

Механизмы и клиническое значение печеночного фиброгенеза при перегрузке железом

Д.В. Гарбузенко

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: описать механизмы и клиническое значение печеночного фиброгенеза при перегрузке железом у пациентов с наследственным гемохроматозом и хроническими заболеваниями печени.

Основные положения. Перегрузка железом токсична и может способствовать печеночному фиброгенезу. Развитие фиброза печени является неблагоприятным событием естественного течения как наследственного гемохроматоза, так и хронических заболеваний печени, поскольку может привести к формированию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Заключение. Имеющие перегрузку железом больные должны быть стратифицированы по группам риска с целью ранней диагностики фиброза печени и определения оптимальной лечебной тактики.

Ключевые слова: перегрузка железом, печеночный фиброгенез, наследственный гемохроматоз, хронические заболевания печени, диагностика, лечение.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Механизмы и клиническое значение печеночного фиброгенеза при перегрузке железом. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 23–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-23-29

Mechanisms and Clinical Significance of Hepatic Fibrogenesis in Iron Overload

D.V. Garbuzenko

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

ABSTRACT

Objective of the Review: To describe the mechanisms and clinical significance of hepatic fibrogenesis in iron overload in patients with hereditary hemochromatosis and chronic hepatic conditions.

Key Points. Iron overload is toxic and can facilitate hepatic fibrogenesis. Hepatic fibrogenesis is an unfavourable natural event both of hereditary hemochromatosis and chronic hepatic conditions, since it can cause hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Conclusion. Patients with iron overload should be stratified into at-risk groups for early diagnosis of hepatic fibrosis and optimal management.

Keywords: iron overload, hepatic fibrogenesis, hereditary hemochromatosis, chronic hepatic conditions, diagnosis, management.

Conflict of interest: The author declares that he does not have any conflict of interests.

For citation: Garbuzenko D.V. Mechanisms and Clinical Significance of Hepatic Fibrogenesis in Iron Overload. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 23–29. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-23-29

В соответствии с утвержденными на IV Конгрессе гематологов России (2018) национальными клиническими рекомендациями, перегрузка железом определяется как состояние, характеризующееся избыточным его накоплением в органах и тканях, что сопровождается:

- появлением свободных ионов железа в плазме крови, внеклеточном пространстве и внутри клеток;
- окислительными повреждениями белков и клеточных структур, ведущими к гибели клеток;
- дегенеративно-дистрофическими изменениями и фиброзной трансформацией вовлеченных в процесс органов и тканей;
- необратимыми нарушениями структуры и функции печени, сердца, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы¹.

Цель нашего обзора — описать механизмы и клиническое значение печеночного фиброгенеза при перегрузке железом у пациентов с наследственным гемохроматозом и хроническими заболеваниями печени.

МЕХАНИЗМЫ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОГЕНЕЗА ПРИ ПЕРЕГРУЗКЕ ЖЕЛЕЗОМ

В обычных условиях системная регуляция железа обеспечивается секретлируемым печенью белком гепсидином, который соединяется с присутствующим на поверхности хранящих железо макрофагов и гепатоцитов трансмембранным белком-экспортером клеточного железа ферропортином, расщепляет его и тем самым препятствует поступлению железа в кровоток. На апикальной поверхности энтероцитов гепсидин также связывается с ферропортином, снижает

Гарбузенко Дмитрий Викторович — профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 4090-9715. <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>. E-mail: garb@inbox.ru

¹ Перегрузка железом: диагностика и лечение. Национальные клинические рекомендации. М.: Национальное гематологическое общество; 2018. 14 с.

экспрессию белка-транспортера двухвалентных металлов, который обеспечивает усвоение негемового железа, и таким образом уменьшает всасывание железа в кишечнике.

Находящиеся в физиологических условиях в неподвижном состоянии звездчатые клетки печени (ЗКП) под влиянием молекулярных стимулов вступают в клеточный цикл и проходят фазу начальной, а затем устойчивой активации с приобретением ими фиброгенных и провоспалительных свойств [1]. Следует отметить, что неактивные ЗКП не экспрессируют трансферриновые рецепторы, что предполагает их минимальные потребности в железе. В то же время серия экспериментов на клеточных культурах продемонстрировала роль железа в продукции активированными ЗКП компонентов внеклеточного матрикса. В частности, отмечалась способность железа и трансферрина повышать экспрессию α -гладкомышечного актина (α -SMA) и усиливать синтез коллагена [2].

Печеночный фиброгенез при перегрузке железом обусловлен многочисленными механизмами, включая реакцию Фентона ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}\cdot + \text{OH}^-$), клеточные сигнальные пути, активацию ЗКП связанными с железом белково-рецепторными комплексами и, возможно, опосредованное железом ремоделирование внеклеточного матрикса [3].

Реакция Фентона является источником гидроксильных радикалов, небольшая доля которых, генерируемая во время клеточного метаболизма, подавляется антиоксидантными механизмами и электронодонорными компонентами, такими как витамины А, С и Е. Кроме того, связывание железа с клеточными и циркулирующими белками (например, ферритином и трансферрином) ограничивает количество доступного для поддержания реакции Фентона свободного железа.

Гепсидин путем ингибирования поступления избытков железа в кровотоки также обеспечивает косвенную защиту от вызванных ими токсических эффектов. Однако при перегрузке железом, например вследствие наследственного гемохроматоза, уровень циркулирующего в плазме не связанного с трансферрином свободного железа увеличивается. Это приводит к ускорению реакции Фентона и образованию индуцирующих перекисное окисление липидов реактивных форм кислорода (ROS), что способствует апоптозу и некрозу гепатоцитов, а также высвобождению фиброгенных медиаторов активации ЗКП [4].

К членам суперсемейства одного из ключевых триггеров фиброгенеза — трансформирующего фактора роста (TGF) $\beta 1$ — относятся костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins, BMPs), некоторые из которых, в частности важный регулятор гепсидина BMP6, играют главную роль в гомеостазе железа. Этот процесс происходит при участии клеточных сигнальных молекул SMAD (similar to mothers against decapentaplegic) и модулируется корецептором BMP гомоувелином.

Мутации в некоторых генах, влияющих на передачу сигналов гепсидину через путь BMP/SMAD, приводят к связанным с нарушением метаболизма железа заболеваниям, в т. ч. к наследственному гемохроматозу и железодефицитной анемии [5]. Таким образом, в то время как TGF- β активирует канонический сигнальный путь печеночного фиброгенеза TGF- β RII/RI-SMAD2/3-SMAD4, опосредованная BMP6 стимуляция сигнального пути ALK-2/3-SMAD1/5/8-SMAD4 занимает центральное место в железорегулирующей регуляции гепсидина. Поскольку избыток железа в печени способствует экспрессии как TGF- β , так и BMP6, в ряде исследований показана взаимосвязь между этими сигнальными путями [3].

Установлено, что некоторые связанные с железом белково-рецепторные комплексы либо активируют ЗКП, либо содействуют поступлению железа в предварительно активированные ЗКП, что вызывает сопровождающиеся фиброгенезом воспалительные процессы. В одной из таких ассоциаций посредством расположенного на мембране активированных ЗКП специфического рецептора участвует белок ферритина. В результате стимуляции железорегулируемого сигнального каскада, включающего фосфорилирование Tim-2-независимой фосфоинозитид-3-киназы, протеинкиназы C типа ζ и p44/p42-митоген-активируемой протеинкиназы, он способствует активации NF- κ B и повышению в печени экспрессии провоспалительных медиаторов [6]. Другой участвующий в метаболизме железа белок трансферрин может активировать ЗКП, а его связывание с находящимся на их поверхности специфическим рецептором TFR1 приводит к увеличению уровней классических фиброгенных маркеров, таких как матричная РНК (мРНК) α -SMA и проколлагена I типа [7].

Недавно выяснено, что избыточное накопление железа в печени вызывает снижение регуляции передачи сигналов PPAR α -Sirt3-Wnt, которое способствует печеночному фиброгенезу [8].

ПЕЧЕНОЧНЫЙ ФИБРОГЕНЕЗ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ ГЕМОХРОМАТОЗЕ

Наследственный гемохроматоз определяется как системная перегрузка железом генетического происхождения, вызванная снижением концентрации железо-регуляторного гормона гепсидина или уменьшением связывания гепсидина с ферропортином. Наиболее распространенная форма наследственного гемохроматоза обусловлена гомозиготными мутациями (в частности, мутацией C282Y) в гене *HFE*, который кодирует наследственный белок гемохроматоза. Не связанные с геном *HFE* формы гемохроматоза, например из-за мутаций в гене *HAMP*, гемоувелина или TFR2, встречаются значительно реже.

Мутации в кодирующем ферропортин гене *SLC40A1* (известном как *FPN1*) предотвращают связывание гепсидина с ферропортином и также способны вызывать гемохроматоз. Избыток железа и при связанных, и при не связанных с геном *HFE* формах наследственного гемохроматоза приводит к повышению его концентрации в плазме и паренхиматозных клетках, в частности гепатоцитах [9].

Если нормальное содержание железа в печени колеблется от 300 мг до 1 г, то у пациентов с наследственным гемохроматозом оно может достигать 25–30 г, что повышает риск развития фиброза печени (ФП) [10]. Вероятность формирования цирроза печени (ЦП) значительно возрастает при исходном уровне сывороточного ферритина более 1000 нг/мл [11]. Среди многочисленных факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ФП при наследственном гемохроматозе, наиболее существенное значение имеют возраст, СД, алкоголь и количество удаленного путем лечебной флеботомии железа (г) [12].

Наследственные факторы

Влияние наследственных факторов на риск развития ЦП у гомозигот C282Y изучено в исследовании S. Vuch и соавт. [13], которые оценили связанные с ним генотипические и аллельные ассоциации с поправкой на возраст и пол у 1319 пациентов с наследственным гемохроматозом из шести европейских стран. После метаанализа скорректированных сводных данных вариантов генов *PCSK7*, *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*

и *HSD17B13* статистически значимые ассоциации наблюдались с *PCSK7* rs236918 (ОШ = 1,52, 95%-ный ДИ: 1,06–2,19; $p = 0,022$; $I^2 = 0\%$); *PNPLA3* rs738409 (ОШ = 1,60, 95%-ный ДИ: 1,22–2,11; $p = 7,37 \times 10^{-4}$; $I^2 = 45,5\%$) и *TM6SF2* rs58542926 (ОШ = 1,94, 95%-ный ДИ: 1,28–2,95; $p = 1,86 \times 10^{-3}$; $I^2 = 0\%$).

Полиморфизм генов цитокинов

В исследовании, включающем 149 больных наследственным гемохроматозом с гомозиготной мутацией C282Y в гене *HFE* (из них 111 мужчин, средний возраст: $51,0 \pm 12,9$ года), после биопсии печени была изучена роль функционального генетического полиморфизма TGF- β 1 (кодон 10 Leu/Pro, кодон 25 Arg/Pro), ФНО- α (–308 G/A, –238 G/A) и ангиотензиногена (–6 G/A) в формировании ЦП. TGF- β 1 кодон 25 генотипов Arg/Pro и Pro/Pro чаще встречался у пациентов с ЦП, чем без него (23,6% против 7,4%, $p = 0,005$). В то же время отличий в распределении генотипов TGF- β 1 кодона 10, ФНО- α и ангиотензиногена не было.

Логистический регрессионный анализ определил мужской пол, возраст, уровень сывороточного ферритина и кодон TGF- β 1 25 Arg/Pro и Pro/Pro в качестве независимых предикторов ЦП. Скорректированное ОШ для кодона TGF- β 1 25 Arg/Pro и Pro/Pro составляло 2,8 (95%-ный ДИ: 1,4–5,7; $p = 0,004$) [14].

Окислительный стресс

Несколько участвующих в деградации ROS и ксенобиотиков ферментов, в частности глутатион-S-трансфераза P1 (*GSTP1*) и марганцевая супероксиддисмутаза (*MnSOD*), показали функциональный генетический полиморфизм (соответственно кодон 105 Ile $\rightarrow$ Val и кодон 16 белка-предшественника Ala $\rightarrow$ Val), который влияет на их антиоксидантную способность, что может модулировать прогрессирование ФП до ЦП.

В исследовании 172 больных наследственным гемохроматозом с гомозиготной мутацией C282Y в гене *HFE* выявлена большая распространенность *GSTP1* генотипа Val/Val у имеющих ЦП (14,8% против 2,1%, $p = 0,009$). Логистический регрессионный анализ идентифицировал *GSTP1* генотип Val/Val, уровень сывороточного ферритина, мужской пол и возраст в качестве независимых предикторов ЦП. Скорректированное ОШ для *GSTP1* генотипа Val/Val составляло 3,85 (95%-ный ДИ: 1,18–12,62; $p = 0,03$) [15].

Миелопероксидаза представляет собой присутствующий в нейтрофилах и моноцитах фермент, ответственный за катализирующие реакции с образованием хлорноватистой кислоты, оказывающей повреждающее действие на клетки. С.Н. Osterreicher и соавт. [16] обнаружили, что среди пациентов с наследственным гемохроматозом с гомозиготной мутацией C282Y в гене *HFE* миелопероксидаза генотипа GG чаще встречается у имеющих ЦП (78,7% против 55,7%, $p = 0,003$). Логистический регрессионный анализ определил миелопероксидазу генотипа GG, уровень сывороточного ферритина, возраст и мужской пол в качестве независимых предикторов ЦП.

Активация клеток-предшественников

Из-за чрезмерного отложения железа в гепатоцитах, препятствующего их способности к репликации, у больных наследственным гемохроматозом с гомозиготной мутацией C282Y в гене *HFE* активация клеток-предшественников происходит на ранней стадии заболевания. Установлена положительная корреляция старения гепатоцитов с концентрацией железа в печени, уровнем сывороточного ферритина

и окислительным стрессом. При многомерном анализе перегрузка железом, задержка репликации гепатоцитов и портальное воспаление оставались независимыми и достоверно связанными с активацией клеток-предшественников. После коррективки на кофакторы прогрессированию ФП наиболее значимо способствовали активация клеток-предшественников (ОШ = 10,86, $p < 0,0001$) и наличие портального воспаления (ОШ = 4,31, $p = 0,028$) [17].

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ГЕМОХРОМАТОЗОМ

Американской коллегией гастроэнтерологов предложен алгоритм ведения пациентов с наследственным гемохроматозом. В соответствии с ним первоначальный скрининговый тест должен включать определение насыщения сывороточного трансферрина железом и уровень сывороточного ферритина. При насыщении сывороточного трансферрина железом менее 45% и нормальном уровне сывороточного ферритина дальнейшая оценка не требуется. Если насыщение сывороточного трансферрина железом составляет более 45%, а уровень сывороточного ферритина повышен, следует установить генотип *HFE*.

Всем гомозиготным по C282Y пациентам показана лечебная флеботомия. Не допуская снижения уровня гемоглобина менее 11 г/дл, вначале еженедельно удаляют 500 мл крови, а в дальнейшем при необходимости объем может быть увеличен до 1000 мл. В то же время у больных, которые подобный режим не переносят, возможно как уменьшение объема кровопускания, так и увеличение интервалов между сеансами. Сывороточный ферритин следует контролировать ежемесячно до достижения его целевого уровня 50–100 нг/мл.

Гомозиготным по C282Y больным при уровне сывороточного ферритина более 1000 нг/мл и повышенном содержании печеночных ферментов для определения стадии ФП и исключения конкурирующих заболеваний печени рекомендуется биопсия печени. Больные ЦП должны пройти скрининг на гепатоцеллюлярную карциному.

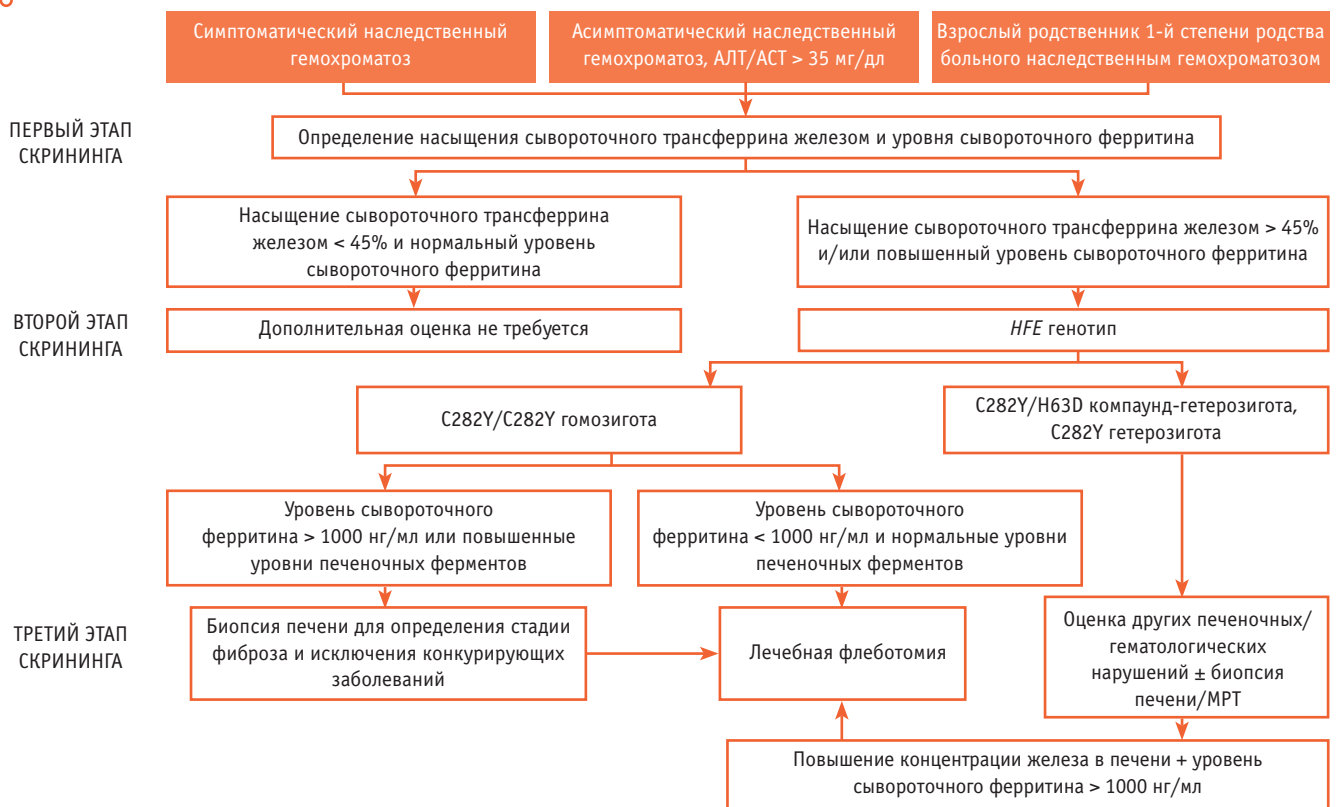
У пациентов, не являющихся гомозиготами по C282Y, необходимо провести оценку других причин повышенного печеночного индекса железа, включая нарушения со стороны печени и гематологические расстройства. Если их установить не удалось, концентрацию железа в печени следует определить с помощью биопсии печени или МРТ. Имеющим повышенную концентрацию железа в печени и сывороточный уровень ферритина более 1000 нг/мл показана лечебная флеботомия [18] (рис. 1).

ПОТЕНЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ВТОРИЧНОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ НА ПЕЧЕНОЧНЫЙ ФИБРОГЕНЕЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

При хронических заболеваниях печени перегрузка железом начинается в гепатоцитах, расположенных в зоне 1 ацинуса Раппопорта, и прогрессирует в направлении зон 2 и 3. Последующая перегрузка железом клеток Купфера считается триггером ФП [19]. Оба типа клеток совместно продуцируют большое количество пролиферативных, провоспалительных и профиброгенных медиаторов, что приводит к ранней активации ЗКП. Это обычно происходит в местах, удаленных от областей с большой перегрузкой железом, вызывает инфильтрацию тканей циркулирующими иммунными клетками, тем самым поддерживает воспалительное состояние и способствует появлению ФП [20].

Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с наследственным гемохроматозом [18]

Fig. 1. Algorithm of management of patients with hereditary hemochromatosis [18]



Хроническая инфекция гепатитов В и С

Повышенное содержание железа в печени при хронической инфекции гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) может быть следствием нарушений регуляции его гомеостаза и нормальных защитных процессов организма, которые включают секвестрацию железа клетками печени с целью ограничения доступа к патогенам для подавления их пролиферации. Это может объяснить различия в концентрации железа в печени на разных стадиях патологического процесса: низкую в начале заболевания с постепенным увеличением через 2 недели, что положительно коррелирует с числом активированных ЗКП и может играть решающую роль в прогрессировании ФП [21].

Хотя перегрузка железом при хронической HBV и HCV инфекции объясняется снижением уровня гепсидина из-за вызванного вирусом окислительного стресса, в некоторых публикациях причинно-следственная связь между этими патофизиологическими процессами не выявлена [22]. Действительно, в исследовании Y.H. Gao и соавт. [23] у пациентов с хронической HBV инфекцией уровень сывороточного гепсидина был ниже, а уровень сывороточного ферритина выше, чем у здоровых лиц. При этом содержание сывороточного железа и трансферрина, так же как общая железосвязывающая способность, оказались сниженными, а уровень гепсидина — повышенным у пациентов с ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой по сравнению с таковыми у больных хроническим гепатитом В.

Корреляционный анализ показал отрицательную взаимосвязь показателей гепсидина с вирусной нагрузкой — концентрацией ДНК HBV ($p < 0,01$). Уровни сывороточного ферритина и трансферрина увеличивались пропорционально степени тяжести ЦП и ухудшению показателей шкалы Чайлд — Пью ($p < 0,05$). По мере прогрессирования ФП имела место возрастающая тенденция отложения в пече-

ни железа, которая стала очевидной на поздних стадиях ФП и при ЦП (METAVIR F3-4).

Как правило, у 30–40% больных хроническим гепатитом С наблюдаются высокие уровни сывороточного железа и увеличение насыщения трансферрина и ферритина [24]. Так, в исследовании Y. Shan и соавт. [25] средние уровни сывороточного железа и ферритина были значительно выше у пациентов с хронической HCV инфекцией (229 ± 17 мг/дл и 100 ± 3 нг/мл соответственно), чем у здоровых субъектов ($101 \pm 2,1$ мг/дл и $83 \pm 0,3$ нг/мл соответственно). При этом показатели ферритина прямо и значимо коррелировали с сывороточными уровнями АЛТ, АСТ и γ -глутамилтрансферазы ($r = 0,25$; $r = 0,24$; $r = 0,28$ соответственно; $p < 0,0001$), но были обратно пропорциональны количеству тромбоцитов ($r = -0,12$; $p < 0,0001$).

В исследовании типа «случай — контроль» у пациентов с хронической HCV инфекцией экспрессия мРНК гепсидина и отложение железа в гепатоцитах оказались ниже, чем у имеющих HBV инфекцию [26]. У последних также наблюдалась повышенная концентрация железа в печени, что усугубляло тяжесть заболевания [27]. Кроме того, поддерживать HBV инфекцию, способствовать воспалению и тем самым содействовать прогрессированию ФП может усиленная железом экспрессия мРНК HBV в клетках HepG2 [28].

Некоторые литературные данные свидетельствуют о негативном влиянии повышенного содержания железа в печени на результаты противовирусной терапии хронического гепатита С [29]. В то же время адъювантная лечебная флеботомия сама по себе может улучшить биохимические и гистологические показатели, увеличить эффективность устойчивого вирусологического ответа у получавших интерферон и рибавирин пациентов [30].

Однако существуют исследования, которые не выявили зависимости между концентрацией железа в печени и реакцией

на противовирусную терапию. Кроме того, связанная с повторными лечебными флеботомиями железодефицитная анемия может служить усугубляющим фактором ее неудачного исхода из-за вынужденного снижения дозы рибавирина [31].

Алкогольная болезнь печени

Примерно 50% страдающих алкогольной болезнью печени (АБП) пациентов имеют вторичную перегрузку железом. Хроническое употребление алкоголя в умеренных или избыточных количествах связано с повышением уровня сывороточного ферритина, насыщением трансферрина железом и может привести к накоплению запасов железа в печени [32]. Процесс усугубляется увеличением его всасывания из кишечника.

Кумулятивное воздействие на клетки печени этанола и железа, вызывающих окислительный стресс и перекисное окисление липидов, ухудшает течение заболевания и способствует прогрессированию ФП [33]. При этом повышенный уровень сывороточного трансферрина у злоупотребляющих алкоголем субъектов сопровождается реальной угрозой развития ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы [34].

Системная перегрузка железом при АБП объясняется опосредованным подавлением этанолом продукции гепсидина [35], повышенной активностью рецептора TFR1 гепатоцитов [36] и сопутствующим увеличением экспрессии дуоденального белка-транспортера двухвалентных металлов 1 и ферропортина [37]. Кроме того, алкоголь активирует TGF- β 1 и фосфорилирует SMAD2. Такая повышенная доступность SMAD2/3 снижает индуцированную TGF- β 1 регуляцию гепсидина. Он также ингибирует активацию рецепторов BMP и SMAD1/5 и ослабляет связывание SMAD4 с промотором гепсидина [38]. В совокупности это уменьшает экспрессию гепсидина и нарушает метаболизм железа в печени.

Критической характеристикой АБП считается накопление железа в макрофагах печени. Хроническое употребление алкоголя усиливает экспрессию рецептора трансферрина 1 и гена *HFE*, поглощение железа и внутриклеточный лабильный ответ железа на активацию NF- κ B в клетках Купфера, что приводит к значительной продукции ФНО- α . Повышенное усвоение железа способствует его перегрузке в клетках Купфера, а внутриклеточный лабильный ответ железа является приобретаемой дифференцированными макрофагами функцией и механизмом праймирования при АБП [39].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Повышение концентрации железа в печени встречается примерно у трети взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ассоциируется с риском развития и прогрессирования ФП. Это связано с тем, что вместе с избытком липидов перегрузка железом катализирует патологические процессы, сопровождающиеся окислительным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикула, активацией макрофагов и ЗКП, снижением экспорта липопротеинов очень низкой плотности и увеличением синтеза холестерина [40]. Кроме того, поскольку жировая ткань является преобладающим источником поступления в печень свободных жирных кислот, усиленный железом липолиз представляется очень важным патогенетическим механизмом НАЖБП [41]. Связанные с перегрузкой железом потенциальные механизмы патогенеза НАЖБП показаны на рисунке 2.

У пациентов с НАЖБП наблюдается высокое содержание сывороточного гепсидина, гепсидина белой жировой ткани и белка-транспортера двухвалентных металлов 1. Кроме

того, у мышей, получающих питание с высоким содержанием жиров, выявлена повышенная активность рецептора TFR1 гепатоцитов [42].

Хотя гиперферритинемия при НАЖБП не эквивалентна концентрации железа в печени, она может являться маркером серьезных гистологических нарушений. Так, в исследовании K.V. Kowdley и соавт. [43], включающем 628 пациентов с НАЖБП, уровни сывороточного ферритина, превышающие верхний предел нормы в 1,5 раза, независимо коррелировали с прогрессирующим ФП и показателями шкалы NAFLD activity score. Тем не менее другие авторы показали, что уровень сывороточного ферритина не столько отражает процессы некровоспаления, сколько служит сильным предиктором стеатоза печени [44]. Возможно, процессы, способствующие повышению его уровня, вносят вклад в патогенез НАЖБП на очень ранней стадии заболевания и могут быть связаны с инсулинорезистентностью [45].

В настоящее время жировая ткань рассматривается в качестве места, в котором железо может играть главную патогенную роль при НАЖБП [46]. Доказательства этому в основном были получены косвенно из связи между содержащимся в адипоцитах железом и инсулинорезистентностью. В исследовании J.S. Gabrielsen и соавт. [47] установлена обратная корреляция нормального уровня сывороточного ферритина с концентрацией адипонектина независимо от выраженности воспаления. Уровень сывороточного ферритина повышался, а адипонектина — падал у больных СД 2 типа и ожирением.

В экспериментах на мышах, получавших рацион с высоким содержанием железа, и в обработанных железом культивированных адипоцитах наблюдалась опосредованная репрессией FOXO1 редукция мРНК адипонектина. Кроме того, утрата ферропортином активности приводила к перегрузке железом адипоцитов, уменьшению экспрессии адипонектина и снижению инсулинорезистентности. Наоборот, обусловленная гемохроматозом перегрузка железом и увеличение активности ферропортина в адипоцитах сопровождалась редукцией концентрации в них железа, повышением экспрессии адипонектина, улучшением толерантности к глюкозе и уменьшением инсулинорезистентности.

Отмечалось, что у перенесших бариатрическую операцию пациентов с ожирением два маркера перегрузки железом адипоцитов, а именно повышенная экспрессия мРНК гена

Рис. 2. Потенциальные механизмы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени, связанные с перегрузкой железом

Fig. 2. Potential mechanisms of pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease associated with iron overload



16. Osterreicher C.H., Datz C., Stickel F. et al. Association of myeloperoxidase promotor polymorphism with cirrhosis in patients with hereditary hemochromatosis. *J. Hepatol.* 2005; 42(6): 914–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.01.023
17. Wood M.J., Gadd V.L., Powell L.W. et al. Ductular reaction in hereditary hemochromatosis: the link between hepatocyte senescence and fibrosis progression. *Hepatology.* 2014; 59(3): 848–57. DOI: 10.1002/hep.26706
18. Kowdley K.V., Brown K.E., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: hereditary hemochromatosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114(8): 1202–18. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000315
19. Philippe M.A., Ruddell R.G., Ramm G.A. Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(35): 4746–54. DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4746
20. Kisseleva T., Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18(3): 151–66. DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7
21. Rigamonti C., Andorno S., Maduli E. et al. Iron, hepatic stellate cells and fibrosis in chronic hepatitis C. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32(suppl.1): 28–35. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.0320s1028.x
22. Sikorska K. The iron homeostasis network and hepatitis C virus — a new challenge in the era of directly acting antivirals. *Virulence.* 2016; 7(6): 620–2. DOI: 10.1080/21505594.2016.1191739
23. Gao Y.H., Wang J.Y., Liu P.Y. et al. Iron metabolism disorders in patients with hepatitis B-related liver diseases. *World J. Clin. Cases.* 2018; 6(13): 600–10. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i13.600
24. Georgopoulou U., Dimitriadis A., Foka P. et al. Hcpidin and the iron enigma in HCV infection. *Virulence.* 2014; 5(4): 465–76. DOI: 10.4161/viru.28508
25. Shan Y., Lambrecht R.W., Bonkovsky H.L. Association of hepatitis C virus infection with serum iron status: analysis of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40(6): 834–41. DOI: 10.1086/428062
26. Sikorska K., Romanowski T., Stalke P. et al. Association of hepcidin mRNA expression with hepatocyte iron accumulation and effects of antiviral therapy in chronic hepatitis C infection. *Hepat. Mon.* 2014; 14(11): e21184. DOI: 10.5812/hepatmon.21184
27. Sebastiani G., Tempesta D., Alberti A. Hepatic iron overload is common in chronic hepatitis B and is more severe in patients coinfecting with hepatitis D virus. *J. Viral. Hepat.* 2012; 19(2): e170–6. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01508.x
28. Park S.O., Kumar M., Gupta S. TGF- β and iron differently alter HBV replication in human hepatocytes through TGF- β /BMP signaling and cellular microRNA expression. *PLoS One.* 2012; 7(6): e39276. DOI: 10.1371/journal.pone.0039276
29. Fujita N., Sugimoto R., Urawa N. et al. Hepatic iron accumulation is associated with disease progression and resistance to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22(11): 1886–93. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04759.x
30. Mummadi R., Kasturi K., Sood G. Iron depletion and response to interferon in chronic hepatitis C: a meta-analysis [abstract]. *Hepatology.* 2007; 46: 365A.
31. Franchini M., Targher G., Capra F. et al. The effect of iron depletion on chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol. Int.* 2008; 2(3): 335–40. DOI: 10.1007/s12072-008-9076-z
32. Costa Matos L., Batista P., Monteiro N. et al. Iron stores assessment in alcoholic liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013; 48(6): 712–8. DOI: 10.3109/00365521.2013.781217
33. Milic S., Mikolasevic I., Orlic L. et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 2144–51. DOI: 10.12659/MSM.896494
34. Ioannou G.N., Weiss N.S., Kowdley K.V. Relationship between transferrin-iron saturation, alcohol consumption, and the incidence of cirrhosis and liver cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5(5): 624–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.01.008
35. Costa-Matos L., Batista P., Monteiro N. et al. Liver hepcidin mRNA expression is inappropriately low in alcoholic patients compared with healthy controls. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24(10): 1158–65. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328355cfd0
36. Suzuki Y., Saito H., Suzuki M. et al. Up-regulation of transferrin receptor expression in hepatocytes by habitual alcohol drinking is implicated in hepatic iron overload in alcoholic liver disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2002; 26(suppl.8): S26–31. DOI: 10.1097/01.ALC.0000026830.27338.23
37. Harrison-Findik D.D., Schafer D., Klein E. et al. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(32): 22974–82. DOI: 10.1074/jbc.M602098200
38. Gerjevic L.N., Liu N., Lu S. et al. Alcohol activates TGF- β but inhibits BMP receptor-mediated Smad signaling and Smad4 binding to hepcidin promoter in the liver. *Int. J. Hepatol.* 2012; 2012: 459278. DOI: 10.1155/2012/459278
39. Xiong S., She H., Zhang A.S. et al. Hepatic macrophage iron aggravates experimental alcoholic steatohepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008; 295(3): 512–21. DOI: 10.1152/ajpgi.90327.2008
40. Kowdley K.V. Iron overload in patients with chronic liver disease. *Gastroenterol. Hepatol. (N Y).* 2016; 12(11): 695–8.
41. Chirumbolo S., Rossi A.P., Rizzatti V. et al. Iron primes 3T3-L1 adipocytes to a TLR4-mediated inflammatory response. *Nutrition.* 2015; 31(10): 1266–74. DOI: 10.1016/j.nut.2015.04.007
42. Datz C., Müller E., Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017; 42(2): 173–83. DOI: 10.23736/S0391-1977.16.02565-7
43. Kowdley K.V., Belt P., Wilson L.A. et al.; NASH Clinical Research Network. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012; 55(1): 77–85. DOI: 10.1002/hep.24706
44. Britton L.J., Subramaniam V.N., Crawford D.H. Iron and non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(36): 8112–22. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8112
45. Kim C.W., Chang Y., Sung E. et al. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism.* 2012; 61(8): 1182–8. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.01.007
46. Dongiovanni P., Fracanzani A.L., Fargion S. et al. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J. Hepatol.* 2011; 55(4): 920–32. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.008
47. Gabrielsen J.S., Gao Y., Simcox J.A. et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(10): 3529–40. DOI: 10.1172/JCI44421
48. Pihan-Le Bars F., Bonnet F., Loréal O. et al. Indicators of iron status are correlated with adiponectin expression in adipose tissue of patients with morbid obesity. *Diabetes Metab.* 2016; 42(2): 105–11. DOI: 10.1016/j.diabet.2015.10.007
49. Fernández-Real J.M., Peñarroja G., Castro A. et al. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and beta-cell function. *Diabetes.* 2002; 51(4): 1000–4. DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1000
50. Houshyar K.S., Lüdtk R., Dobos G.J. et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial. *BMC Med.* 2012; 10: 54. DOI: 10.1186/1741-7015-10-54
51. Adams L.A., Crawford D.H., Stuart K. et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: a prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2015; 61(5): 1555–64. DOI: 10.1002/hep.27662
52. Nelson J.E., Wilson L., Brunt E.M. et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2011; 53(2): 448–57. DOI: 10.1002/hep.24038
53. Eder S.K., Feldman A., Strebinger G. et al. Mesenchymal iron deposition is associated with adverse long-term outcome in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020; 40(8): 1872–82. DOI: 10.1111/liv.14503

Поступила / Received: 25.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 28.01.2022