу *de novo* внаслідок збільшення регуляції печінкового SREBP-1 та ACC-1, що, ймовірно, зумовлено зменшенням активності AMPKα-1 [4, 37]. Крім того, тестостерон може активувати скевенджер-рецептор SR-B1 та стимулювати печінкову ліпазу шляхом гідролізу фосфоліпідів і тригліцеридів, що призводить до посилення специфічного споживання холестерину ліпідів високої щільності, а також до виходу холестерину з периферичних клітин. Тому низький рівень тестостерону може спричинити неконтрольоване печінкове накопичення ліпідів, що зумовлює розвиток НАЖХП [35].

У доклінічних умовах застосування тестостерону асоціювалося зі сприятливим впливом на вміст печінкового жиру у тваринних моделях (кастровані щури). У людей користь введення тестостерону при НАЖХП є предметом дискусій, тому що результати рандомізованих контрольованих досліджень суперечливі. Наприклад, в одному дослідженні виявили значне зменшення вмісту жиру в печінці, тоді як в іншому дослідженні не зафіксували його зменшення після призначення тестостерону [38]. Замісну терапію тестостероном у разі його низького рівня у хворих із НАЖХП нині рекомендовано.

Дефіцит гормону росту. Вважають, що печінка є одним із ключових цільових органів для гормону росту (ГР), оскільки він чинить різну фізіологічну дію на метаболізм глюкози та ліпідів. Гормон росту стимулює глікогеноліз і глюконеогенез, спричиняючи резистентність до інсуліну та переважне вивільнення вільних жирних кислот з вісцеральної жирової тканини, які зумовлюють конкуренцію між жирними кислотами та глюкозою як субстратом, зменшуючи метаболізм глюкози. Завдяки вираженому впливу на метаболізм ліпідів і глюкози рівень ГР пов'язаний із накопиченням ліпідів у печінці, а дефіцит або надлишок ГР — з ризиком розвитку НАЖХП [39].

Дефіцит ГР у дорослих зазвичай спричинений аденомою гіпофіза або її хірургічним лікуванням та клінічно характеризується зниженням м'язової сили, дисліпідемією, збільшенням кількості вісцеральної жирової тканини і ризику серцево-судинних захворювань [40]. Асоціацію між дефіцитом ГР у дорослих та розвитком і тяжкістю НАЖХП вивчали в декількох спостережних дослідженнях. Показано, що рівень IGF-1 та ГР у пацієнтів з НАЖХП знижувався. Існує декілька механізмів, які пов'язують дефіцит ГР і НАЖХП, хоча точний патогенез не з'ясовано. У мишей з печінково-специфічною делецією рецепторів ГР виявляли виражений стеатоз печінки, підвищений печінковий ліпогенез *de novo* та інсулінорезистентність, а також інші ознаки метаболічного синдрому (запалення з низьким ступенем інтенсивності, збільшення вироблення активних форм кисню, дисфункція мітохондрій) [41].

Декілька клінічних досліджень повідомили про потенціальну користь введення ГР щодо рівня печінкових ферментів і стеатозу печінки. Замісне лікування ГР у дорослих слід проводити лише у разі симптоматичного та сильного дефіциту росту для того, щоб зменшити кількість вісцеральної жирової тканини, поліпшити ліпідний профіль та зменшити серцево-судинну захворюваність і смертність. Нині додаткову терапію ГР не розглядають як специфічне лікування хворих на НАЖХП із дефіцитом ГР або без нього [42].

Надлишок гормону росту. Акромегалія спричинена підвищеною продукцією ГР і, відповідно, IGF-1, найчастіше — внаслідок соматотропної аденоми. Надлишкова секреція ГР призводить до негативного впливу на метаболізм глюкози та рівень інсуліну в печінкових і позапечінкових ділянках шляхом стимуляції глюконеогенезу та глікогенолізу. Надлишок ГР спричиняє збільшення ліполізу та підвищення рівня вільних жирних кислот, що зумовлює розвиток інсулінорезистентності. Деякі дослідження виявили зв'язок між акромегалією та розвитком НАЖХП, зокрема — з індексом стеатозу печінки. Цікаво, що зниження рівня ГР та IGF-1 після індукційного лікування акромегалії було пов'язане зі зменшенням індексу стеатозу печінки [43]. Однак через відносно низьку поширеність акромегалії обмежене вивчення його асоціації з НАЖХП та впливу звичайних методів лікування, наприклад, призначення октреотиду тривалої дії, на прогресування або регрес НАЖХП.

Надлишок глюкокортикоїдів. Надмірний рівень глюкокортикоїдів (ГК) пов'язаний з ризиком розвитку НАЖХП, оскільки ГК можуть модулювати декілька ключових шляхів, задіяних у ліпідному та вугле-

водному метаболізмі. Надмірний рівень ендогенних ГК був пов'язаний з виявленням НАЖХП у 20 % хворих із синдромом Кушинга [44]. Показано, що екзогенний ГК гідрокортизон у дозозалежній формі асоціювався із підвищеним ризиком НАЖХП незалежно від індексу маси тіла або обводу талії. Наявні дані не узгоджуються із наявністю чи відсутністю гіперкортицизму у пацієнтів з метаболічним синдромом, НАЖХП і потенційно підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу або інсулінорезистентності за підвищеного вмісту кортизолу [4].

Надлишок ГК може опосередковувати накопичення печінкового жиру через декілька механізмів (стимуляцію *de novo* печінкового ліпогенезу, посилення глюконеогенезу, стимуляцію прийому їжі, пригнічення печінкового β-окиснення, посилення ліполізу жирової тканини та поглинання печінкою вільних жирних кислот). Фермент 11β-гідроксистероїддегідрогеназа типу 1 (11β-HSD1), який перетворює неактивний кортизон на активний кортизол, імовірно, відіграє потенційно важливу роль у розвитку ГК-опосередкованої НАЖХП та інсулінорезистентності. Цей фермент експресується у підвищеній кількості у вісцеральній жировій тканині осіб з ожирінням та зумовлює збільшення печінкового впливу кортизолу на спланхнічну венозну систему [45]. Миші зі специфічною для жирової тканини 11β-HSD1 захищені від розвитку метаболічного синдрому і, навпаки, миші, які надмірно експресують 11β-HSD1 у жировій тканині, схильні до розвитку НАЖХП та інсулінорезистентності. Показано, що інгібітори 11β-HSD1 сприятливо впливають на метаболічний синдром, тому їх використання можна розглядати як потенційну терапію НАЖХП [4, 45].

Ще один фермент, який бере участь у ГК-опосередкованому обміні речовин — 5α-редуктаза. Активація цього ферменту може діяти як механізм, котрий запобігає прогресуванню порушень метаболізму в печінці через збільшення місцевого кліренсу ГК. Установлено, що миші з дезактивованою 5α-редуктазою схильні до розвитку інсулінорезистентності та НАЖХП. Інгібування 5α-редуктази за допомогою дутастериду спричиняє накопичення жиру в печінці у людини [46].

Надлишок ГК, імовірно, відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності та НАЖХП, хоча клінічне застосування потенційно антиглюкокортикоїдних засобів не досліджено.

Дефіцит вітаміну D, за даними деяких досліджень, був пов'язаний з розвитком і тяжкістю НАЖХП. Крім того, у пацієнтів з НАЖХП відзначено додатковий ризик низького вмісту вітаміну D у близько 25 % випадків порівняно з особами без НАЖХП [47]. Однак взаємозв'язок між ризиком розвитку інсулінорезистентності та низьким вмістом вітаміну D не зрозумілий. Відомо, що вітамін D діє через рецептори вітаміну D, наявні в гепатоцитах. Показано, що вітамін D збільшує чутливість до інсуліну *in vitro* через підвищення регуляції GLUT4 та модифікацію метаболізму вільних жирних кислот. Доклінічні дослідження свідчать про потенційну протизапальну, антипроліферативну та антифібротичну дію вітаміну D на печінку *in vivo* [48]. Невеликі рандомізовані контрольовані дослідження показали, що добавки вітаміну D поліпшують перебіг метаболічного синдрому [4].

У декількох дослідженнях оцінювали зв'язок між НАЖХП і мінеральною щільністю кісткової тканини. Висновки цих досліджень є суперечливими, хоча в деяких з них продемонстровано сильний зв'язок між НАЖХП та низькою мінеральною щільністю кісткової тканини [4].

Первинний альдостеронізм (ПА) — найчастіша причина вторинної гіпертензії (10 %). Він може спричинити не лише артеріальну гіпертензію, а й резистентність до інсуліну та дисліпідемію. Активація альдостероном мінералокортикоїдного рецептора призводить до порушення чутливості до інсуліну в скелетних м'язах і адипоцитах через стимуляцію метаболічних шляхів запалення та окисного стресу. Встановлено, що ПА підвищує ризик метаболічного синдрому та НАЖХП, що може бути корисним при скринінгу пацієнтів з ПА на НАЖХП [49].

Пролактин є гормоном гіпофіза із сильним впливом на розмноження та лактацію. Оскільки рецептори пролактину також наявні у печінці, можливо, він відіграє певну роль у регуляції печінкового метаболізму. В обсерваційних дослідженнях виявлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем пролактину в плазмі, індексом маси тіла, резистентністю до інсуліну та розвитком НАЖХП. В експерименті *in vitro* показано, що пролактин через печінковий рецептор поліпшує стеатоз печінки за рахунок зменшення синтезу транслокази жирних кислот (FAT)/CD36, яка є основним транспортером для поглинання печінкою жирних кислот [50]. Отже, пролактин та його печінковий рецептор у майбутньому можуть бути привабливими мішенями для протидії розвитку НАЖХП.

ВИСНОВКИ

Неалкогольна жирова хвороба печінки є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки в західних країнах, причому НАСГ є її субтипом, який прогресує, характеризується запаленням і пошкодженням гепатоцитів з фіброзом або без. Неалкогольна жирова хвороба печінки тісно пов'язана з різними ендокринними захворюваннями, ключовим патофізіологічним механізмом яких є інсулінорезистентність. Сучасне розуміння патофізіології НАЖХП при різних ендокринопатіях не повне. Природний перебіг НАЖХП унаслідок ендокринних розладів порівняно з перебігом та наслідками «первинної» НАЖХП невідомий. Тому в найближчі роки це матиме важливе значення вивчення взаємозв'язків між різними ендокринними захворюваннями та НАЖХП, що сприятиме поліпшенню результатів лікування цієї патології.

Конфлікт інтересів: *Автори заперечують конфлікт інтересів при підготовці статті.*

Участь авторів: *написання тексту — С. М. Ткач; редагування тексту та списку літератури — Т. Л. Чеверда.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cotter TG & Rinella M. Nonalcoholic fatty liver Disease 2020: the state of the disease. Gastroenterology 2020;158:1851–1864. (https:// doi.org/10.1053/j. gastro.2020.01.052).
2. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2015 149-397 e310. (https://doi.org/10.1053/j. gastro.2015.04.043).
3. Tang JT & Mao YM. Development of new drugs for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Journal of Digestive Diseases 2020 21 3–11. (https://doi.org/10.1111/1751-2980.12830).
4. Karim G, Jornayvaz F. Pathophysiology of NASH in endocrine diseases. Endocrine Connections 2021;10: 52–65.
5. Lonardo A, Mantovani A, Lugari, Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management. International Journal of Molecular Sciences 2019 20. (https://doi.org/10.3390/ijms20112841).
6. Wang T, Yang W, Karakas S, Sarkar S. NASH in nondiabetic endocrine disorders. Metabolic Syndrome & Related Disorders 2018 16 315–320. (https://doi.org/10.1089/met.2018.0044).
7. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I. et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2019 69 2672–2682. (https://doi.org/10.1002/hep.30251).
8. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Journal of Hepatology 2019 71 793–801. (https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021).
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the study of liver diseases. Hepatology 2018 67 328–357. (https://doi.org/10.1002/hep.29367).
10. Asrih M & Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: is insulin resistance the link? Molecular & Cellular Endocrinology 2015 418 55–65. (https://doi.org/10.1016/j. mce.2015.02.018).
11. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. Current Pharmaceutical Design 2010 16 1941–1951. (https://doi. org/10.2174/138161210791208875).
12. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: an overview. Hepatology Communications 2020 4 478–492. (https://doi.org/10.1002/hep4.1479).
13. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nature Medicine 2018 24 908–922. (https://doi.org/10.1038/s41591- 018-0104-9).
14. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism: Clinical and Experimental 2016 65 1038–1048. (https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012).
15. Mansouri A, Gattolliat CH, Asselah T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases. Gastroenterology 2018 155 629–647. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.083).
16. Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase cepsilon and hepatic insulin resistance. Cell Metabolism 2012 15 574–584. (https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.03.005).
17. Jornayvaz FR, Birkenfeld AL, Jurczak MJ, Kanda S, Guigni BA, Jiang DC. et al. Hepatic insulin resistance in

mice with hepatic overexpression of diacylglycerol acyltransferase 2. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2011 108 5748–5752. (https:// doi.org/10.1073/ pnas.1103451108).
18. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. Endocrine Reviews 2019 40 1367–1393. (https://doi.org/10.1210/er.2019- 00034).
19. Woo YC, Xu A, Wang Y, Lam KS. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. Clinical Endocrinology 2013 78 489–496. (https://doi.org/10.1111/cen.12095).
20. Morris-Stiff G, Feldstein AE. Fibroblast growth factor 21 as a biomarker for NAFLD: integrating pathobiology into clinical practice. Journal of Hepatology 2010 53 795–796. (https://doi.org/10.1016/j. jhep.2010.07.003).
21. Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, Varela-Rey M, Crawley M, Fisher FM. et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2010 139 456–463. (https://doi. org/10.1053/j.gastro.2010.04.054).
22. Tucker B, Li H, Long X, Rye KA, Ong KL. Fibroblast growth factor 21 in non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism: Clinical and Experimental 2019 101 153994. (https://doi. org/10.1016/j. metabol.2019.153994).
23. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R. et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013 98 4565–4592. (https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350).
24. Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. Reproductive Health 2018 15 77. (https://doi. org/10.1186/s12978-018-0519-2).
25. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ. et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. PLOS Medicine 2018 15 e1002542. (https://doi.org/10.1371/ journal.pmed.1002542).
26. Rocha ALL, Faria LC, Guimaraes TCM, Moreira GV, Candido AL, Couto CA, Reis FM. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Journal of Endocrinological Investigation 2017 40 1279–1288. (https://doi.org/10.1007/s40618-017-0708-9).
27. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet 2017 390 1550–1562. (https:// doi.org/10.1016/S0140- 6736(17)30703-1).
28. Lonardo A, Ballestri S, Mantovani A, Nascimbeni F, Lugari S, Targher G. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: evidence for a distinct disease entity? Digestive and Liver Disease 2019 51 462–470. (https:// doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.014).
29. Eshraghian A, Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. World Journal of Gastroenterology 2014 20 8102–8109. (https://doi.org/10.3748/wjg. v20. i25.8102).
30. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. Nature Reviews. Endocrinology 2018 14 259–269. (https://doi. org/10.1038/nrendo.2018.10).
31. Yan F, Wang Q, Lu M, Chen W, Song Y, Jing F. et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity. Journal of Hepatology 2014 61 1358–1364. (https://doi. org/10.1016/j.jhep.2014.06.037).
32. Bruinstroop E, Dalan R, Cao Y, Bee YM, Chandran K, Cho LW. et al. Low-dose levothyroxine reduces intrahepatic lipid content in patients With type 2 diabetes mellitus and NAFLD. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2018 103 2698–2706. (https://doi.org/10.1210/jc.2018-00475).
33. Liu L, Yu Y, Zhao M, Zheng D, Zhang X, Guan Q. et al. Benefits of levothyroxine replacement therapy on nonalcoholic fatty liver disease in subclinical hypothyroidism patients. International Journal of Endocrinology 2017 2017 5753039. (https://doi. org/10.1155/2017/5753039).
34. Basaria S. Male hypogonadism. Lancet 2014 383 1250–1263. (https:// doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61126-5).
35. Mody A, White D, Kanwal F, Garcia JM. Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease. Cardiovascular Endocrinology 2015 4 83–89. (https:// doi.org/10.1097/ XCE.0000000000000057).
36. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Riangwiwat T, Upala S. Testosterone, sex hormone-binding globulin and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology 2017 16 382–394. (https://doi. org/10.5604/16652681.1235481).
37. Sakr HF, Hussein AM, Eid EA, AlKhateeb M. Possible mechanisms underlying fatty liver in a rat model of male hypogonadism: a protective role for testosterone. Steroids 2018 135 21–30. (https://doi. org/10.1016/j. steroids.2018.04.004).
38. Hwang K, Miner M. Controversies in testosterone

replacement therapy: testosterone and cardiovascular disease. Asian Journal of Andrology 2015 17 187–191. (https://doi.org/10.4103/1008- 682X.146968).
39. Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. Nature Reviews. Endocrinology 2013 9 335–345. (https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.77).
40. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocrine Reviews 2009 30 152–177. (https://doi.org/10.1210/er.2008-0027).
41. Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Furukawa R, Tsuruta S, Ueda Y. et al. Role of growth hormone, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in development of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology International 2007 1 287–294. (https://doi. org/10.1007/s12072-007-9007-4).
42. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K. et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. Growth Hormone & IGF Research 2014 24 174–179. (https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.07.002).
43. Koutsou-Tassopoulou A, Papapostoli-Sklavounou I, Krawczyk M, Friesenhahn-Ochs B, Weber SN, Lammert F & Stokes CS. Hepatic steatosis in patients with acromegaly. Endocrinology, Diabetes & Metabolism 2019 2 e00090. (https://doi.org/10.1002/edm2.90).
44. Woods CP, Hazlehurst JM & Tomlinson JW. Glucocorticoids and non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2015 154 94–103. (https://doi.org/10.1016/j. jsbmb.2015.07.020).
45. Auer MK, Stalla GK & Stieg MR. Investigating the role of cortisol and growth hormone in fatty liver development: fatty liver index in patients with pituitary adenomas. Pituitary 2016 19 461–471. (https://doi.org/10.1007/s11102-016-0726-1).
46. Hazlehurst JM, Oprescu AI, Nikolaou N, Di Guida R, Grinbergs AE, Davies NP. et al. Dual-5alpha-Reductase inhibition promotes hepatic lipid accumulation in man. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2016 101 103–113. (https://doi.org/10.1210/jc.2015-2928).
48. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ. et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2013 38 246–254. (https://doi.org/10.1111/apt.12377).
49. Shibayama Y, Wada N, Baba S, Obara S, Sakai H, Usubuchi H.et al. The risk factors for hepatic steatosis in patients with primary aldosteronism. Endocrine Journal 2020 67 623–629. (https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0600).
50. Zhang P, Ge Z, Wang H, Feng W, Sun X, Chu X. et al. Prolactin improves hepatic steatosis via CD36 pathway. Journal of Hepatology 2018 68 1247–1255. (https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.035).

РЕЗЮМЕ

Неалкогольний стеатогепатит у хворих з ендокринною патологією. Огляд літератури

С. М. Ткач [1], Т. Л. Чеверда [2]

[1] Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

[2] Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є субтипом неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), який за відсутності лікування може прогресувати до розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, а також спричинити підвищення асоційованої з цими захворюваннями смертності. Основними чинниками ризику розвитку НАЖХП і НАСГ є інсулінорезистентність та ожиріння. Часто НАЖХП та НАСГ асоціюються з позапечінковими виявами, такими як обструктивне апное уві сні, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, кишковий дисбіоз, генетична схильність, малорухливий спосіб життя та вживання певних продуктів. З НАЖХП і НАСГ також пов'язані деякі ендокринні захворювання та стани, зокрема цукровий діабет 2 типу, синдром полікістозних яєчників, гіпотиреоз, чоловічий гіпогонадизм, дефіцит або надлишок гормону росту, гіперкортицизм, дефіцит вітаміну D і пролактину. При багатьох з цих захворювань ключовим патофізіологічним механізмом є інсулінорезистентність. Розглянуто потенційні патофізіологічні механізми, які відіграють важливу патогенетичну роль у розвитку НАСГ при зазначених ендокринних порушеннях. Сучасне уявлення про патофізіологію НАЖХП при різних ендокринопатіях неповне. Окрім того, природний перебіг НАЖХП унаслідок ендокринних розладів порівняно з перебігом та наслідками «первинної» НАЖХП точно не з'ясовано. Тому в найближчі роки дослідження патофізіології та клінічних особливостей НАСГ матиме важливе значення для кращого розуміння взаємозв'язків між різними ендокринопатіями та

НАЖХП, що сприятиме поліпшенню результатів лікування цієї патології.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, ендокринопатії.

РЕЗЮМЕ

Неалкогольный стеатогепатит у больных с эндокринной патологией. Обзор литературы

С. М. Ткач [1], Т. Л. Чеверда [2]

[1] *Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев*

[2] *Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев*

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является субтипом неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), который при отсутствии лечения может прогрессировать до развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, а также вызвать повышение ассоциированной с этими заболеваниями смертности. Основными факторами риска развития НАЖБП и НАСГ являются инсулинорезистентность и ожирение. Часто НАЖБП и НАСГ ассоциируются с внепеченочными проявлениями, такими как обструктивное апноэ во сне, артериальная гипертензия, дислипидемия, кишечный дисбиоз, генетическая склонность, сидячий образ жизни и употребление определенных продуктов. С НАЖБП и НАСГ также связаны некоторые эндокринные заболевания и состояния, в частности сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, мужской гипогонадизм, дефицит или излишек гормона роста, гиперкортицизм, дефицит витамина D и пролактина. При многих из этих заболеваний ключевым патофизиологическим механизмом является инсулинорезистентность. Рассмотрены потенциальные патофизиологические механизмы, которые играют важную патогенетическую роль в развитии НАСГ при упомянутых эндокринных нарушениях. Современное представление о патофизиологии НАЖБП при разных эндокринопатиях неполное. Кроме того, естественное течение НАЖБП вследствие эндокринных расстройств по сравнению с течением и последствиями «первичной» НАЖБП точно не выяснено. Поэтому в ближайшие годы исследования патофизиологии и клинических особенностей НАСГ будут иметь важное значение для лучшего понимания взаимосвязей между разными эндокринопатиями и НАЖБП, что будет способствовать улучшению результатов лечения этой патологии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, эндокринопатии.

ABSTRACT

Non-alcoholic steatohepatitis in patients with endocrine pathology. Review

S. M. Tkach [1], T. L. Cheverda [2]

[1] *Ukrainian Research and Practice Center for Endocrine Surgery, Endocrine Organs and Tissue Transplantation, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

[2] *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv*

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a subtype of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which in the absence of treatment can progress to the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma, as well as to increased mortality associated with these diseases. The main risk factors for the development of NAFLD and NASH are the presence of insulin resistance and obesity. Quite often NAFLD and NASH are associated with so-called extrahepatic manifestations, such as

obstructive sleep apnea, hypertension, dyslipidemia, intestinal dysbiosis, genetic predisposition, sedentary lifestyle and consumption of certain foods. However, NAFLD and NASH are also associated with some endocrine diseases and conditions, including type 2 diabetes, polycystic ovary syndrome, hypothyroidism, male hypogonadism, growth hormone deficiency or excess, hypercortisolism, vitamin D or prolactin deficiency. In many of these diseases, the key pathophysiological mechanism is insulin resistance. This review considers the putative pathophysiological mechanisms that play an important pathogenetic role in the development of NASH in these endocrine disorders.Unfortunately, our understanding of the pathophysiology of NAFLD in various endocrinopathies is far from complete. In addition, the natural course of NAFLD due to endocrine disorders compared to the course and consequences of "primary" NAFLD is still poorly understood. Therefore, in the coming years, further research into the pathophysiology and clinical features of NASH will be important to better understand the relationship between different endocrinopathies and NAFLD, which will help improve the treatment of this pathology.

Keywords: NAFLD, non-alcoholic steatohepatitis, endocrine disorders.

Дата надходження до редакції 10.02.2021 р.
Дата рецензування 26.02.2021 р.
Дата підпису статті до друку 02.04.2021 р.