



დაბერება და ღვიძლის არაალკოჰოლური სტეატოზი

ნუცა ხუსკვიამძე¹; ნინო დილსიჭი²; მარგალიტა გოგოლაძე²

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი

² თსსუ-ის ზოგადი ქირურგიის დეპარტამენტი

რეზიუმე

არაალკოჰოლური ჰეპატოსტეატოზი, იგივე NAFLD, მედიცინაში დღესაც აქტუალურ და მნიშვნელოვან გამოწვევას წარმოადგენს. სტატისტიკური მონაცემებით არაალკოჰოლური ჰეპატოსტეატოზით დაავადებულთა რიცხვი მსოფლიო ზრდასრული მოსახლეობის 24 %-ს წარმოადგენს (ჯამში ერთი მილიარდი ადამიანი). ის მოიცავს გაცხიმოვნებული ღვიძლის დაავადების ფართო სპექტრს, დაწყებული მარტივი სტეატოზიდან, დამთავრებული არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით. დადგენილია, რომ NAFLD წარმოადგენს მულტისისტემურ დაავადებას, რომელსაც აქვს ზეგავლენა მრავალ ექსტრაჰეპატურ ორგანოსა და რეგულატორულ გზებზე. ჩვენს მიერ წარმოდგენილი თემა, მიზნად ისახავს ასაკის მატებასთან ერთად განვითარებული ფიზიოლოგიური ცვლილებების და მათთან ასოცირებული რისკ-ფაქტორების გათვალისწინებით NAFLD-ის მიმოხილვას ასაკოვან პაციენტებში.

დაბერება თავისთავად დაკავშირებულია ფიზიოლოგიურ ცვლილებებთან, როგორცაა დაქვეითებული მეტაბოლიზმი, ჰიპერტენზია, ჰიპერლიპიდემია, სიმსუქნე და მიდრეკილება ინსულინ-რეზისტენტობისადმი. ეს ფაქტორები დიდ როლს თამაშობს NAFLD-ს შემთხვევების ზრდაში. არსებობს მრავალი თეორია, რომელიც აკავშირებს დაბერებულ ღვიძლს NAFLD-სთან, თუმცა, უფრო მეტ ყურადღებას იპყრობს: ტელომერების დამოკლება, მიტოქონდრიული დისფუნქცია, უჯრედული დაბერება და ეპიგენეტიკური ცვლილებები. მეტიც, უახლესი კვლევებით დგინდება კავშირი ღვიძლის ფუნქციის ცვლილებასა და ნაწლავის ნორმალური მიკრობიოტას დარღვევებს შორის. ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებებისა და არაალკოჰოლური სტეატოზის ურთიერთკავშირის მექანიზმების დადგენა ქმნის იმ საფუძველს, რაც დაგვეხმარება მიზანმიმართული პრევენციული ღონისძიებებისა და ადრეული ინტერვენციის ხერხების ოპტიმალური შერჩევისა და დაგეგმვისთვის.

კლინიკურად, არაალკოჰოლური სტეატოზის მქონე ადამიანები ხშირად ასიმპტომატურები არიან და მათი დიაგნოსტიკა ხდება დაავადების განვითარების გვიან ეტაპზე, როდესაც უკვე ჩამოყალიბებულია ფიბროზი ან თავს იჩენს ისეთი გართულებები,

როგორებიცაა პორტული ჰიპერტენზია და ჰეპატოცელულური კარცინომა. არაალკოჰოლური სტეატოზის დიაგნოსტიკა მოიაზრებს ღვიძლის გაცხიმოვნების სხვა მიზეზების გამორიცხვას, რაც ემყარება რადიოლოგიურ და ჰისტოლოგიურ მასალებს. ზოგადი სკრინინგი რეკომენდებულია ADA-ს მიერ მაღალი რისკის ქვეშ მყოფი ინდივიდებისთვის. ამასთანავე, რადიოლოგიური და ბიოფსიური მასალები, მათი დადებითი მხარეების და მიუხედავად, ასოცირებულია რიგ გამოწვევებთან, რომლებიც საჭიროებს დამატებით აკადემიურ აღმოჩენებსა და სამეცნიერო კვლევებს. NAFLD-ს მართვა მრავალმხრივია. მართვის ძირითად ნაწილს ცხოვრების სტილის გაუმჯობესება წარმოადგენს. ფარმაკოთერაპია ამ ეტაპზე არ არის სრულყოფილი.

დასკვნა: დაბერება არის ბუნებრივი პროცესი, რომელიც საჭიროებს სამედიცინო მომსახურების და მკურნალობის მეთოდების დახვეწას და ადაპტაციას. აღსანიშნავია, რომ არაალკოჰოლური ჰეპატოსტეატოზის შემთხვევების რაოდენობრივი ზრდა, თანმხლები გართულებები და სიკვდილიანობის მაღალი რისკი კიდევ უფრო ზრდის ასაკოვან მოსახლეობაში აღნიშნული პრობლემის მნიშვნელობას.

საკვანძო სიტყვები: არაალკოჰოლური ჰეპატოსტეატოზი, დაბერება, მეტაბოლიზმი, ჰიპერლიპიდემია, ტელომერები, ეპიგენეტიკა, მიტოქონდრიული დისფუნქცია, მიკრობიოტა.

შესავალი

ღვიძლის არაალკოჰოლური სტეატოზი, იგივე NAFLD, წარმოადგენს მდგომარეობას, როდესაც ღვიძლში დიდი რაოდენობით აკუმულირდება ტრიგლიცერიდები. მისი გავრცელება მოსახლეობაში საკმაოდ მაღალია - 24% ზრდასრული მოსახლეობის. მისი პრევალენტობა პიკს აღწევს 40-50 წლის ასაკისთვის მამაკაცებში და 60-69 წლის ასაკისთვის ქალებში. NAFLD მოიცავს ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადებების ფართო სპექტრს, დაწყებული მარტივი სტეატოზით, დამთავრებული სტეატოჰეპატიტით თანდართული ფიბროზით ან მის გარეშე. არსებობს იმის მტკიცებულებაც, რომ NAFLD წარმოადგენს მულტისისტემურ დაავადებას, აქვს რა ზეგავლენა ექსტრაჰეპატურ ორგანოებსა და რეგულატორულ გზებზე: სიმსივნეების, კარდიოვასკულური დაავადებების, ჰიპერტენზიის, დიაბეტის, ქრონიკული ობსტრუქციული ფილტვის დაავადებების, ცერებროვასკულური დაავადებების, სმენის დაკარგვის, დემენციის, ართრიტის და ა.შ. კლინიკურად NAFLD პაციენტები ასიმპტომურები არიან და მათი დიაგნოზი დაავადების განვითარების გვიან ეტაპებზე ხდება, როდესაც უკვე გამოხატულია ფიბროზი ან თავს იჩენს ისეთი გართულებები, როგორებიცაა პორტული ჰიპერტენზია ან ჰეპატოცელულური კარცინომა. ყველა აღნიშნული გართულება შეიძლება ავხსნათ დაბერების მარკერებით, რომლებიც მოიცავს უჯრედულ დონეზე პროცესების დისრეგულაციასა და მათი ეფექტურობის დაქვეითებას. დაავადების გამოსავალი მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული მის ადრეულ აღმოჩენასა და სწორ, ეფექტურ მართვაზე.

[1]

პათოგენეზი

NAFLD-ს პათოფიზიოლოგიაში დიდ როლს თამაშობს ტელომერების დამოკლება და პროტეოსტაზი.

ღვიძლს აქვს თვითრეგენერაციის შეუდარებელი შესაძლებლობები. ჯანმრთელ ღვიძლში რეგენერაცია და რეპარაცია მიტოგენური ზრდის ფაქტორების და ციტოკინების საშუალებით წარმართება. თუმცა, დაბერებასთან დაკავშირებული ცვლილებები ამცირებს მის რეგენერაციულ შესაძლებლობებს. ხანდაზმული პაციენტების ღვიძლის ქსოვილიდან გამოყოფილ უჯრედებს ახასიათებთ დამოკლებული ტელომერები, რასაც მოჰყვება უჯრედული ზრდის შეუქცევადი შეფერხება და დაქვეითებული პროლიფერაცია. აღსანიშნავია, რომ ირღვევა აუტოფაგიის პროცესებიც, რის გამოც იზრდება ცილების მისფოლდინგის შემთხვევები და ცილოვანი აგრეგატები უჯრედებში; ვერ ხდება ორგანოების (მაგ.: მიტოქონდრიის) დაშლა ჰომეოსტაზური და/ან პათოლოგიური პროცესების დროს და ვერ ხერხდება ლიპიდური მარაგის მობილიზება. ცილოვანი აგრეგატები ხელს უწყობენ ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების წარმოქმნას, რაც თავისთავად აუარესებს აუტოფაგიის მსვლელობას და უარყოფითი უკუკავშირის გზით კიდევ უფრო აფერხებს მას. მართალია, ეს მონაცემები უმეტესად მიღებულია ლაბორატორიულ ცხოველებზე დაკვირვებით, თუმცა საინტერესო საკვლევია სფეროა აუტოფაგიის მაინდუცირებელი მედიკამენტების გამოსაცდელად.

ზემოთ ხსენებული ტელომერების დამოკლება ოქსიდაციურ სტრესთან და დნმ-ის დაზიანებასთან ერთად იწვევს უჯრედული დაბერების ფორმას - სენესენსს, რომელიც ხასიათდება უჯრედული ციკლის შეუქცევადი შეფერხებით. NAFLD-ს მქონე პაციენტებში, სპეციფიკური გენეტიკური ფაქტორები დაკავშირებულია ფიბროზის განვითარებასთან. ამ ფაქტორებს მიეკუთვნება CDKN1A გენის პოლიმორფიზმი და p21-ის მაღალი ექსპრესიის დონე. ეს ფაქტორები განსაზღვრავენ ჰეპატოციტების სენესენსს და ღვიძლის დაავადებების არასასურველ გამოსავალს. საინტერესოა, რომ ამ ფენომენს შეიძლება ახასიათებდეს სპეციფიკურობა. კერძოდ, ბუნებრივი დაბერების პროცესი არ იწვევს უჯრედული ციკლის შეუქცევად შეწყვეტას ქოლანგიოციტებსა და ჰეპატოციტებში, ვინაიდან იქ არ მოკლდება ტელომერები. თუმცა, ტელომერები მოკლდება კუპფერისა და ვარსკვლავურ უჯრედებში. თავგებში ჩატარებული კვლევების თანახმად, დაბერებული უჯრედების მოცილება ან სენოლიტიკური პრეპარატების გამოყენება ღვიძლის სტეატოზს ამცირებს. ამასთანავე დადგინდა, რომ თავგები, რომელთაც გენეტიკური მიდრეკილება აქვთ უჯრედული სენესენსისადმი უფრო მეტ ცხიმს იგროვებენ ღვიძლში.

ზემოხსენებული CDKN1A გენის ექსპრესიის რეგულირება დიდ როლს თამაშობს ადამიანის ცხოვრების განვითარებასა და მისი ხარისხის შენარჩუნებაზე, ვინაიდან გავლენა აქვს უჯრედულ ფუნქციებზე. ეპიგენეტიკური მოდიფიკაცია აკავშირებს NAFLD-ს პათოგენეზს ცხოვრების სტილთან. თავგებში ნაჩვენებია, რომ მეთილ-დეფიციტურმა დიეტამ გამოიწვია დნმ-ის ფართო დემეთილირება, თანდართული დნმ მეთილტრანსფერაზა 1-ის (DNMT1) დაქვეითებული ექსპრესიით და დაქვეითებული ჰისტონების ტრიმეთილირებით. ზოგადად, DNMT1 პასუხისმგებელია მიტოქონდრიული დნმ-ის მეთილირებაზე და

მიტოქონდრიული გენების ექსპრესიის რეგულირებაზე. ადამიანებში, მიტოქონდრიული ND6 გენის მომატებული მეთილირება კორელირებს NAFLD-სთან. შეიძლება ვთქვათ, რომ არაალკოჰოლური სტეატოზის განვითარება ამ შემთხვევაში დაკავშირებულია DNMT1-ის მომატებულ აქტივობასთან.

აღსანიშნავია, რომ მიტოქონდრიული სუნთქვის დარღვევები შეინიშნება 50 წელს გადაცილებულ ინდივიდებში. ეს გულისხმობს სუნთქვითი ჯაჭვის დეფექტებს, უმეტესად, მეოთხე კომპლექსის. NAFLD-ის მქონე პაციენტებში სუნთქვითი ჯაჭვის ღვიძლისთვის სპეციფიკური რეაქციების კლება შეინიშნება, რაც მიტოქონდრიულ დისფუნქციაზე მიუთითებს. ამას თანდართული ოქსიდაციური სტრესი ხელს უწყობს დაავადების განვითარებას. [1]

NAFLD და ექსტრაჰეპატური დაავადებები

NAFLD-ს ხშირად თან სდევს სხვა დაავადებებიც, ისინი ერთმანეთზე ახდენენ გავლენას და უფრო მეტად ზრდიან ავადობის მიმდინარეობის სირთულეს. გარდა NAFLD-ს ღვიძლთან დაკავშირებული გართულებებისა, როგორებიცაა ჰეპატოცელულური კარცინომა ან ციროზი, NAFLD გავლენას ახდენს შარდგამომყოფ, კარდიოვასკულურ, ენდოკრინულ და საყრდენ-მამოძრავებელ სისტემებზეც. არ უნდა დაგვავიწყდეს, რომ ეს სისტემები თავისთავადაც განიცდიან ასაკის მატებასთან დაკავშირებულ ცვლილებებს და მნიშვნელოვანია გავითვალისწინოთ ამ “დაბერებული” ბიოლოგიური სისტემებისა და NAFLD-ს ურთიერთგავლენა.

ყურადღებას იქცევს ჰეპატოცელულური კარცინომის შემთხვევები ღვიძლის განხილული პრობლემების დროს. HCC-ს განვითარების ალბათობა ციროზის გარეშე ძალზედ მცირეა. შესაბამისად, HCC-ზე დაკვირვება/სკრინინგი/კონტროლი რეკომენდებულია პაციენტებში NAFLD-ით. ვინაიდან ხანდაზმულ ასაკში შეინიშნება NAFLD და მასთან დართული ციროზი, HCC-ც ხშირად გვევლინება ამ დაავადების თანმხლებად. მართალია, HCC-ზე დაკვირვების მნიშვნელობაზე დაობენ იმის გამო, რომ მაღალ ასაკში აღარ განიხილება ტრანსპლანტაცია ბევრი თანმხლები დაავადებისდა გამო, თუმცა კვლევებით დასტურდება, რომ კონტროლი სიკვდილიანობას აქვეითებს. [2]

საინტერესოა, რომ NAFLD-ს პრევალენტობა T2DM-ს მქონე პაციენტებში 50-60%-ია. NAFLD T2DM-ს რისკს ორჯერ ზრდის. რისკი იზრდება NAFLD-ს სიმწვავის ზრდასთან ერთადაც. ეს კორელაცია, სავარაუდოდ, ეფუძნება მეტაბოლური ფუნქციების დარღვევებსა და დისლიპიდემიას. მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტისა და NAFLD-ის ერთობლიობისას იზრდება სისხლძარღვოვანი გართულებების განვითარების რისკი. მათ შორისაა მიკროვასკულური დაზიანებები-თირკმლის ქრონიკული დაავადება, მაკროვასკულური დაავადებები. მიკროვასკულური დარღვევები იწვევს მიკროანგიოპათიებს-დაავადებას, რომელსაც საფუძვლად უდევს ქსოვილების ტროფიკის დარღვევა (დიაბეტური ტერფი), რამაც შეიძლება გამოიწვიოს განგრენა და ამპუტაცია. [1] [2]

NAFLD არის რისკ-ფაქტორი რიგი კარდიოვასკულური დაავადებებისა, როგორებიცაა CAD, მარცხენა პარკუჭოვანი დიასტოლური დისფუნქცია, ცხიმის აკუმულაცია ეპიკარდიუმში, მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია, აორტის სარქველის სკლეროზი, საძილე

არტერიის ათეროსკლეროზული ფოლაქები და ა.შ. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ გულის კორონარული დაავადება სიკვდილის წამყვანი მიზეზია NAFLD-ს მქონე პაციენტებში. NAFLD ასოცირებულია ქვეკლინიკურ ათეროსკლეროზთან, კაროტიდულ ათეროსკლეროზთან და ვენურ თრომბოემბოლიურ შემთხვევებთან. CAD-ის სიმწვავე მაღალია NAFLD-ს მქონე პაციენტებში. ენდოთელიალური დაზიანება რომელიც წამყვანია ათეროსკლეროზის განვითარებაში, უფრო მწვავედაა გამოხატული NAFLD-ში, ვინაიდან ანთება ცვლის სისხლძარღვთა ტონუსს და თრომბოციტების ფუნქციობას. ამასთანავე, NAFLD-ს დროს იცვლება ორგანიზმის ლიპიდური პროფილი, რაც კარდიოლოგიური დაავადებების განვითარებას ხელს უწყობს. [2] [3]

ადამიანის ორგანიზმი დაფარულია სხვადასხვა მიკროორგანიზმების კომპლექსური ეკოსისტემით. ამ მიკროორგანიზმების ერთობლიობა ცნობილია მიკრობიოტას სახელით. მიკრობიოტა მოქმედებს როგორც მეტაბოლურად აქტიური ორგანო და გარემოში სიგნალების გადაცემაში მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს. ზრდასრულობის განმავლობაში მიკრობიოტა სახეობრივ დონეზე შედარებით სტაბილურია, თუმცა ეს სტაბილურობა ირღვევა ასაკთან ერთად. ასაკის მატებასთან ერთად GALT-ი განილევა და თანდაყოლილი იმუნური თავდაცვის ეფექტურობა ქვეითდება. ეს ცვლილებები ხშირად პასუხისმგებელია ქრონიკულ ზოგად ანთებით სტატუსზე. ამასთანავე, ასაკოვნებში იკლებს უჯრედული იმუნური პასუხის მოქმედებაც. იმუნური კომპლექსების დარღვევა და მიკრობიოტას დისრეგულაცია გავლენას ახდენს ღვიძლისმიერ მეტაბოლიზმზეც, ვინაიდან ნაწლავის მიკრობიომის მიერ წარმოქმნილი მოლეკულები და მეტაბოლიტები კარის ვენის გავლით ხვდება ღვიძლში და იქ იწვევს მეტაბოლური პროცესების ნორმალური მიმდინარეობის დარღვევას, კერძოდ, ხელს უწყობს ანთებითი პროცესების განვითარებას.

ასაკის მატებასთან ერთად შეინიშნება ცვლილებები აუტონომიურ ნერვულ სისტემაში. ეს ცვლილებები შეიძლება შეფასდეს გულისცემის სიხშირის ვარიაბელურობის საშუალებით (HRV). ეს არის არაინვაზიურად გაზომვადი პარამეტრი, რომელიც აფასებს გულის აუტონომიურ ფუნქციას. გულის აუტონომიური დისრეგულაციის სიმპტომები არის ვაზოვასკულური სინკოპე, დაღლილობა ან ორთოსტატული ჰიპოტენზია. აუტონომიური ნერვული სისტემის ცვლილებები დაკავშირებულია მეტაბოლურ სინდრომთან, რომელიც, როგორც უკვე ვახსენეთ კორელირებს NAFLD-სთან.

ასაკის ზრდასთან ერთად იცვლება არამარტო ცხიმის რაოდენობა, არამედ მისი განაწილებაც (კანქვეშა და ვისცერულისკენ). ვისცერული ცხიმი დაკავშირებულია კარდიოვასკულურ რისკებთან, ინსულინ-რეზისტენტობასა და მეტაბოლურ სინდრომთან. ამასთან, ასაკთან დაკავშირებული შემცირებული ტევადობა კანქვეშა ცხიმოვანი უჯრედებისა და იმარაგოს ლიპიდები, შესაძლოა იწვევდეს ლიპოტოქსიურობას: ხანდაზმულებში იკლებს პრეადიპოციტების (ადიპოციტების პროგენიტორების) რაოდენობა. ეს კი იწვევს დისბალანსს ლიპოლიზსა და ლიპოგენეზს შორის, შედეგად გამოთავისუფლდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები, რაც მომავალში გამოიწვევს ლიპოტოქსიურობას. ეს ცვლილებები თავისთავად ბოლოვდება ოქსიდაციური სტრესითა და პროანთებითი ციტოკინების წარმოქმნით. NAFLD-ს მქონე ხანდაზმულ პაციენტებში ციტოკინების წარმოქმნას ხელს უწყობს ასაკ-დამოკიდებული ჰორმონალური ცვლილებებიც GH-ისა და IGF-1-ის მხრივ. ამის მიხედვით,

შეგვიძლია ვთქვათ, რომ აბდომინალური ცხიმის, და არა მხოლოდ BMI-ის დაქვეითება, ხანდაზმულებში გადარჩენის ალბათობას ზრდის.

NAFLD-ის დიაგნოზი და სკრინინგი

პირველ რიგში, საჭიროა ღვიძლის გაცხიმოვნების მეორეული მიზეზების ან ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარების გამორიცხვა რადიოლოგიურად ან ჰისტოლოგიურად. სისტემური სკრინინგი მთელი პოპულაციისთვის არ არის რეკომენდებული, თუმცა ადამიანები, რომლებიც დგანან ფიბროზის გაზრდილი რისკის წინაშე - ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის მქონენი - უნდა გადაემოწმონ ღვიძლის ფუნქციაზე ADA-ს მიხედვით.

ღვიძლის ფერმენტებს მცირედი ღირებულება აქვთ NAFLD-ს პრედიქციისთვის. NAFLD-ს მქონე პაციენტების 80%-ში ფერმენტების დონე ნორმალურია, რაც შეიძლება ასიმპტომურობის მიზეზი იყოს, თუმცა ჰისტოლოგიური სურათი განსხვავებული იქნება.

NAFLD-ს დიაგნოსტიკაში გამოიყენება შეფასების სისტემები. NLSFS მიზნად ისახავს ღვიძლში არსებული ცხიმის რაოდენობის გაზომვას სხვადასხვა პარამეტრებისადმი ქულების მინიჭებით: მეტაბოლური სინდრომი, ინსულინის დონე უზმოზე, ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი, AST, AST/ALT ფარდობა. NLSFS-ს მგრძნობელობა არის 86%, სპეციფიკურობა 71%. ცხიმოვანი ღვიძლის ინდექსი - FLI - იყენებს ისეთ პარამეტრებს, როგორებიცაა BMI, წელის გარშემოწერილობა, გამა-გლუტამილტრანსფერაზა და ტრიგლიცერიდები. დღესდღეობით, არ არსებობს ისეთი ტესტი NAFLD/NASH დიაგნოსტიკისთვის, რომლებიც სპეციალურად ასაკოვან ხალხზე იქნება მორგებული. თუმცა, უახლესი მონაცემებით ფიბროზის შემეფასებელი სისტემები უფრო ზუსტ შედეგებს იძლევა.

ცხიმის შემცველობა და ღვიძლის დაჭიმულობა შეიძლება შეფასდეს ოთხი ტექნიკით: მაგნიტო რეზონანსული, კომპ. ტომოგრაფია, ულტრასონოგრაფია და ელასტოგრაფია. პირველი სამი აფასებს ღვიძლის სტეატოზს, ულტრასონოგრაფია იძლევა მხოლოდ ხარისხობრივ შეფასებას. სენსიტიურობა - 75-80%, სპეციფიკურობა - 85-100%. ელასტოგრაფია იძლევა სტეატოზის დიაგნოზის დასმის და ფიბროზის ხარისხის შეფასების საშუალებას. ელასტოგრაფიის სენსიტიურობა ფიბროზის ამოცნობისთვის 90%-ზე მაღალია.

ღვიძლის ბიოფსია არის ოქროს სტანდარტი ამ დაავადებისთვის. შემაკავებელი ფაქტორია ფასი და ნიმუშის აღებისას შეცდომის დაშვების მაღალი რისკი, ასევე გართულებების რისკიც. ამჟამინდელი გაიდლაინებით რეკომენდებულია ბიოფსია იმ პაციენტებისთვის, რომელთაც აქვთ სტეატოჰეპატიტის მაღალი რისკი ან შორს წასული ფიბროზი, რომელიც განისაზღვრა არაინვაზიური მეთოდებით (NFS/ FIB4), იმ მიზნით, რომ შეფასდეს სტადია ან შედეგი გამოყენებულ იქნას კლინიკურ კვლევაში. აღსანიშნავია, რომ ბიოფსიას თავი არ უნდა ავარიდოთ ხანდაზმული ასაკის გამო. [5]

NAFLD-ის მკურნალობა

ღვიძლის დაავადების მკურნალობა უნდა მოხდეს თანდართული ექსტრაჰეპატური/ სისტემური დაავადებების მკურნალობასთან ერთად. ამჟამად მნიშვნელობის მქონეა ორი

ძირითად გზა: ცხოვრების სტილის ცვლილება და ფარმაკოთერაპია. ამჟამინდელი გაიდლაინებით ფარმაკოთერაპიის ჩვენებაა ციროზისადმი მიდრეკილების მაღალი რისკი ან დეკომპენსაცია.

ცხოვრების სტილის მოდიფიკაციის მთავარი მიზნებია დიეტური შეზღუდვები, მეტი ფიზიკური აქტივობა და წონის დაკლება. წონის დაკლება ჰისტოლოგიურ სურათს აუმჯობესებს. დუნე ცხოვრების სტილი დაკავშირებულია NAFLD-ის განვითარებასთან. ცხოვრების სტილის ცვლილებები უნდა იყოს გრძელვადიანი, ამიტომ საჭიროა ინდივიდუალური მიდგომა. საჭიროა, რომ კვებითი შეზღუდვებიც არ იყოს ზედმეტად აგრესიული და გათვალისწინებული იყოს ასაკოვნებისთვის სპეციალური მოთხოვნები ნუტრიციის მხრივ.

ამჟამად არ არსებობს სპეციფიკური რეკომენდაცია რომელიმე მედიკამენტის გამოყენებისთვის ასაკოვან პაციენტებში. ბევრი მედიკამენტი ჯერ კიდევ კლინიკური კვლევის ფაზაშია და ასაკოვნების ჩართვა ამ კვლევაში შეიძლება სარგებლის მომტანი იყოს ამ წამლების უფრო მიზანმიმართული გამოყენების აღმოჩენისთვის.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists პეროქსისომის პროლიფერატორით - აქტივირებული რეცეპტორის აგონისტები :

თიაზოლიდინდიონები - როზიგლიტაზონი და პიოგლიტაზონი - შეიძლება გამოყენებული იყოს ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის დროს. ეს მედიკამენტები მოქმედებენ ცხიმოვანი ქსოვილის დისფუნქციაზე და ინსულინრეზისტენტობაზე რევერსულად. ამიტომ, შესაძლოა მათ დადებითი ეფექტი ჰქონდეთ NAFLD-ზეც. უახლესი პროსპექტული კვლევით პიოგლიტაზონმა შეამცირა ღვიძლის ფიბროზი და გაზარდა ინსულინის მიმართ მგრძობიარება როგორც ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის მქონე, ისე არ მქონე პაციენტებში. თუმცადა, ეს ბენეფიტები უფრო მკვეთრი იყო დიაბეტის მქონეებში. ასევე, კვლევის მონაწილეები მხოლოდ 70 წლამდე ასაკის იყვნენ. ასაკოვნებში ამ წამლების გამოყენების უკუჩვენება ისაა, რომ თიაზოლიდინდიონების მოხმარება ასოცირებულია გულის დაავადებების და ძვლების მოტეხილობის გაზრდილ რისკთან.

Farnesoid X Receptor Agonist – Obeticholic Acid ფარნეზოიდ X რეცეპტორის აგონისტი - ობეტიქოლის მჟავა

ობეტიქოლის მჟავა - OCA - ქენოდეოქსიქოლის მჟავის სინთეზური დერივატია, რომელსაც ფარნეზოიდ X რეცეპტორთან ასჯერ უფრო მაღალი აფინობა აქვს. OCA ხასიათდება ანტიქოლესტაზური და ჰეპატოპროტექტული აქტივობით. მას შეუძლია გაზარდოს ინსულინ-სენსიტიურობა, დაარეგულიროს ლიპიდური და გლუკოზის მეტაბოლიზმი, გამოავლინოს ანტიფიბროზული ეფექტი ღვიძლზე. ორი კლინიკური კვლევა -FLINT და REGENERATE, იკვლევდა OCA-ს გავლენას NAFLD-ზე. დაახლოებით 35%-ს დაუდგინდა ფიბროზის რეგრესია (პლაცებო - 19%). გვერდითი მოვლენები იყო პრურიტუსი და მომატებული LDL

ქოლესტეროლი. ამასთანავე, არცერთ კვლევაში არ იყო ასაკის შეზღუდვა, მაგრამ არცერთს არ გაუანალიზებია შედეგები ასაკის მიხედვით.

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი-1-ის რეცეპტორის აგონისტები

გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი-1-ის ანალოგები ალტერნატიული თერაპიული გზაა NAFLD-ის მკურნალობის კვლევის მხრივ. ამ ანალოგებს ძალუძთ გავლენა მოახდინონ წონაზე, გლუკოზის და ლიპიდურ ჰომეოსტაზზე, ანთეზაზე. ლირაგლიტიდი და სემაგლუტიდი ორი ანალოგია, რომლებმაც კლინიკური კვლევების მეორე ფაზაში აჩვენა შემდეგი შედეგი: NASH-ის გაუმჯობესება ფიბროზის გართულების გარეშე 40%, 36% და 59%-ში იმ პაციენტებისა, რომლებიც იღებდნენ კანქვემა სემაგლუტიდის 0.1, 0.2 ან 0.4 მგ/დღეში. (პლაცებოში - 17%). თუმცადა, ამ კვლევაში ასაკის ზედა ზღვარი 70 და 75 წელი იყო. [5]

დასკვნა

დაბერება ბუნებრივი პროცესია, რომელიც მოითხოვს სამედიცინო სერვისების და მკურნალობის ადაპტაციას. ვინაიდან NAFLD-ს პრევალენტობა იზრდება ასაკთან ერთად, მასთან დაკავშირებული გართულებები გვევლინება სიკვდილიანობის მნიშვნელოვან წყაროდ. თანმხლები დაავადებების და პოლიფარმაციის თემა ვერ იპყრობს საკმარის ყურადღებას ამჟამინდელ კლინიკურ გაიდლაინებში. მეტიც, ჯერ კიდევ არსებობს აზრთა სხვადასხვაობა იმასთან დაკავშირებით, უნდა იყოს თუ არა NAFLD-ს სკრინინგი ფართო მასებზე გათვლილი. სამწუხაროდ, დღესდღეობით ასაკოვანი მოსახლეობა არ არის ადეკვატურად წარმოდგენილი კლინიკურ კვლევებში და ამიტომაც გართულებულია სამედიცინო პროფესიონალებისთვის მკურნალობის ოპტიმალური გზების შერჩევა. მომავლისთვის საჭირო იქნება მეტი ეპიდემიოლოგიური და მექანიზმური კვლევების ჩატარება და მათში ხანდაზმული პოპულაციის აქტიურად ჩართვა, რათა შეირჩეს დიაგნოსტიკის და მკურნალობის უკეთესი გზები NAFLD-ის მქონე ხანდაზმულ პაციენტებში.

გამოყენებული ლიტერატურა

- 1) Alqahtani, S. A., & Schattenberg, J. M. (2021). NAFLD in the Elderly. *Clinical interventions in aging*, 16, 1633–1649.
- 2) Christopher D. et al., NAFLD: A multisystem disease Byrne, *Journal of Hepatology*, Volume 62, Issue 1, S47 - S64
- 3) Ghoneim S, Dhorepatil A, Shah AR, Ram G, Ahmad S, Kim C, Asaad I. Non-alcoholic steatohepatitis and the risk of myocardial infarction: A population-based national study. *World J Hepatol* 2020; 12(7): 378-388 [PMID: 32821336 DOI: 10.4254/wjh.v12.i7.378]
- 4) Li, Y., Adeniji, N. T., Fan, W., Kunimoto, K., & Török, N. J. (2022). Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis during Aging. *Aging and disease*, 13(4), 1239–1251.

Aging and Nonalcoholic fatty liver disease

Nutsa khuskivadze¹ ; Nino Dilsiz¹ ; Margalita Gogoladze²

¹TSMU, Faculty of medicine

²TSMU ; Department of General Surgery

Abstract

Non-alcoholic liver disease, also known as NAFLD, is a prevailing and significant challenge of today's medicine. As the statistics suggest, NAFLD affects 24% of the whole adult population (approximately 1 billion people worldwide). The disease sums the large specter of the liver diseases, from a simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis. It has been discovered, that NAFLD is a multisystemic disease, which has a great influence on many extrahepatic organs and regulatory pathways. Our review article aims to discuss different aspects of NAFLD related to aging.

Aging is intertwined with physiological changes, such as decreased metabolism, hypertension, hyperlipidemia, obesity and insulin-resistency. Those factors play significant roles in the growing number of NAFLD cases. There are many theories that connect aged liver with NAFLD, however, the attention is concentrated on shortened telomeres, mitochondrial dysfunction, cellular senescence and epigenetic changes. What's more, the recent researches suggest that there is a correlation between liver function changes and the disruptions in the normal enteric microbiome. Mechanisms that suggest the familiarity of the aging processes and NAFLD call for further exploration, as they will be beneficial to plan targeted prevention and early intervention in a much optimal manner.

Clinically, many patients of NAFLD are often asymptomatic and their diagnosis is due to already developed fibrosis or comorbidities, such as portal hypertension and hepatocellular carcinoma. The diagnosis entails exclusion of other possible causes of the liver damage with the help of radiological and histological tests. On that note, imaging procedures and biopsy brings forward many following challenges, despite their valued assets. This calls for further academic discoveries. NAFLD treatment and management is multifaceted, two of the main methods being lifestyle modifications and pharmacotherapy, the latter being rather incomplete.

Keywords: Non-alcoholic hepatosteatosis, aging, metabolism, hyperlipidemia, telomeres, epigenetics, mitochondrial dysfunction, microbiome.