

**ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И. П. ПАВЛОВА**

**Неалкогольная
жировая болезнь печени
и метаболический синдром**

Ю. П. Успенский, Е. В. Балукова

Учебно-методическое пособие для врачей

ББК 53.52

УДК 616.36-003.826

ISBN 978-5-91644-082-9

В данном учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы патогенеза, клинико-морфологических проявлений, диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с метаболическим синдромом. Предназначено для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов.

Авторы:

Ю. П. Успенский – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова;

Е. В. Балукова – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова.

Рецензенты:

С. Н. Мехтиев – д. м. н. профессор кафедры госпитальной терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова;

А. В. Гордиенко – д.м.н. профессор, зав. кафедрой и клиникой госпитальной терапии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Военно-Медицинской академии им. С. М. Кирова.

Учебное пособие рассмотрено и одобрено на заседании №11 кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. И. П. Павлова 10 апреля 2014 г. Утверждено на заседании № 3 Цикловой методической комиссии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова 22 апреля 2014 г.

Содержание

1. Введение	4
2. Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени и метаболического синдрома.....	4
3. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени и метаболического синдрома.....	6
4. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени.....	7
5. Терапевтические подходы в коррекции неалкогольной жировой болезни печени	12
5.1. Немедикаментозные методы терапии	12
5.2. Медикаментозное лечение	13
5.2.1. Коррекция ИР (восстановление чувствительности тканей к инсулину).....	13
5.2.2. Коррекция липидного обмена	14
5.2.3. Мембраностабилизаторы и антиоксиданты	18
5.2.4. Антифибротическая терапия	18
5.2.5. Антигипертензивная терапия	19
6. Заключение	19
Список литературы.....	20

1. Введение

В настоящее время проблема метаболического синдрома (МС) приобрела особую актуальность в связи с пандемическим характером его распространения не только среди взрослого населения, но также среди подростков и лиц молодого возраста. Все компоненты МС (абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия и дислипидемия) являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом ключевое звено в нарушении липидного и углеводного обмена принадлежит печени, которая, вместе с тем, является и одним из главных органов-мишеней МС. Совокупность метаболических изменений в печени проявляется в виде неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП).

2. Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени и метаболического синдрома

На сегодняшний день НЖБП привлекает внимание широкого круга специалистов как в нашей стране, так и за рубежом. По последним данным, распространенность НЖБП в Западной Европе составляет 20-30%, в странах Азии – 15% (Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., 2010). В России до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НЖБП. В 2007 году было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG_L_01903, позволившее получить информацию об эпидемиологии заболевания в России (Драпкина О. М., Ивашкин В. Т., 2011). Всего обследовано 30 417 человек в возрасте от 18 до 80 лет, средний возраст которых составил 47,8 года. НЖБП диагностировалась с помощью критериев, примененных в итальянском исследовании Dionysos (Bellentani S., Pozzato G., 1999).

В результате проведенного исследования НЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НЖБП отмечалась у 15,0%, от 48 лет – у 37,4% пациентов. По результатам исследования было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НЖБП являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ. Таким образом, НЖБП служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и может выступать и в качестве единственного проявления

нарушений липидного обмена, и как составляющая часть метаболического синдрома (Targer G., 2010; Chen S. H., He F., 2011).

Мета-анализ эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, показывает, что среди взрослых распространенность МС довольно высокая и составляет 15-25% (Мамедов М. Н., 2005). Лидерами являются экономически развитые страны, в частности США, где МС страдают около 47 млн человек, при этом чуть меньше половины всех пациентов в возрасте 60-69 лет. Среди людей более молодого возраста чаще болеют мужчины. У женщин наблюдается отчетливый рост числа случаев МС в постменопаузальном периоде. Исследования последних лет убедительно демонстрируют увеличение распространенности этого синдрома среди подростков и лиц молодого возраста. Предполагается, что к 2025 г. прирост пациентов, имеющих МС, составит примерно 50%. Между тем, должного внимания диагностике и лечению МС не уделяется.

КРИТЕРИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА Всероссийского Научного общества кардиологов (2009)

ОСНОВНОЙ ПРИЗНАК:

центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ:

- артериальная гипертензия (АД > 130/85 мм рт. ст.),
- повышение уровня триглицеридов (> 1,7 ммоль/л),
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин),
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л,
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л),
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

Несмотря на то что в отечественных рекомендациях НЖБП и ее проявления не входят в критерии постановки диагноза МС, экспертами Национального института здоровья США НЖБП признана шестым критерием метаболического синдрома и одним из главных факторов риска развития ССЗ и их осложнений (Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н., 2011).

3. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени и метаболического синдрома

Наличие НЖБП при МС обусловлено единым патогенезом, основные роли в котором играют висцеральное (абдоминальное) ожирение и инсулинорезистентность (ИР). Известно, что абдоминальная жировая ткань активно секретирует множество различных медиаторов, в том числе свободные жирные кислоты (СЖК), туморнекротизирующий фактор альфа (TNF-альфа), фактор роста В1 (TGF В1), резистин, адипонектин, лептин, интерлейкин-6 и др. Кроме того, висцеральная жировая ткань высокочувствительна к липолитическому действию катехоламинов и обладает низкой чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина. В отличие от подкожной жировой ткани висцеральная жировая ткань богаче кровоснабжается и иннервируется. Из висцеральной жировой ткани СЖК секретируются непосредственно в воротную вену. Избыток СЖК блокирует связывание инсулина гепатоцитами, что приводит к развитию ИР на уровне печени.

Традиционно патогенез НЖБП связывают с так называемой гипотезой «двух ударов». Однако маловероятно, что только один из признанных механизмов объясняет патогенез НЖБП для всех страдающих этой болезнью пациентов. В настоящее время развитие НЖБП все больше связывают с гипотезой мультифакторного параллельного воздействия, или «множественных параллельных ударов» («multiple parallel hits»). По этой гипотезе патогенез НЖБП представляется моделью, обобщающей взаимодействие таких сложных факторов, как ИР, образование СЖК, действие адипоцитокинов и микробиоты кишечника, которая участвует в регуляции метаболизма, системного воспаления, ИР, выдвигая на первый план роль иммунной системы в метаболическом воспалении при НЖБП. Первоначальное воздействие: в условиях ИР происходит накопление СЖК в гепатоцитах, которое приводит к стеатозу печени. На фоне стеатоза и образования активных форм кислорода за счет сложных взаимодействий («множественные параллельные удары») между гепатоцитами, цитокинами, эндотоксинами, макрофагами и микробиотой увеличивается липолиз в жировой ткани. В итоге количество ЖК в цитоплазме гепатоцитов возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов, развивается окислительный стресс с формированием воспалительной реакции и трансформацией стеатоза в стеатогепатит и далее в неалкогольный цирроз печени (Полунина Т. Е., 2012).

Основными причинами развития макроваскулярного стеатоза печени являются:

1. замедление митохондриального окисления ЖК;
2. снижение секреции ЛПОНП;
3. прямая активация транскрипционных факторов, участвующих в печеночном липогенезе, таких как SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c), PPARc (peroxisome proliferator-activated receptor) и PXR (pregnane X receptor);
4. возникновение ИР и гиперинсулинемии, которые могут быть следствием ожирения или липодистрофии (т.е. резкого снижения массы тела).

Прогрессирование стеатоза в стеатогепатит происходит вследствие усиления производства реактивных составляющих кислорода, которые вызывают оксидативный стресс и перекисное окисление липидов. Это впоследствии вызывает производство разных цитокинов, например фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), что приводит к некротическому воспалению и фиброзу.

4. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени

Клиническими особенностями НЖБП являются малосимптомная картина и сравнительная редкость тяжелых форм поражения печени. Выявление изменений со стороны печени обычно связано с обращением за врачебной помощью по поводу других причин — диабета, артериальной гипертензии, проявлений ишемической болезни сердца, ожирения, реже — по поводу дискомфорта и тяжести в животе.

НЖБП подразделяется на 3 основные клинико-морфологические формы:

1. Стеатоз печени.
2. Неалкогольный стеатогепатит.
3. Цирроз печени как исход неалкогольного стеатогепатита.

На стадии стеатоза выявляется только увеличение печени и изменения ее по типу жировой дистрофии при ультразвуковом исследовании. Стадия стеатогепатита характеризуется появлением изменений в биохимических печеночных пробах – повышением уровней ферментов АСТ, АЛТ, ГГТП. По обобщенным данным, лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50-90% больных НАСГ. Активность сывороточных транс- аминаз стабильная, но не превышает 4-5-кратный уровень. Чаще активность АЛТ превышает таковой показатель у АСТ, однако при трансформации НАСГ в цирроз начинает преобладать активность АСТ. При этом соотношение АСТ/АЛТ редко составляет более 2. Выраженность цитолиза не имеет достоверной связи с проявлениями стеатоза и фиброза печени. В отличие от поражений печени иной

природы цитолиз при НАСГ постоянный, хотя колебания значений АЛТ возможны.

У 30-60% больных НАСГ повышена активность ЩФ и ГГТП, но не более чем в два раза. Гипербилирубинемия в пределах 25-35 мм/л наблюдается в 12-17% случаев.

Нарушения белково-синтетической функции печени малохарактерны для НАСГ, они развиваются лишь при формировании ЦП. Наличие гипоальбуминемии при НАСГ без трансформации в цирроз возможно у больных с диабетической нефропатией.

Изменения иммунологических показателей обнаруживаются при первичном НАСГ у 10-25% больных в виде гипергаммаглобулинемии, повышения титра антител к ядерному антигену. Дислипидемия (гипер- триглицеридемия $> 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 0,9$ ммоль/л, ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л) выявляется примерно у 55-80% больных.

У 75% пациентов с НЖБП отмечается повышение уровня глюкозы натощак $> 6,1$ ммоль/л, изменение глюкозотолерантного теста, повышение инсулина и С-пептида. Уровень ферритина у 50% больных НАСГ может значительно увеличиваться (> 5 раз).

Следует отметить, однако, что отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Для уточнения диагноза могут использоваться инструментальные методы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет высокую чувствительность (89%) и специфичность (93%) в выявлении НЖБП, если содержание жира в печени превышает 30%. Однако УЗИ не позволяет оценить наличие признаков стеатогепатита, степень НАСГ и стадию фиброза печени.

Эхографическая картина зависит от тяжести и распространенности жировой инфильтрации печени. Признаками жировой дистрофии печени по данным УЗИ являются: гиперэхогенность печени, дистальное затухание эхосигнала, нечеткость сосудистого рисунка, нечеткость визуализации правой доли печени и диафрагмы.

Выделяют три основные эхографические формы стеатоза печени:

- диффузная форма (дистрофические изменения захватывают практически всю паренхиму печени с различной степенью интенсивности);
- локальная форма (выявляются отдельные участки жировой инфильтрации, занимающие иногда целую долю, но с сохранением больших зон неизменной паренхимы);
- очаговая форма (единичные участки жировой инфильтрации, напоминающие гиперэхогенные объемные образования).

Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии.

Признаками НЖБП по данным КТ являются: снижение рентгенологической плотности печени на 3-5 HU (норма HU); рентгеноплотность печени меньше, чем рентгеноплотность селезенки; более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани

МРТ печени с использованием фазового контраста позволяет осуществить количественную оценку степени выраженности жировой инфильтрации.

Биопсия печени позволяет с высокой степенью достоверности провести дифференциальную диагностику между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени.

Биопсия остается золотым стандартом определения состояния печени у больных НЖБП, в то же время биопсия – достаточно дорогой метод исследования, сопровождающийся незначительным риском заболеваемости и смертности. Показания к проведению биопсии печени определяются индивидуально. В большинстве случаев вопрос о гистологическом исследовании следует рассматривать при активности сывороточных трансаминаз, двукратно превышающей верхний предел нормальных значений. Повторная биопсия печени через 4-5 лет может использоваться для контроля за развитием фиброза.

В 2012 г. эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) опубликовали практическое руководство по диагностике и лечению НЖБП (Пиманов С. И., 2012).

Рекомендации AGA/ACG относительно биопсии печени:

- Целесообразность проведения биопсии печени должна быть рассмотрена у больных НЖБП, имеющих высокий риск развития стеатогепатита и выраженного фиброза (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В).
- Наличие метаболического синдрома и индекс фиброза НЖБП могут быть использованы для идентификации пациентов, имеющих высокий риск развития стеатогепатита и выраженного фиброза (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В).
- Необходимо рассмотреть возможность выполнения биопсии печени у тех пациентов с предполагаемой НЖБП, у которых иная этиология стеатоза и сопутствующее хроническое заболевание печени не могут быть исключены без проведения этого исследования (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В).

Неинвазивные методы диагностики фиброза и стеатоза печени (фибротест и фибромакс) позволяют на основании специального математического расчета, который включает биохимические показатели крови и антропометрические данные, установить диагноз НЖБП, активность некровоспалительного процесса, стадию фиброза печени, исключить вероятность алкогольной болезни печени (см. таблицу).

**Таблица. Неинвазивные тесты
для диагностики диффузных заболеваний печени**

Тест	Клиническое значение	Оценка биохимических показателей, связанных в дискриминантную функцию
Фибро-тест (FibroTest)	Диагностика стадии фиброза печени	α 2-макроглобулин, гаптоглобулин, аполипопротеин А1, ГГТП, общий билирубин
Акти-тест (ActiTest)	Диагностика некровоспалительной реакции в печени	α 2-макроглобулин, гаптоглобулин, аполипопротеин А1, ГГТП, общий билирубин, АЛТ
Стеато-тест (SteatoTest)	Диагностика стеатоза печени	α 2-макроглобулин, гаптоглобулин, аполипопротеин А1, ГГТП, общий билирубин, АЛТ, глюкоза, триглицериды, холестерин, возраст, рост, масса тела пациента
Нэш-тест (NashTest)	Диагностика НАСГ	α 2-макроглобулин, гаптоглобулин, аполипопротеин А1, ГГТП, общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, триглицериды, холестерин, возраст, рост, масса тела пациента
Эш-тест (AshTest)	Диагностика алкогольного гепатита	α 2-макроглобулин, гаптоглобулин, аполипопротеин А1, ГГТП, общий билирубин, АСТ, АЛТ

Эластометрия печени – методика, позволяющая с помощью аппарата «Фиброскан» оценить наличие фиброза печени, генерируя вибрационные импульсы, и путем компьютерного анализа судить об изменении эластических свойств печени и темпов прогрессирования фиброза. Теоретической предпосылкой для разработки эластометрии послужил клинический опыт расшифровки уплотнения печени при пальпации в пользу выраженного фиброза или цирроза печени.

Насколько небезопасно наличие НЖБП? Исследования последних лет продемонстрировали, что практически все компоненты МС являются факторами риска, приводящими к формированию фиброза печени. Выделены клинические предикторы развития фиброза и цирроза печени при НЖБП:

- возраст > 45 лет;
- женский пол;
- ИМТ > 31,1 кг/м² (мужчины) и > 32,3 кг/м² (женщины);
- СД 2-го типа;
- артериальная гипертензия;
- повышение уровня С-пептида;
- ЛСТ/ЛЛТ > 1; АЛТ > 2 ВГН;
- гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л;
- индекс ИР (НОМА-IR) более 5 [8, 9, 10].

Целесообразно проводить **скрининг больных** еще на стадии доклинических проявлений МС, который включает в себя:

- данные анамнеза (наследственность, образ жизни, пищевые привычки, физические нагрузки);
- антропометрические измерения (индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ) и бедер (ОБ), индекс ОТ/ОБ);
- мониторинг артериального давления;
- электрокардиографическое исследование;
- оценку липидограммы (ТГ, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), апо-В плазмы);
- определение уровня глюкозы натощак, глюкозотолерантный тест по показаниям;
- инсулин крови натощак.

Таким образом, с учетом частоты, роли и значения НЖБП, **в алгоритм обследования больных с МС** должны входить клинико-лабораторные и инструментальные методы, позволяющие оценить морфофункциональное состояние печени:

- объективный осмотр (оценка гепатомегалии, спленомегалии, выявление телеангиоэктазий, пальмарной эритемы и т.д.); клинический анализ крови (наличие тромбоцитопении, анемии);
- оценка биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, протромбин, протеинограмма);

- УЗИ печени (степень стеатоза, гепатомегалия, портальная гипертензия);
- фиброгастроуденоскопия (скрининг варикозно-расширенных вен пищевода);
- КТ, МРТ, радиоизотопное сканирование печени;
- пункционная биопсия печени;
- неинвазивные методики (эластометрия, фибротест, фибромакс).

К настоящему времени в перечне заболеваний МКБ-10 отсутствует единый код, отражающий полноту диагноза НЖБП, поэтому целесообразно использовать один из нижеприведенных кодов:

- K73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;
- K73.9 – хронический гепатит неуточненный;
- K76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;
- K74.6 – другой неуточненный цирроз печени.

5. Терапевтические подходы в коррекции неалкогольной жировой болезни печени

5.1. Немедикаментозные методы терапии

Следует отметить, что четкие подходы к терапии НАЖБП не определены. Поскольку она часто сочетается с ожирением, СД 2-го типа, гиперлипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний, т.е. лечить МС (Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., 2009). Во всех современных руководствах по воздействию на отдельные компоненты МС особо подчеркивается, что модификация образа жизни (снижение массы тела и увеличение физической активности) является основным способом коррекции метаболических факторов риска (модификация образа жизни – терапия первой линии). Для лиц с избыточной массой тела и ожирением реально достижимая цель – снижение массы тела примерно на 7-10% за 6-12 месяцев, сочетающееся с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин в день. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (GLUT-4) в мышечных клетках. Регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинорезистентность.

Потеря веса всего на 5-10 кг способствует повышению чувствительности тканей к действию собственного инсулина, что в свою очередь помогает восстановлению баланса глюкозы у людей с НТГ, а у больных СД 2 типа

улучшает показатели углеводного и других обменных процессов, предотвращая тем самым риск развития многих осложнений, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Голодание при МС противопоказано, так как является тяжелым стрессом и при имеющихся метаболических нарушениях может привести к острым сосудистым осложнениям, депрессии, срыву в «пищевой запой». Быстрое снижение веса закономерно приводит к нарастанию активности воспаления и прогрессии фиброза. Питание должно быть частым, пищу следует принимать малыми порциями (обычно три основных приема пищи и два-три промежуточных) при суточной калорийности пищи не более 1500 ккал. Снижение содержания жиров в потребляемой пище до 20-30% и доли углеводов до 40-45% способствует уменьшению массы тела, повышению чувствительности тканей к инсулину, улучшению липидного профиля и снижению АД. При этом из пищи необходимо исключить в первую очередь продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (сахар, конфеты, мед, шоколад и др.), поскольку именно они способствуют повышению секреции инсулина поджелудочной железой, а также способствуют более скорому развитию внутрисекреторной недостаточности.

5.2. Медикаментозное лечение

5.2.1. Коррекция ИР

(восстановление чувствительности тканей к инсулину)

Принципиальную роль в патогенезе НЖБП играет инсулинорезистентность, что послужило предпосылкой к изучению эффективности применения инсулиновых сенситайзеров при НЖБП.

Эффекты бигуанидов обусловлены уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого через активизацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что приводит к снижению синтеза ТГ из жирных кислот и митохондриального окисления, накоплению жира в печени. Метформин – препарат из группы бигуанидов, также действует непосредственно на инсулиновый рецептор, повышая активность тирозинкиназы и, следовательно, увеличивая внутриклеточный градиент глюкозы. Описано центральное, аноректическое действие метформина, приводящее к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела. Уменьшение инсулинорезистентности на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАСГ. Нормализация биохимических показателей сопровождается уменьшением гистологической активности НАСГ и степени стеатоза печени, однако влияние метформина на фиброз печени остается еще предметом исследований.

Относительно тиазолидиндионов имеются сообщения о фактах повышения уровня трансаминаз, изменения морфологической картины печени, а также развития острой печеночной недостаточности в небольших группах пациентов, однако гепатотоксичность препаратов требует изучения.

AGA, AASLD и ACG (2012 г.) рекомендуют использовать пиоглиита-зон для лечения гистологически верифицированного стеатогепатита.

Однако, следует отметить, что большинство больных, участвовавших в клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность пиоглитазона в терапии НАСГ, не страдали СД; безопасность и эффективность длительного приема пиоглитазона больными НАСГ не изучена (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В).

5.2.2. Коррекция липидного обмена

В условиях сочетания атерогенной дислипидемии и НЖБП гиполлипидемическая терапия требует дифференцированного подхода. Учитывая общий патогенез заболевания, у пациентов с НЖБП эффективным является применение статинов, в отношении которых существует ряд противоречий. Клиницисты вынуждены учитывать сложные механизмы взаимодействия статинов с метаболизмом печени в данных условиях. К настоящему времени выполнено ограниченное число исследований эффективности и безопасности статинов для лечения НЖБП. С одной стороны, по мнению G. Anfossi et al. (2004), положительный эффект статинов преодолевает риск побочных печеночных эффектов при сопровождающемся дислипидемией НАСГ у пациентов с инсулинорезистентностью (Anfossi G., Massucco P., 2004). К тому же, статины могут оказаться эффективными при стеатозе благодаря способности уменьшать доставку свободных жирных кислот в печень или воздействию на сигнальную систему инсулина через изменение обмена адипонектина. Однако действие статинов на клетку при НЖБП до конца не изучено. Например, существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR). Описаны и другие «мишени» для статинов на молекулярном уровне, влияя на которые они могут оказывать направленное действие на активность НЖБП. С другой стороны, установлено, что статины могут вызывать дозозависимое повышение уровней АЛТ и АСТ с 3-кратным превышением верхней границы нормы (Cohen L. H., van Leeuwen R. E., 2000; Souza O., Tadeu S., 2010). Повышение трансаминаз, как правило, бессимптомное и наблюдается при терапии статинами в терапевтических дозах у < 1% больных, в максимальных дозах – у 2,3% больных (Pasternak R. C., 2002; Parra J. L., Reddy K. R., 2003; Gotto A. M., 2004). По данным S. de Denus, S. A. Spinier (2004), повышение трансаминаз наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов (de Denus S., Spinier S. A., 2004). Кроме того, повышение дозы статинов приводит к прогрессированию НЖБП, что в свою очередь является одной из причин повышения атерогенной дислипидемии.

Согласно рекомендациям AGA, AASLD и ACG (2012 г.), статины могут быть использованы для лечения дислипидемии у пациентов с НЖБП и НАСГ, принимая во внимание отсутствие доказательств о возрастании риска серьезных

побочных эффектов среди больных НЖБП и НАСГ от приема статинов (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В). Однако, пока отсутствуют рандомизированные клинические исследования с гистологическим контролем эффективности лечения статинами, эти препараты НЕ могут быть использованы целенаправленно для лечения НАСГ (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В)

Таким образом, наличие НЖБП у пациентов с МС ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии и диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения дислипидемии у данной категории больных. На сегодняшний день в качестве самостоятельного направления может рассматриваться терапия **фосфолипидными препаратами (ФЛ)**, являющимися бесспорными лидерами среди гепатопротекторов. Основные функции ФЛ заключаются в нормализации текучести клеточных мембран и репарации гепатоцитов за счет восстановления фосфолипидного бислоя, активации митохондриальных и микросомальных ферментов, уменьшении окислительного стресса за счет предотвращения окисления жира в печени. Кроме того, ФЛ обладают антифибротическим действием, способствуют регрессии фиброза путем подавления активности коллагеназы и трансформации звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие. Способствуют снижению накопления холестерина в печени путем ингибирования холестеринацилтрансферазы. ФЛ широко применяются при метаболическом синдроме как составляющая комбинированной терапии гиперлипидемических состояний, нарушений углеводного обмена, ожирения.

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при НАСГ оказывают иммуномодулирующее, антиапоптотическое, антифибротическое, цитопротекторное (УДХК встраивается в фосфолипидный слой мембраны гепатоцита, повышает ее устойчивость к повреждающим факторам) действие, в суточной дозе 10-15 мг/кг/сут положительно влияют на биохимические показатели и выраженность стеатоза.

Препараты, содержащие метионин

Метионин является незаменимой аминокислотой, которая не синтезируется в организме человека и поступает в составе белков пищи, являясь жизненно необходимой. В первую очередь метионин необходим для синтеза холина, увеличение содержания которого способствует увеличению синтеза эндогенных ФЛ и уменьшению отложения в печени нейтрального жира. Вследствие дефицита холина и лецитина накапливающиеся в печени триглицериды могут метаболизироваться до диацилглицерола (DaCosta K. L., Cochary E. F., 1993). То, что лецитин и холин являются абсолютно необходимыми для поддержания нормальной функции печени, убедительно подтверждает тот факт, что у лиц, получающих полусинтетическую диету, дефицитную по холину, в течение нескольких недель отмечалось значимое увеличение в крови таких показателей, как АЛТ и ГГТП (Zeisei S. H., 1991)

У пациентов, длительно получающих парентеральное питание с недостаточным содержанием холина и лецитина, развивалась жировая инфильт-

рация печени (Lakka H. M., Laaksonen D. E., 2002). Напротив, добавление холина в форме лецитина способствовало обратному развитию стеатоза печени у этих пациентов. Таким образом, метионин и ФЛ усиливают действие друг друга, являясь источником эндогенных и экзогенных ФЛ, и улучшают функциональное состояние клеток печени и оказывают гепатопротекторный и гипополидемический эффекты. Кроме того, метионин снижает концентрацию холестерина, участвует в обмене серосодержащих аминокислот, синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, преобразует действие гормонов, витаминов (В₁₂, аскорбиновой, фолиевой кислот), ферментов, белков, участвует в реакциях переметилирования, дезаминирования, декарбоксилирования.

Уникальную метаболическую комбинацию, содержащую в своем составе метионин (0,75 г), янтарную кислоту, инозин и никотинамид, представляет собой препарат **ремаксол**. Благодаря этой комбинации в организме происходит синтез эндогенного аденозилметионина, который участвует в трех типах биохимических реакций:

- 1). реакции трансметилирования (важный этап синтеза фосфолипидов – фосфатидилхолина, обеспечивающего текучесть мембран и их поляризацию, которая играет заметную роль в синтезе желчи);
- 2). реакции транссульфурирования (синтез глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта);
- 3). синтезе полиаминов (предшественников других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А).

Известно, что в условиях гипоксии увеличивается интенсивность окислительных процессов в цикле Кребса, возрастает внутриклеточный фонд макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфата), обеспечивается переход глюкозы в гликоген, стабилизируется липидный обмен, повышается активность ферментов первой линии свободнорадикальной защиты (супероксиддисмутаза [СОД] и каталаза [КАТ]), стабилизируется уровень восстановленной части тиолдисульфидной антиоксидантной системы.

Янтарная кислота, являющаяся активным веществом препарата, обладает прямым модифицирующим воздействием на клеточный метаболизм, активизирует аэробный гликолиз.

Потенцирующие эффекты других биологически активных компонентов способствуют восстановлению дыхательной цепи митохондрий (никотинамид), усилению синтеза макроэргических молекул (инозин).

В лечении НЖБП одним из перспективных направлений является коррекция митохондриальной дисфункции и восстановление утраченной при гипоксии и оксидативном стрессе энергосинтезирующей функции клеток, включая клетки системы мононуклеарных фагоцитов (Козлов В.К., Стельмах В.В., 2004).

В этой связи метаболический корректор ремаксол, обладающий антиоксидантным/антигипоксантным и цитопротекторным действием, можно рассматривать как перспективный гепатопротектор у пациентов в НАСГ.

В работе Стельмах В. В., Радченко В. Г. (2011) показаны положительные эффекты ремаксолола при внутривенном капельном введении по 400 мл один раз в сутки в течение 11 дней, направленные на редукцию основных клинических синдромов НАСГ (болевого, абдоминального, диспепсического, астеновегетативного синдрома), улучшение функционального состояния печени (снижение выраженности синдрома цитолиза, холестаза), уменьшение выраженности гепатомегалии, снижение степени стеатоза печени. Существенно важным явился факт влияния ремаксолола на показатели липидного обмена. Отмечалось снижение уровня общего холестерина, триглицеридемии, уменьшение коэффициента атерогенности. Кроме того, наблюдалось уменьшение выраженности процессов ПОЛ мононуклеаров периферической крови (Стельмах В. В., Радченко В. Г., Козлов В. К., 2011).

Полиненасыщенные жирные кислоты

Широкий спектр клинико-фармакологических эффектов, физиологичность и безопасность действия Омега-3 ПНЖК позволяет рекомендовать их активное применение для профилактики и лечения сердечнососудистых заболеваний.

Основной функцией ПНЖК является их участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтезе эйкозаноидов (биологически активных веществ – тканевых гормонов): простагланцинов (ПЦ), простагландинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и тромбоксанов (ТК).

Механизмы действия Омега-3 ПНЖК:

- подавление синтеза провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов 2-й серии, лейкотриенов 4-й серии) из арахидоновой кислоты;
- активизация синтеза противовоспалительных эйкозаноидов (простагландинов 3-й серии, лейкотриенов 5-й серии);
- уменьшение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли и интерлейкина-1;
- подавление влияния на фактор роста эритроцитов (PDGF), уменьшение агрегации эритроцитов, стимуляция расслабления эндотелиальных клеток стенок кровяных сосудов;
- нормализация липидного обмена – снижение уровня ТГ и ЛОНП в плазме крови;
- подавление синтеза ТГ и аполипопротеина в печени, активизация выведения печенью и периферическими тканями из кровотока ЛОНП, увеличение экскреции желчных кислот в кишечнике, повышение уровня ЛПВП.

5.2.3. Мембраностабилизаторы и антиоксиданты

К ним относятся α -липоевая кислота, α -токоферол, витамин С, ФЛ, адеметионин, глутатион, милдронат, ремаксол.

В качестве антиоксидантов также применяют цинктерал, селенит. Альфа-липоевая кислота является метаболическим стимулятором, способствует утилизации углеводов, оказывает противовоспалительное, антифибротическое, антиоксидантное действие.

Согласно рекомендациям AGA, AASLD и ACG, витамин Е (α -токоферол), назначенный в суточной дозе 800 МЕ, улучшает гистологию печени у больных без диабета при гистологически верифицированном НАСГ и должен рассматриваться у таких пациентов как терапия 1-й линии (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В). Однако, пока не появились новые данные об эффективности терапии, витамин Е не рекомендуется для лечения больных диабетом со стеато-гепатитом, НЖБП без гистологической верификации, криптогенным циррозом печени или циррозом, явившимся следствием НАСГ (класс рекомендаций 1, уровень достоверности С).

5.2.4. Антифибротическая терапия

Антифибротическая терапия неразрывно связана с этиологическим и патогенетическим лечением хронических гепатитов. В большинстве случаев препараты для устранения этиологического фактора гепатитов являются и антифибротическими средствами. Выявлено антифибротическое действие у противовирусных препаратов, пентоксифиллина, фосфатидилхолина, глюкокортикостероидов, донаторов оксида азота, витамина Е, антагонистов эндотелиновых рецепторов, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, силимарина.

Антифиброзный эффект пентоксифиллина (ингибитор фосфотидилэстеразы) проявляется через улучшение микроциркуляции, снижение пролиферативной активности звездчатых клеток *in vivo* и *in vitro*. У этого препарата также отмечены антиоксидантные свойства, способность подавлять активность фактора некроза опухоли- α и снижать коллагенообразование.

Проводится поиск препаратов с направленным антифибротическим действием:

- элиминация повреждающего агента (интерлейкин-10, ингибиторы TNF – противовоспалительный эффект; антиоксиданты – подавление фибротических процессов в ответ на оксидативный стресс);
- подавление профибротической активности звездчатых клеток (интерфероны, фактор роста гепатоцитов, агонисты PPAR γ);
- поддержание активной антифибротической активности звездчатых клеток (антагонисты TGF β 1 – уменьшают синтез матрикса и усиливают его распад; антагонисты PDGF, оксид азота, ингибиторы АПФ – подавляют пролиферацию клеток Ито);

- влияние на секрецию коллагенов звездчатыми клетками печени (ингибиторы АПФ, ингибиторы полигидроксилаз, интерферон γ – уменьшают фиброз; антагонисты эндотелиновых рецепторов – уменьшают фиброз и портальную гипертензию);
- действие на апоптоз клеток Ито (гилотоксин, NGF – фактор роста нейронов – стимулируют апоптоз);
- усиление распада коллагенового матрикса (металлопротеиназы, антагонисты тканевого ингибитора ММП; антагонисты TGF β 1 – снижают активность ТИМП и повышают активность ММП; релаксин – снижает активность ТИМП и повышает активность ММП) (Rockey D.C., 2005).

5.2.5. Антигипертензивная терапия

В случае, когда при изменении образа жизни не достигается адекватный контроль АД, прибегают к антигипертензивной терапии. При выборе антигипертензивных препаратов необходимо учитывать патогенетические механизмы развития гипертензии у данной категории больных и имеющиеся у них метаболические расстройства.

Лечение артериальной гипертензии. Идеальный антигипертензивный препарат в данной клинической ситуации должен обладать доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки, не иметь отрицательных метаболических эффектов, воздействовать на патогенетические звенья АГ при инсулинорезистентности и обладать целым рядом протективных эффектов (кардио-, нефро-, вазопротекция) с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз. В этом плане наиболее предпочтительны ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, α -адреноблокаторы, селективные в-блокаторы.

В целом лечение НАСГ зависит от активности воспаления и стадии фиброза. При начальных проявлениях и слабой степени активности воспаления достаточно соблюдения диетических рекомендаций с ограничением суточного потребления жиров, отказом от употребления алкоголя, консервированных продуктов и (по возможности) медикаментов. Наблюдение за такими пациентами следует проводить с периодическим контролем (1 раз в 3-6 месяцев).

6. Заключение

Развитие НЖБП неразрывно связано с метаболическими показателями, влияющими на прогноз заболевания, который определяется как прогрессирующим патологическим процессом в печени, так и увеличением частоты осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Своевременная диагностика НЖБП, мероприятия по модификации образа жизни, вовремя назначенная терапия, воздействующая на основные патогенетические звенья развития НЖБП, позволяют добиться не только улучшения липидного профиля, но и нормализации функционального состояния печени.

Список литературы

1. Драпкина О. М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология в России / О. М. Драпкина, В. И. Смирин, В. Т. Ивашкин // РМЖ. 2011. № 28. С. 1717.
2. Ивашкин В. Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева. М.: Мед. информ. агентство, 2011. 220 с.
3. Козлов В. К. Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной этиопато-генетической терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / В.К. Козлов, В. В. Стельмах // Медицинские новости. 2004. № 4. С. 5-9.
4. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. М., 2009. 182 с.
5. Мамедов М. Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома / М. Н. Мамедов. М.: Мультипринт, 2005. 24 с.
6. Пиманов С. И. Американские рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени: кое-что проясняется / С. И. Пиманов // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012. № 2. С.92-96.
7. Полунина Т. Е. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2009. № 1. С. 14-19.
8. Стельмах В. В. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах / В.В. Стельмах, В. Г. Радченко, В. К. Козлов // Терапевтический архив. 2011. № 2. С. 67-71.
9. Accumulation of 1,20sn-diradylglycerol with increased membrane-associated protein kinase C may be the mechanism for spontaneous hepatocarcinogenesis in choline deficient rats / K. A. DaCosta, E. F. Cochary, J. K Blusztajn, S. F. Garner, S. H. Zeisei // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. P. 2100-2105.
10. Bellentani S. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in general population: report from the Dyonisos study // S. Bellentani, G. Pozzato // Gut. 1999. Vol. 44, № 3. P. 874-80.
11. Cohen L. H. Equallypotent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P 450 enzymes / L. H. Cohen, R. E. van Leeuwen, G. C. van Thiel // Biopharm. Drug Dispos. 2000. Vol. 21. P. 353-364.
12. De Denus S. Statins and liver toxicity: a meta-analysis / S. de Denus, S.A. Spinier, K. Miller // Pharmactitherapy. 2004. Vol. 24, № 5. P. 584-591.
13. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni // Dig Dis. 2010. Vol. 28. P. 155-161.
14. Gotto A. M. The case for over the counter statins / JI. M. Gotto // Am J Cardiol. 2004. Vol. 94. P753-756.
15. Parra J. L. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs / J. L. Parra, K. R. Reddy // Clin. Liver. Dis. 2003. Vol. 7, № 2. P. 415-433.
16. Pasternak R. C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins / R. C. Pasternak, S. C. Smith // JACC. 2002. Vol. 40. P. 567-572.
17. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits / G. Anfossi, P. Massucco, K. Bonomo, M. Trovati // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2004. Vol. 14. P. 215224.
18. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / S.H. Chen, F. He, H. L. Zhou, H. R Wu, C. Xia, Y. M. Li // Journal of Digestive Diseases. 2011. Vol. 12. P. 125-130.
19. Rockey D. C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease / D. C. Rockey // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 3. P. 95-107.
20. Souza O. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease / O. Souza, S. Tadeu, A. Cavaleiro // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2010. Vol. 25. P. 357-361.
21. Targer G. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / G. Targer, P. D. Day, E. N. Bonora // Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. P. 1341-1350.
22. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H. M. Lakka, D. E. Laaksonen, T. A. Lakka, L. K. Niskanen, E. Kumpusalo // JAMA. 2002. Vol. 4, N 21. P. 2709-2716.
23. Zeisei S. H. Choline, an essential nutrient for humans / S. H. Zeisei, K. A. DaCosta, P. D. Franklin // FASEB J. 1991. Vol. 5. P. 2093-2098.