

УДК 616.36-003.826:616.379-008.64

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Т. Н. Санина, Т. А. Чаляби, Д. А. Почепцов, В. О. Смирнова

У подавляющего большинства пациентов с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, дислипидемией можно обнаружить признаки неалкогольной жировой болезни печени. Знание особенностей течения болезни и факторов риска ее прогрессирования позволит врачу-интернисту грамотно и своевременно определить стратегию и тактику обследования и лечения пациента.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, атеросклероз, неалкогольный стеатогепатит.

MODERN POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS AND THERAPY OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

T. N. Sanina, T. A. Chaliabi, D. A. Pocheptsov, V. O. Smirnova

Most patients with metabolic syndrome, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia show signs of nonalcoholic fatty liver disease. Knowing the specifics of this disease course and risk factors of its progression one can define the approach to diagnostics and management of the patient in a correct and timely manner.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, atherosclerosis, nonalcoholic steatohepatitis.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время более 1 млн человек имеют избыточную массу тела. Среди них около 300 млн страдают ожирением [1]. Ожирение играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), инсулинорезистентность (ИР), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, эндокринные нарушения, камни в почках, опухоли, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, тромбоз и др. [27]. Совокупность нескольких из перечисленных заболеваний, возникающих одновременно, известна как метаболический синдром (МС). Впервые концепцию МС сформулировал М. Reaven в 1988 г.

До настоящего времени существовало 2 разных определения МС: первое было предложено ВОЗ (К. Alberti, P. Zimmet, 1998), второе было предложено US National Cholesterol Education Program — NCEP (Национальная образовательная программа по холестеролу) в 2001 г. Оба определения включают в понятие МС непереносимость глюкозы, ожирение, АГ и дислипидемию, однако несколько различаются по количественным значениям этих критериев.

В апреле 2005 г. Международная диабетическая организация (International Diabetes Federation), основываясь на ранее данных определениях, предложила новое определение МС, согласно которому основным критерием МС является абдоминальное ожирение как наиболее значимое при МС. Согласно новому определению для постановки диагноза МС необходимо наличие центрального ожирения и двух из следующих четырех дополнительных критериев: повышенный уровень триглицеридов, пониженное содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенное артериальное давление (АД) или повышенный уровень глюкозы натощак [или диагностированный ранее СД типа 2 (СД 2)]. Впервые для оценки центрального ожирения при МС было предложено рассматривать такие критерии, как пол и расовая принадлежность [3]. В настоящий момент не существует единой теории, объясняющей развитие МС и его осложнений. В качестве первичных причин развития МС предлагается рассматривать ИР, хроническое воспаление, накопление эктопического жира и дальнейшее насыщение жировой ткани.

Одной из теорий является первичная ИР и сопутствующая системная гиперинсулинемия. Гиперинсули-

немия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой — патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД 2, ишемической болезни сердца (ИБС) и других проявлений атеросклероза. Согласно другой теории первичной причиной МС может служить центральное ожирение. Согласно одной из теорий (портально-висцеральной теории) именно увеличение ожирения, особенно абдоминального (накопление жира в интраперитонеальном пространстве вокруг органов), ведет к повышению содержания свободных жирных кислот (СЖК) в крови портальной вены и печени и ингибированию действия инсулина [11]. В свою очередь, повышение содержания СЖК способствует снижению утилизации глюкозы, стимулирует продукцию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы в печени, что приводит к гипергликемии и липопротеинемии. Увеличение содержания СЖК, ИР и дисбаланс цитокинов — три основных механизма, которые ведут к дислипидемии (снижение ЛПВП, увеличение ЛПНП и триглицеридов), увеличению АД, эндотелиальной дисфункции, воспалительной реакции, вызванной дисбалансом цитокинов, непереносимости глюкозы и СД.

Известно, что инсулин регулирует скорость синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью. При повышении его концентрации происходит увеличение синтеза данных липопротеинов. Элиминация ЛПОНП регулируется ферментом липопротеинлипазой, активность которой также находится под контролем инсулина. При наличии ИР данный фермент, как и другие ткани, оказывается резистентным к влиянию инсулина. Поэтому элиминация ЛПОНП замедляется. Рост синтеза и замедление элиминации приводят к повышению концентрации ЛПОНП (триглицеридов) в плазме крови. Понижение активности липопротеинлипазы сопровождается понижением содержания ЛПВП, так как они образуются в организме в процессе гидролиза ЛПОНП. Более того, показано, что гиперинсулинемия непосредственно способствует катаболизму ЛПВП.

Таким образом, развитие ИР и гиперинсулинемии приводит к дислипидемии, характеризующейся повышением концентрации ЛПОНП (триглицеридов) и понижением концентрации ЛПВП в плазме крови. Данная дислипидемия является атерогенной. Присутствующие в высоких концентрациях СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, а с другой — препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что приводит к гиперинсулинемии и потенцирует дальнейшую ИР. Предложенные ранее теории патофизиологии развития МС (ИР, хроническое воспаление, накопление эктопического жира и дальнейшее насыщение жировой ткани) создают некоторые парадоксы, например отсутствие выраженного снижения риска развития ССЗ при интен-

сивном контроле уровня глюкозы в крови у диабетиков, лечении, приводящем к снижению массы тела. В связи с этим была предложена альтернативная точка зрения [4, 16]. Как модель для интерпретации проявлений МС и согласования очевидных парадоксов М. Ladaustra и соавт. предложили теорию функциональной несостоятельности жировой ткани.

Основой этой теории является функциональная неспособность жировой ткани усваивать постпрандиальные липиды. Круговорот жира определяется сложным равновесием, в котором инсулин — главный фактор, но не единственный. При функциональной несостоятельности жировой ткани основным фактором, отрицательно влияющим на всю систему, является нарастающий хронический энергетический дисбаланс. Развивающаяся несостоятельность жировой ткани, в свою очередь, приводит к изменениям в системном энергетическом обеспечении, нарушению потребления глюкозы и активации ауторегуляторных процессов (изменения секреции адипокинов, васкулярные эффекты), которые оказывают влияние на всю систему гомеостаза в организме. Таким образом, системная ИР — фактор, связывающий висцеральное ожирение и неблагоприятные метаболические последствия. Однако не ясно, каким образом жировая ткань вызывает нарушения чувствительности инсулина к глюкозе.

Довольно распространенным проявлением МС со стороны печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [6]. Она может расцениваться как раннее проявление метаболических нарушений, особенно у людей с нормальной массой тела. НАЖБП описывается как патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в гепатоцитах или паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о чрезмерном потреблении алкоголя. Спектр этого заболевания довольно широк: от простого стеатоза, некротическовоспалительных нарушений неалкогольного стеатогепатита до фиброза, цирроза и рака печени [10]. НАЖБП наблюдается у 1/3 всего населения и у большинства пациентов с такими метаболическими факторами риска, как ожирение и СД. Широко известна взаимосвязь НАЖБП с компонентами МС, например с ожирением, гипергликемией, дислипидемией, АГ. М. Hamaguchi и соавт. определяют МС как предиктор развития НАЖБП [11]. Авторы наблюдали мужчин и женщин с МС в течение 414 дней и показали, что у 10 % пациентов в течение этого времени происходило развитие НАЖБП. Кроме того, было показано, что у людей с МС в анамнезе НАЖБП хуже подвергалась регрессии. Полагают, что патогенез НАЖБП является сложным многофакторным процессом (рис. 1).

Он наиболее тесно связан с висцеральным ожирением, СД 2, МС. Патогенетическая концепция развития НАЖБП включает переизбыток, недостаток активности, генетический фактор и ИР, которая является одним из главных звеньев в патогенезе НАЖБП [21]. В гепатоцитах ИР связана с гипергликемией и гиперинсули-

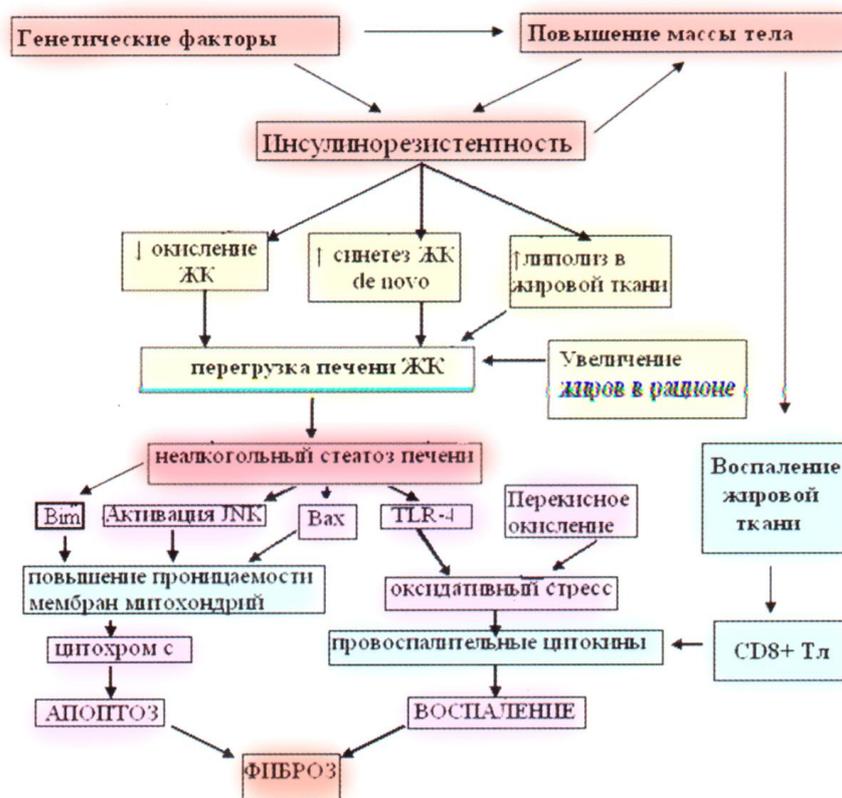


Рис. 1. Патогенез НАЖБП

немией, повышением уровня СЖК и их метаболитов, оксидативным стрессом и измененным профилем адипоцитокинов, которые в дальнейшем могут способствовать прогрессированию повреждения печени и воспалению [1, 25].

В последних рекомендациях 2013 г. AASLD, AGA, ACG определение неалкогольного стеатогепатита звучит следующим образом: НАЖБП — заболевание печени, сопровождающееся накоплением жира в печени более 5 % от массы гепатоцитов, отсутствием значительного употребления алкоголя (20 г в день для мужчин, 10 г в день для женщин), отсутствием вирусов гепатитов и других специфических причин заболевания печени.

Считается, что НАЖБП — это проблема гастроэнтерологии. Согласно классификации, жировая дистрофия переходит в НАСГ, который сменяется фиброзом, затем циррозом печени, и наконец — гепатоцеллюлярной карциномой (рис. 2).

Но у пациентов с НАЖБП мало шансов дожить до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Умирают эти пациенты от инсульта, инфаркта и жизнеугрожающих нарушений ритма. Таким образом, жировую дистрофию печени можно рассматривать, как независимый предиктор сердечно-сосудистых заболеваний.

Не стоит забывать, что именно в печени происходит синтез холестерина, следовательно, ей отводится ключевая роль в липидном обмене. «Липидная триада»: гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина ЛПВП, повышение ЛПНП — является частым ва-

риантом атерогенной дислипидемии. Каждая из составляющих триады представляет собой независимый фактор ИБС, а наличие всех компонентов у пациентов даже без СД типа 2 увеличивает риск ИБС в 3—5 раз. ЛПНП на фоне имеющейся эндотелиальной дисфункции легко проникают в интиму, формируется атеросклеротическая бляшка, а повышение концентрации в крови на каждый 1 ммоль/л увеличивает риск развития ИБС в 1,57 раза. При повышении уровня ЛПВП на 1 мг/дл отмечается снижение сердечно-сосудистого риска на 2—3 %. Комбинация мер, позволяющих одновременно снизить уровень ЛПНП и повысить ЛПВП, способна предупредить до 80 % сердечно-сосудистых катастроф.

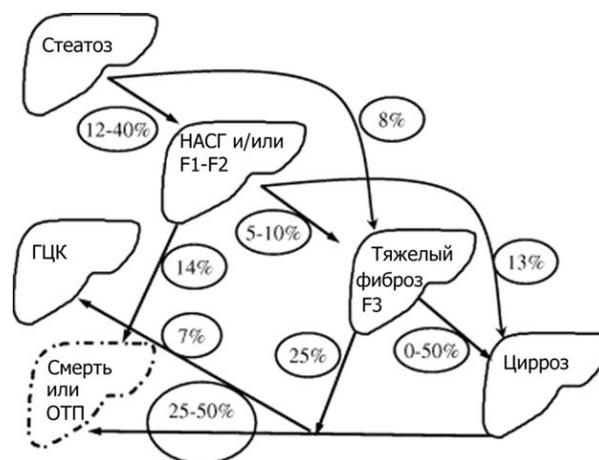


Рис. 2. Классификация НАЖБП

НАЖБП и атерогенная дислипидемия

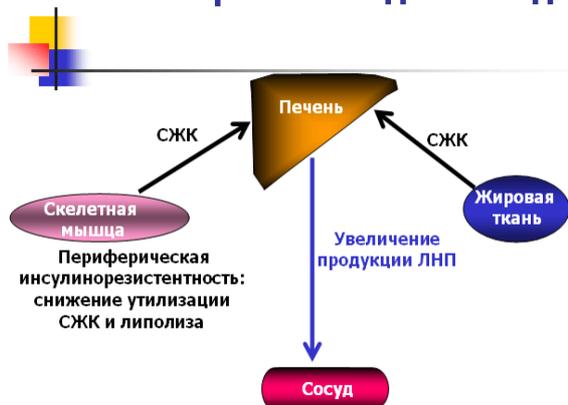
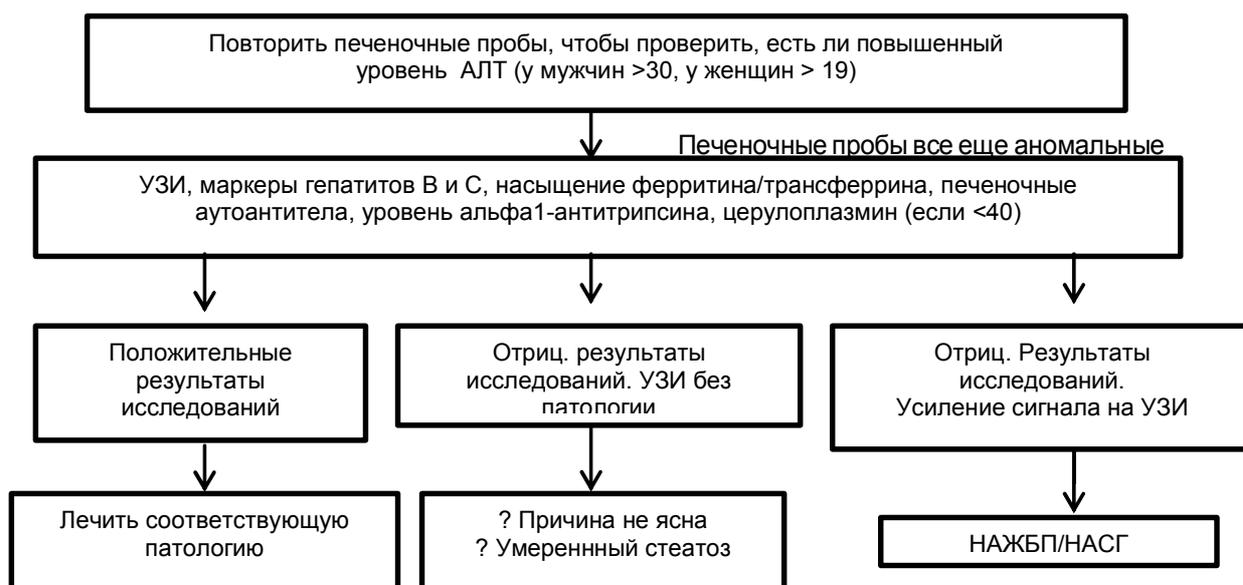


Рис. 3. НАЖБП и атерогенная дислипидемия

Важным объединяющим фактором является фиброз. Пусковым механизмом фиброза и печени, и сердца служит ангиотензин II. Ангиотензин II в наибольшей сте-

пени влияет на изменение фибробластов, приводящих к гипертрофии миокарда. Под воздействием АГ II происходит активация звездчатых клеток печени, сокращение миофибробластов, их пролиферация и высвобождение провоспалительных цитокинов, а также накопление внеклеточного матрикса, что играет определенную роль в развитии патологии печени. Таким образом, по-прежнему остается актуальной фраза Ибн Сины из «Канона врачебной науки»: «Хотя кровь зарождается в печени, но она тесно связана с сердцем и поэтому приобретает такое количество теплоты, которого нет у печени». При четкой доказанной связи НАЖБП с МС актуально в выборе терапии мнение О. М. Драпкиной: «Что хорошо для сердца, то хорошо для печени». Остановимся на Американских рекомендациях.

На сегодняшний день рекомендации AASLD, AGA, ACG 2012 г. предлагают алгоритм ведения больных с НАЖБП. Первым является обязательный скрининг НАЖБП у лиц с ожирением. Дальнейший алгоритм по Dowman J., et al., APT, 2011 г. представлен в схеме:



Подходы к лечению НАЖБП. Можно выделить 3 основных подхода к лечению МС: первый — нивелирование причин, лежащих в основе МС посредством изменения образа жизни, снижения массы тела и увеличения физической активности; второй — применение фармакологической терапии для лечения метаболических расстройств: гиперлипидемии, гиперинсулинемии, ожирения и СД; третий — гепатопротекция с помощью препаратов, снижающих окислительный стресс, уровень провоспалительных цитокинов и скорость формирования фиброза.

Рекомендации AASLD, AGA, ACG 2012 г. по изменению образа жизни. Рекомендуется снижение веса для лечения НАЖБП. 5 % уменьшения ИМТ снижает воспаления. 10 % снижения ИМТ уменьшает воспа-

ление. Диета с высоким содержанием жира в течение 1 месяца изменяет микробную флору в кишечнике и увеличивает ее транслокацию. Это ведет к увеличению фиброза в эксперименте.

Кроме ограничения калорий, на лечение влияет и тип диеты. Zivkovic и соавт. (2007) изучали эффект популярных диет для снижения веса на течение НАЖБП. Результаты исследования показали положительное действие диет, которые улучшали чувствительность к инсулину, состояли преимущественно из продуктов с низким гликемическим индексом и приводили к существенному снижению веса. В рандомизированном контролируемом исследовании Ryan и соавт. (2007) сравнивали две диеты: с низким содержанием углеводов и более высоким содержанием углеводов/низким содер-

жанием жиров. Вес снизился одинаково в обеих группах, однако в группе с более низким содержанием углеводов активность АЛТ снизилась в большей степени ($p < 0,04$). По мнению авторов, преимущество низкоуглеводной диеты связано с более низкими уровнями инсулина в течение суток.

На сегодня установлено, что сахароза и фруктоза влияют на развитие НАЖБП. В двух популяционных исследованиях было показано, что пациенты с НАЖБП употребляют примерно в 2 раза больше сладких безалкогольных напитков по сравнению с контролем (Quyang, et al., 2008; Zelber-Sagi, et al., 2007). Высокое употребление фруктозы увеличивает липогенез *de novo*, вызывает гипертриглицеридемию и инсулинорезистентность печени (Le, et al., 2007). Олигофруктоза — неусвояемый олигомер *b-D*-фруктозы, содержащийся в корне цикория, артишоке, спарже и чесноке, — снижает триглицеридемию сыворотки и продукцию триглицеридов в печени путем уменьшения экспрессии ряда липогенных ферментов (Daubioul, 2000). В небольшом исследовании, проведенном Daubioul и соавт. (2004), у 7 пациентов с НАЖБП произошло значительное снижение АЛТ сыворотки после 8 нед. лечения олигофруктозой по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). В недавно завершившемся экспериментальном исследовании Bergheim и соавт. (2008) выявили, что назначение антибиотиков может защищать печень от фруктозоиндуцированного повреждения. Авторы считают, что фруктоза не оказывает прямого повреждающего действия на печень, а вызывает транслокацию кишечных эндотоксинов с провоспалительными свойствами, что в результате приводит к жировой инфильтрации.

Важное значение в лечении НАЖБП имеют физические нагрузки, польза от которых выходит далеко за рамки улучшения метаболического синдрома и состояния печени (Harrison, et al., 2007; Screenivasa, et al., 2006; Suzuki, et al., 2005).

Единого мнения относительно оптимальной диеты и режима физических нагрузок пока не выработано. Рекомендуется стремиться к снижению веса на 7—10 % (в течение 6—12 мес), возможно, и больше у пациентов с ожирением; умеренным физическим нагрузкам 3—4 раза в неделю до достижения частоты сердечных сокращений 60—75 % от возрастного максимума. В рационе должны преобладать продукты с низким гликемическим индексом; употребление сахарозы и фруктозы следует ограничить. Изменения диеты должны быть постепенными, что способствует улучшению приверженности пациента к лечению.

Орлистат. Препарат орлистат представлен на Российском рынке двумя препаратами — оригинальным «Ксеникалом» (Hoffman-La Roche) и дженериком «Орсотен» (КРКА). После запрещения сибутрамина FDA и другими национальными организациями, в большинстве стран единственным лекарственным средством для снижения веса является орлистат.

Орлистат связывается с активным центром панкреатической и желудочной липаз, тем самым инактивируя их. Это приводит к значительному снижению поступления из кишечника жиров, в том числе триглицеридов. Дефицит жиров и, как следствие, энергии приводит к снижению веса. Применение орлистата при НАЖБП вызывает значительный интерес, в особенности из-за способности снижать количество висцерального и абдоминального жира. Применение орлистата является оправданным у тех пациентов, у которых диета и физические нагрузки не приводят к существенному снижению массы тела. Препарат назначается в дозе 120 мг 3 раза, курс лечения препаратом должен составлять не менее 3 месяцев. Орлистат снижает всасывание жирорастворимых витаминов, таких как β -каротин, токоферол и витамина К до 30 %. Противопоказанием к применению орлистата является синдром хронической мальабсорбции, холестаза, гипероксалурия и наличие оксалатных конкрементов.

Благодаря исследованию XENDOS известна способность ксеникала предупреждать СД 2 типа (Torgerson J. S., 2004). Сочетание орлистата и статинов приводит к существенно большему уменьшению ЛПНП и триглицеридов, а также объема талии и веса (Derosa G. M., 2001, 2003). Благоприятным на профиль липидов оказалось сочетание орлистата и фенофибрата (Filippatos T. D., 2007; Filippatos T. D., 2005).

В исследовании (Dixon J. B., 2006) показано, что при снижении веса на 5 % улучшается профиль инсулинорезистентности, уменьшается степень стеатоза печени. При снижении более чем на 9 % к этим изменениям прибавляется уменьшение степени воспаления печени, баллонной дегенерации, а также повышение уровня адипонектина. Роли адипонектина посвящено несколько исследований, которые показывают, что ключевым механизмом действия орлистата при НАЖБП является влияние на адипонектин (Heinonen M. V., 2009; Hussein O., 2007; Derosa G. M., 2010; Madsen E. L., 2008).

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности орлистата при НАЖБП показало, что помимо снижения веса было достигнуто уменьшение размеров печени и признаков стеатоза по данным УЗИ (Zelber-Sagi S., 2006).

Орлистат снижает уровень гамма-глутамилтранспептидазы у пациентов с НАЖБП (Filippatos T. D., 2005), что отражает связь активности гамма-глутамилтранспептидазы и риск развития метаболического синдрома, диабета и кардиоваскулярной смерти (Lee D. S., 2007). Применение орлистата статистически значимо способствует обратному развитию фиброза и стеатоза печени (Hussein O., 2007). В другом исследовании применение орлистата приводит к статистически значимому снижению трансаминаз, веса и провоспалительных маркеров (Harte A. L., 2010). Лишь в единственном исследовании (Madsen E. L., 2008) орлистат не оказал положительного влияния на динамику трансаминаз, гистологических показателей и массу тела.

Хирургические методы лечения пациентов с НАСГ и морбидным ожирением, как показали специальные исследования, с массой тела 175 % от идеальной, до проведения гастропластики по поводу ожирения выявляли НАСГ в 73 % случаев; спустя год после операции — в 40 % случаев. Уменьшалась выраженность воспалительных изменений в печени. Снижение веса в течение года после операций подобного рода наблюдается у 12—42 % пациентов. Однако наложение илеоюнонального анастомоза, несмотря на быстрое снижение массы тела, приводит к прогрессированию стеатоза и фиброзных изменений в печени, развитию мальабсорбции, дефициту железа, витамина В₁₂ и др., развитию ЖКБ.

Для лечения НАЖБП все большую популярность набирают т.н. бариатрические хирургические методы лечения. Такие вмешательства используются при серьезной угрозе здоровью, то есть предполагаемый риск вмешательства меньше риска осложнений при естественном течении заболевания. Национальный Институт здоровья США рекомендует бариатрическую хирургию пациентам с НАЖБП/НАСГ, у которых индекс массы тела превышает 40, или составляет минимум 35 при наличии серьезных осложнений, например диабета (уровень доказательности А).

Статины. В настоящее время известны 4 группы лекарственных средств, корректирующих липидный профиль. К ним относятся секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, фибраты и ингибиторы 3-гидрокси3-метилглутарил КоА-редуктазы — статины. Наиболее широко используются статины. Статины образуют ингибируют HMG-CoA-редуктазу — ключевой микросомальный фермент на пути синтеза ХС в печени, при помощи которого ГМК-КоА превращается в мевалонат, служащий источником синтеза ХС. В результате снижается концентрация ХС в гепатоцитах, что в дальнейшем стимулирует экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности клеток и приводит к повышению клиренса и катаболизма апо-В-содержащих частиц, таких как ЛПНП и ЛПОНП. Статины могут также снижать уровень липопротеинов посредством снижения скорости синтеза ЛПОНП печени. Флувастатин, ловастатин, правастатин и симвастатин обладают похожими фармакодинамическими свойствами — снижение ХС ЛПНП составляет 20—35 %. Такое снижение ЛПНП ведет к снижению неблагоприятных исходов ССЗ на 30—35 %.

Результаты клинических исследований показали, что статины снижают смертность от коронарной болезни сердца, риск развития инфаркта миокарда, инсультов и заболеваний периферических сосудов, а также необходимость в реваскуляризации. Было установлено, что они отличаются довольно безопасным профилем, хотя, как и все лекарственные средства, не лишены побочных эффектов. Среди них: рабдомиолиз, гепатотоксичность, нефротоксичность, периферическая нейропатия, аллергические реакции.

Можно утверждать, что статины являются высокоэффективными антигиперлипидемическими препаратами, способными значительно снизить риск ССЗ. С другой стороны, статины обладают рядом серьезных побочных эффектов, которые нельзя не учитывать при назначении терапии. Основным среди них является гепатотоксичность, которую особенно следует учитывать при назначении статинов пациентам с предсуществующей НАЖБП.

Однако гепатотоксичность не должна расцениваться как противопоказание к применению статинов, которые в этом случае следует назначать под постоянным мониторингом печеночных аминотрансфераз. Хотя клинически значимое повреждение печени при применении статинов встречается крайне редко, асимптоматическое повышение уровня ферментов печени встречается довольно часто (у 1—3 % пациентов). Таким образом, в связи с потенциальной гепатотоксичностью статинов в инструкции к применению препарата заболевания печени отмечаются как противопоказания.

Имеющиеся ранее мнение о нежелательности назначения ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы при жировой болезни печени меняется под влиянием контролируемых исследований (Ивашкин В. Т., 2010). В ряде работ показана безопасность и эффективность аторвастатина (Gomez-Dominguez E., 2006) (Kiyici M., 2004) и правастатина (Rallidis L. S., 2004). Исследование показало, что прием статинов в течение 10—16 лет не ведет к прогрессированию фиброза (Ekstedt M., 2007) (табл.).

Пациенты с сердечно-сосудистой патологией и с повышенными трансаминазами (N = 227) в исследовании GREACE принимали аторвастатин, что в итоге привело к снижению трансаминаз, в отличие от группы контроля, где отмечалась тенденция к их повышению (Athyros V. G., 2010). Отметим, что применение статинов в группе с повышенными трансаминазами привело в конечном итоге к большему снижению риска сердечно-сосудистых событий, чем в группе с нормальными трансаминазами. Также важно, что из всех участников исследования выбыло лишь 7 пациентов (из-за превышения АЛТ/АСТ более 3 норм).

В экспериментальной модели фиброза печени (Oberti F., 1997) симвастатин не показал антифибротического эффекта. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании (Nelson A., 2009), 14 пациентов с НАСГ получали терапию симвастатином в течение 12 месяцев. С помощью лабораторных и инструментальных данных не показано статистически значимого снижения активности трансаминаз, а также фиброза, стеатоза и воспалительных изменений по данным биопсии печени.

По результатам исследования Chalasani N., 2004, 4024 участников, был сделан вывод, что применение статинов у пациентов с изначально повышенным уровнем трансаминаз не сопряжено с повышенным риском развития гепатотоксичности.

Применение статинов при НАЖБП

| Авторы | Кол-во | Дизайн исследования | DS | Препарат | Доза | Лечение (мес) | Динамика транс-аминаз | Гистологические показатели | Методы визуализации |
|------------------------------------|--------|---------------------|-------|-------------------|-----------|---------------|-----------------------|---|-----------------------|
| Horlander, <i>et al.</i> | 7 | открытое | НАСГ | Аторва- статин | различная | 12 | улучшение | улучшение воспа- ления, стеа- тоза, фиб- роза | н/д |
| Kiyici, <i>et al.</i> | 27 | открытое | НАСГ | Аторва- статин | 10 mg | 6 | улучшение | н/д | КТ: улучшение |
| Rallidis, <i>et al.</i> | 5 | открытое | НАСГ | Права- статин | 20 mg | 6 | улучшение | улучшение воспаления, стеатоза, без измене- ния фиброза | н/д |
| Hatzitolios, <i>et al.</i> | 28 | открытое | НАЖБП | Аторва- статин | 20 mg | 6 | улучшение | н/д | УЗИ: улуч- шение |
| Gomez- Dominguez, <i>et al.</i> | 22 | открытое | НАЖБП | Аторва- статин | различная | 12 | улучшение | н/д | УЗИ: без изменений |
| Antonopoulos, <i>et al.</i> | 23 | открытое | НАЖБП | Розува- статин | 10 mg | 8 | улучшение | н/д | н/д |

В 2005 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного в США, в котором принимали участие 1000 здоровых человек с повышенным уровнем кальция в стенках коронарных артерий. В результате данного исследования был сделан вывод: у пациентов с НАЖБП и незначительным повышением трансаминаз положительный эффект приема статинов на сердечно-сосудистые заболевания превышает риск развития гепатотоксичности.

Препараты, повышающие чувствительность к инсулину. Согласно рекомендациям, метформин не имеет влияния на течение НАЖБП (уровень А). Пиоглитазон можно применять для лечения НАЖБП, витамин Е 800 ед./сут. у пациентов без диабета (уровень В). По литературным данным, витамин Е увеличивает смертность в дозе 400 мг/сут, увеличивает риск кровотечений и заболеваемость раком простаты (Day С., UK, 2012.).

Тиазолидиндионы (пиоглитазон и розиглитазон) являются агонистами пролифераторактивируемых пероксисомальных рецепторов типа γ (PPAR γ) и влияют на инсулинорезистентность скелетных мышц, жировой ткани и печени путем повышения уровней адипонектина и окисления жирных кислот, а также снижения синтеза жирных кислот. На уровни провоспалительных цитокинов и лептина эти препараты действия не оказывают. В рандомизированном исследовании Sanyal и соавт. (2004) пиоглитазон в комбинации с витамином Е достоверно уменьшал стеатоз, баллонизирующий некроз и перипеллюлярный фиброз по сравнению с монотерапией витамином Е. В исследовании Belfort и соавт. (2006) лечение пиоглитазоном на фоне гипокалорийной

диеты привело к значительному улучшению биохимических маркеров и гистологии печени по сравнению с плацебо на фоне диеты. В недавно завершившемся исследовании FLIRT розиглитазон улучшал биохимические маркеры ($p < 0,005$) и стеатоз ($p < 0,014$), но не влиял на гистологическую картину печени (Ratziu, et al., 2008). Одним из побочных эффектов лечения тиазолидиндионами является умеренное увеличение веса.

Урсодезоксихолевая кислота. По данным пилотного исследования при сравнении урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и клофибрата не выявлены различия в морфологии печени до и после лечения в течение 2 лет, хотя отмечались положительные изменения в анализах [17]. Позднее в крупном РКИ также не отмечено морфологических изменений в результате лечения [20]. Мета-анализ 4 исследований, включивших 279 пациентов, не показал убедительных преимуществ применения УДХК при НАЖБП над плацебо (Orlando R., 2007). В исследовании 147 пациентов с НАСГ терапия высокими дозами УДХК (23—28 мг/кг/сут.) (~9 капс./сут.) в течение 18 месяцев не привела к какому либо изменению стеатоза, фиброза и трансаминаз [19].

Однако все эти исследования, кроме [17], были плохо спланированы с нерепрезентативной выборкой и невалидными суррогатными точками. Поэтому на сегодняшний день, согласно Американским рекомендациям, УДХК не рекомендуется для лечения НАЖБП (уровень 1В).

В настоящее время проводятся дополнительные исследования новых препаратов УДХК, целью которых является доказать их эффективность в лечении НАЖБП. В отдельных случаях УДХК в лечении НАЖБП

может применяться, но только в комбинации с другими препаратами.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты. Согласно Американским рекомендациям, применяются в лечении НАЖБП при гипертриглицеридемии.

Эссенциальные фосфолипиды. Внимание исследователей привлекают препараты эссенциальных фосфолипидов, как оказывающих воздействие сразу на несколько звеньев НАЖБП (рис. 4). Проведенные экспериментальные исследования выявили новые механизмы действия эссенциальных фосфолипидов: повышение содержания желчных кислот, снижает печеночные триглицериды и сывороточную глюкозу. Проведено мультицентровое, двойное, плацебо-контролируемое исследование в Италии. Пациенты с НАЖБП были рандомизированы на 2 группы: 1-я принимала комбинированный препарат силибин + фосфатидилхолин + витамин Е 2 раза в день в течение 12 месяцев, 2-я — плацебо. В группе, принимавшей силибин + фосфатидилхолин + витамин Е, по сравнению с контролем значительно улучшились показатели печеночных ферментов, НОМА-тест, гистология печени, ИМТ снизилась на 15 %.



Воздействуя на многие фазы патогенеза НАЖБП, препараты ЭФЛ оказывают мембраностабилизирующее действие, подавляют синтез провоспалительных цитокинов, способны нейтрализовать РФК и свободные радикалы, тормозят процессы фиброза печени. НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЭФЛ — эссенциальные фосфолипиды; РФК — реактивные формы кислорода; ПФХ — полиненасыщенный фосфатидилхолин.

Рис. 4. Воздействие эссенциальных фосфолипидов на звенья патогенеза НАЖБП

Эссенциальные фосфолипиды оказывают мембраностабилизирующий и цитопротективный эффекты, уменьшают процессы перекисного окисления липидов. Эссенциальные фосфолипиды используются в России у пациентов с НАЖБП, МС, (в стандарт включен препарат, содержащий эссенциальные фосфолипиды + глицеризиновая кислота), а также могут использоваться для профилактики возможных лекарственных поражений печени, связанных с приемом статинов. Назначение эссенциальных фосфолипидов целесообразно, как профилактическое средство от прогрессирования НАСГ и для уменьшения побочных эффектов лекарств с гепатотоксическим действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подавляющего большинства пациентов с МС, АГ, СД, дислипидемией можно обнаружить признаки НАЖБП. Знание особенностей течения болезни и факторов риска её прогрессирования позволит врачу-интернисту грамотно и своевременно определить стратегию и тактику обследования и лечения больного НАЖБП. Необходимо нацелить практических врачей: терапевтов, гастроэнтерологов, кардиологов, эндокринологов, — на амбулаторном этапе заниматься скринингом НАЖБП у лиц с ожирением и метаболическим синдромом. Ранний скрининг, своевременный и комплексный подход к лечению МС и НАЖБП позволят снизить риск атеросклероза, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также прогрессирования НАСГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams L. A., Angulo P. // *Diabet Med.* — 2005. — Vol. 22 (9). — P. 1129—1133.
2. Ahmed M. H., Byrne C. D. // *Diabetes Obes Metab.* — 2008.
3. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1059—1062.
4. Bergman R. N., Kim S. P., Catalano K. J., et al. // *Obesity (Silver Spring).* — 2006. — Vol. 14 (Suppl. 1). — P. 16—19.
5. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J., et al. // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 1287—1292.
6. Chavez-Tapia N. C., Mendez-Sanchez N., Uribe M. // *Ann Intern Med.* — 2006. — Vol. 144. — P. 379—380.
7. De Denus S., Sprinler S. A., Miller K., Peterson A. M. // *Pharmacotherapy.* — 2004. — Vol. 24. — P. 584—591.
8. Dominguez E. G., Gisbert J. P., et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 1643—1647.
9. Ezquerro E. A., Vazquez J. M. C., Barrero A. A. *Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes: Cardiovascular Implications and Therapy.* Departamento de Cardiologia, Clinica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, Spain.
10. Hae Jin Kim, Hyeong Jin Kim, Kwang Eun Lee, et al. // *Arch Intern Med.* — 2004. — Vol. 164 (19). — P. 2169—2175.
11. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., et al. // *Ann Intern Med.* — 2005. — Vol. 15, 143 (10). — P. 722—728.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 7—22.
13. Horsman Y., Desager J. P., Harvengt C. // *Pharmacol Toxicol.* — 1990. — Vol. 67. — P. 336—339.
14. Kaplan N. M. // *Arch Intern Med.* — 1989. — Vol. 149. — P. 1514—1520.
15. Kivici M., Gulten M., Gurel S., et al. // *Can J Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17 (7). — P. 13—18.
16. Laclaustra M., Corella D., Ordovas J. M. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* — 2007. — Vol. 17. — P. 125—139.
17. Laurin J., Lindor K. D., Crippin J. S., et al. // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 23. — P. 1464—1467.
18. Lennernas H., Fager G. // *Similarities and differences. Clin Pharmacokin.* — 1997. — Vol. 32 (5). — P. 403—425.
19. Leushner U., Lindenthal B., Herrman G., et al. // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52. — P. 472—479.
20. Lindor K. D., Kowldy K. V., Heathcote E. J., et al. // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39. — P. 770—778.

21. Loria P., Lonardo A., Carulli L., et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2005 — Vol. 22 (Suppl. 2). — P. 31—36.

22. Mattias T. Ekstedt, Lennart E. T. Franzen, Ulrik L. T. Mathiesen, et al. // *Histopathological Follow-Up Study.* — 2007. — Vol. 47 (1). — P. 135—141.

23. Naga Chalasani // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 41 (4).

24. Naga Chalasani, Sidharth S. // *Clin Liver Dis.* — 2007. — Vol. 11 (3). — P. 597.

25. Raszeja-Wyszomirska J., Lawniczak M., Marlicz W., et al. // *Pol Merkur Lekarski.* — 2008. — Vol. 24 (144). — P. 568—571.

26. Ryuichi K., Hitomi T., Nobuyuki O., et al. // *J Atheroscler Thromb.* — Vol. 14 (2).

27. Schreuder T. C., Verwer B. J., van Nieuwkerk C. M. J., Mulder C. J. J. // *World J Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14 (16). — P. 2474—2486.

28. Wisse B. E. // *J Am Soc Nephrol.* — 2004. — Vol. 15 (11). — P. 2792—27800.

29. World Health Organization. *Obesity and Overweight.* — 2003.

Контактная информация

Чаляби Татьяна Азизовна — к. м. н., асс. кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: cha2002@yandex.ru