

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

М.Е. Семендяева

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий ФМБА России, Москва*

Неалкогольная жировая болезнь печени является важной медицинской и социальной проблемой. По-существу, ее можно отнести к проблемам междисциплинарным, поскольку она включает вопросы, связанные с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом, дислипидемией, обструктивным апноэ сна. Ввиду стертой клинической манифестации неалкогольная жировая болезнь печени нередко диагностируется на поздних стадиях болезни – фиброза и цирроза печени. Для выявления ранних обратимых стадий заболевания и своевременного начала комплексной терапии необходимо использование скрининговых методов диагностики.

*Ключевые слова:* стеатоз, стеатогепатит, инсулинорезистентность, метаболический синдром, дислипидемия.

### NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM

M.E.Semendyaeva

The article considers the non-alcoholic fatty liver disease as an important medical and social problem. This problem include such questions as metabolic syndrome, essential lipoproteinemia, insulinoreistance. It is possible to consider non-alcoholic steatohepatitis as predictor of liver fibrosis and cirrhosis. The questions of diagnosis and treatment are discussed.

*Key words:* steatosis, steatohepatitis, insulinoreistance, metabolic syndrome, dislipidemia.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как важная медицинская и социальная проблема, поскольку включает в себя спектр клинико-морфологических понятий: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и чревата развитием фиброза и цирроза печени.

Термин НАСГ был предложен Ludwig в 1980 г. применительно к пациенту, страдавшему ожирением и диабетом 2 типа и не употреблявшему алкоголя в гепатотоксических дозах. НАЖБП рассматривается как печеночный компонент метаболического синдрома в сочетании с абдоминально-висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией с частотой стеатоза печени 95-100% и НАСГ – 20-47%.

НАЖБП встречается во всех возрастных группах, с большей частотой в возрастной кате-

гории 40-60 лет. НАЖБП и НАСГ – наиболее частая причина лабораторных признаков цитолиза у взрослого населения США, на долю которого приходится 69% больных с патологией печени [1-5]. По данным Клиники им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М.Сеченова [5], доля больных НАСГ составила 5,2% в структуре хронических заболеваний, потребовавших проведения биопсии печени. Доля НАСГ и цирроза печени в его исходе в группе больных с хроническими заболеваниями печени неуточненной этиологии оказалась равной 6,8% [2, 6]. По данным открытого многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования, проведенного в России, в рамках которого ставилась задача анализа заболеваемости городского населения, НАЖБП выявлялась у 27% из 30 тыс. обследованных амбулаторных пациентов. При этом у 16,8% сформировался

НАСГ и у 2,9% – цирроз печени. Отсутствие специфических жалоб приводит к низкой обращаемости пациентов за медицинской помощью, отсутствию медикаментозной терапии и прогрессированию патологического процесса. Доказательством является тот факт, что только 1% обследованных знал о своем заболевании [1, 8].

В патогенезе НАЖБП выделяют 2 основных звена: инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов, регулирующих жировой обмен. Периферическая инсулинорезистентность приводит к гипергликемии и гиперинсулинемии, нарастанию липолиза и высвобождению свободных жирных кислот, скорость окисления которых снижается, что приводит к отложению избытка триглицеридов в клетках печени. Способствуют развитию инсулинорезистентности наследственность, абдоминальное ожирение, недостаток физической активности, переедание. В генезе НАЖБП обсуждается значение ряда факторов и механизмов: экзогенных факторов, гормонов, генетических механизмов. Среди экзогенных причин решающее значение имеют избыточное питание и недостаточная физическая активность. Принято считать, что чаще всего (69-100% случаев) НАСГ сочетается с ожирением [9]. Масса тела таких больных превышает идеальную на 10-20%; в случае превышения массы тела на 10-20% риск возникновения диабета 2 типа на 44% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Абдоминальный тип ожирения является характерным атрибутом развития стеатогепатита (СГ) и НАСГ. Его особенностью являются активно протекающие метаболические процессы. При этом низкая концентрация рецепторов инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышению продукции жирных кислот, увеличению уровня триглицеридов в крови и процессу атерогенеза. В то же время в 2,7 - 9% НАСГ наблюдается у лиц с нормальной массой тела. При быстрой потере веса и формирующемся при этом синдроме мальабсорбции также возможно формирование НАЖБП в силу повышенного поступления свободных жирных кислот в печень, снижения скорости их бета-окисления в митохондриях, а также снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности.

Ведущее место среди гормональных нарушений занимает инсулинорезистентность с первично повышенной секрецией инсулина. Развитию ее способствуют не «классические»

контринсулярные гормоны (глюкагон, глюкокортикоиды и норадреналин) и протеогормоны, которые образуются в жировой ткани – адипокины. Среди них важная роль принадлежит адипонектину, который повышает чувствительность рецепторов к инсулину. При ожирении выработка адипонектина снижается и развивается инсулинорезистентность. Полагают, что это может быть обусловлено генетическими факторами. Адипонектины влияют также на процессы воспаления, некроза, апоптоза и фиброобразования. Посредством активации факторов транскрипции происходит экспрессия ряда метаболических ферментов, в том числе для окисления жирных кислот и их синтеза.

Немаловажную роль в патогенезе НАЖБП отводят генетическому полиморфизму генов, участвующих в регуляции метаболизма липидов и углеводов [10]:

1. mi RNA-10b регулирует накопление липидов и уровень триглицеридов в культуре клеток L02, подавляя синтез альфа-рецепторов; PPAR-альфа активирует гены ферментов окисления свободных жирных кислот и подавляет их транспорт в гепатоциты. Блокада этих рецепторов скорее всего и служит причиной развития стеатоза [11];

2. Полиморфизм генов EN PP1\PC- 1Lys 121 GLN et IRS-1Gly 972 Arg – маркер повышенного риска фиброза и более злокачественного течения болезни [12];

3. Полиморфизм гена PN PLA 3, кодирующего синтез белка адипонутрина, приводящий к снижению активности триацилглицеролгидролаз и увеличению концентрации триглицеридов за счет снижения диглицеридов;

4. Полиморфизм гена MTP-493 G\T, кодирующего белок-переносчик триглицеридов в аполипопротеины очень низкой плотности, ведущий к нарушению утилизации липидов из клеток печени [13].

Механизм повреждения печени объясняют с позиций теории 2-х толчков. Первый – избыточное накопление жира в печеночных клетках. В связи с избыточным поступлением свободных жирных кислот в печень возрастает роль микросомального окисления с участием цитохрома P450 и нарастанием активных форм кислорода. Нарушение митохондриального окисления приводит к дефициту АТФ. Конечный результат процесса – перекисное окисление липидов, накопление токсичного малонового диальдегида и развитие окислительного

стресса, выработка Fas-лиганда, фактора некроза опухолей альфа, трансформирующего фактора роста бета, интерлейкина-8 и гибель гепатоцитов.

**Клиническая картина** НАЖБП в большинстве случаев характеризуется бессимптомным течением и нередко выявляется при лабораторном или инструментальном исследовании. Симптоматика не является специфичной и не коррелирует со степенью активности процесса – слабость, утомляемость, правоподреберные боли; кожный зуд не характерны. Физикальное обследование в 50-75% случаев выявляет гепатомегалию с различной степенью выраженности стеатоза и фибротических изменений. На стадии цирроза появляются характерные клинические симптомы этого процесса, портальная гипертензия и в 95% случаев – спленомегалия.

**Диагностика.** Чаще всего НАЖБП диагностируется у пациентов, обследующихся по поводу других заболеваний или при скрининговом УЗИ брюшной полости. Однако можно сказать, что НАЖБП является диагнозом исключения. При этом следует исключить в первую очередь злоупотребление алкоголем, вирусные гепатиты, нарушения обмена меди и железа, лекарственные гепатиты; реже – аутоиммунный гепатит в силу яркости клинической симптоматики, выраженности цитолитического и холестатического синдромов. Следовательно, с целью верификации диагноза при выявлении диффузных изменений паренхимы печени следует рекомендовать скрининговое обследование: а) биохимическое исследование крови, б) определение маркеров вирусных гепатитов, в) при наличии суглости кожных покровов, гиперпигментации кожных складок – исследование сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, ферритина, г.) для исключения болезни Вильсона-Коновалова на уровне поликлинического звена можно ограничиться осмотром окулиста с целью обнаружения кольца Кайзера-Флейшнера.

Биохимическое исследование крови при стеатозе свидетельствует об отсутствии изменений. При развитии неалкогольного стеатогепатита \НАСГ\ выявляются признаки поражения печени – повышение активности трансаминаз (регистрируется у 50-90% больных), гамма-ГТ и щелочной фосфатазы (у 30-60% больных), а также билирубина (у 12-17% больных). Как правило, уровень трансаминаз не превышает норму более чем в 4-5 раз, при этом АЛТ выше уровня

АСТ, а степень повышения не имеет достоверной связи с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Активность ферментов холестаза и билирубин увеличена не более чем в 2 раза. В ряде случаев НАЖБП отмечается изолированное повышение активности гамма-ГТ в пределах 2 норм. У 10-25% больных растет уровень гамма-глобулинов и антинуклеарный фактор, но значимость этих изменений пока не установлена. Спутником НАЖБП является дислипидемия со значимым увеличением триглицеридов (1,7 ммоль) и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (менее 0,9 ммоль/л) у мужчин и менее 1,0 ммоль/л у женщин.

УЗИ дает возможность установить наличие гепатомегалии, оценить степень выраженности стеатоза печени и выявить признаки формирования портальной гипертензии. Признаки жировой дистрофии, на основании которых УЗИ ставит конкретный диагноз, следующие: диффузное увеличение яркости печеночной паренхимы, повышение эхогенности, превышающей таковую у почек; нечеткость сосудистого рисунка; дистальное затухание эхосигнала. Метод характеризуется высокой чувствительностью (до 89%) и специфичностью до 93%) применительно к НАЖБП, но при условии, что содержание жира в печени превышает 30%

Компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ). Основными КТ-признаками НАЖБП являются: снижение рентгеноплотности печени до нп 3-5 НИ (при норме 50-75 НИ); рентгеноплотность печени меньше рентгеноплотности селезенки, более высокая плотность внутripеченочных сосудов, воротной и нижнепеченочной вен в сравнении с плотностью печеночной ткани. МРТ с использованием фазового контраста дает возможность оценить количественное содержание жировой ткани. Очаги снижения интенсивности сигнала на T1 взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени.

**Биопсия печени и морфологическое исследование** являются золотым стандартом диагностики НАЖБП, поскольку дают возможность оценить степень стеатоза, стадию фиброза, наличие некробиотических и воспалительных изменений, а также провести дифференциальную диагностику стеатоза и НАСГ и исключить иные причины поражения печени. Показания к проведению биопсии определяются в каждом конкретном случае, но большей частью при актив-

ности трансаминаз более 2-х норм. Для морфологической оценки степени активности и стадии фиброза используются системы, предложенные E.M.Brant, D.E.Kleiner et C.A.Matteoni [6]. Можно рекомендовать также шкалу оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score-NAS), которая позволяет дать комплексную оценку в баллах морфологических изменений в печени и объединяет такие критерии как выраженность стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов.

**Известны 2 типа стеатоза.** Чаще это крупнокапельное ожирение, реже – мелкокапельное, но возможно сочетание этих 2-х типов. НАСГ морфологически характеризуется крупнокапельной жировой дистрофией гепатоцитов – главным образом в 3-й зоне ацинуса; также отмечается баллонная дистрофия. Воспаление большей частью мягкое и представлено внутридольковыми инфильтратами, состоящими из полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Тельца Меллори обнаруживаются не всегда и в меньшем количестве в сравнении с алкогольным гепатитом. Фиброз (перисинусоидальный и перипортальный) на ранней стадии обнаруживается в 3-й зоне ацинуса, но может прогрессировать. Следует отметить, что 4-я стадия фиброза по Brant характеризуется значительным уменьшением жира в гепатоцитах при наличии баллонной дистрофии; меняется соотношение лобулярное\портальное воспаление, что делает сложной диагностику НАСГ с исходом в цирроз. Выявление мелкокапельной жировой дистрофии, преобладание портального воспаления и/или фиброза над лобулярным, отсутствие перисинусоидального фиброза в 3-й зоне ацинуса, поражение желчных протоков или их пролиферация, наличие веноокклюзивных повреждений ставят диагноз НАСГ под сомнение. Следует исключить и другие возможные причины поражения печени при выявлении крупнокапельной жировой дистрофии печени, охватывающей менее 30% ацинуса, лимфофоликулов, эозинофилов или плазмочитов, мостовидных некрозов, эндофлебита и холестаза. Такие изменения могут быть при лекарственных поражениях печени и в частности – статиновых гепатитах.

Для диагностики НАЖБП разработан ряд неинвазивных методов, позволяющих оценить степень некробиотических изменений, воспаления, выраженность стеатоза и стадию фиброза. Примером может служить диагностическая па-

нель Фибромакс, включающая в себя Актитест, Фибротест, Стеатотест и Нэштест. Указанные тесты позволяют на основании специального математического расчета, включающего биохимические показатели крови и антропометрические данные, установить диагноз НАЖБП, активность воспалительного процесса и стадию фиброза, исключая при этом саму возможность алкогольной болезни печени. Анализы крови включают определение альфа2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, гамма-ГТ, общего билирубина, АЛТ, АСТ, глюкозы крови натощак, тиреоглобулина, общего холестерина. Существует также диагностическая панель Стеатоскрин, которая дает возможность сделать заключение о риске развития фиброза и выраженности стеатоза. Тест Фибромакс во многих случаях может заменить гистологическое исследование печени, обладая достаточно высокой точностью.

**Эластография печени** выполняется на аппарате Фиброскан и позволяет оценить наличие и степень выраженности фиброза. Теоретической предпосылкой разработки эластографии печени послужил клинический опыт расщипровки уплотнения печени при пальпации.

К инструментальным методам определения фиброза печени можно отнести и доплеровское исследование сосудов печени, так как гемодинамические показатели кровотока в органе меняются по мере возникновения препятствия току крови в связи с разрастанием фиброзной мембраны вдоль синусоидов.

#### **НАСГ при метаболическом синдроме**

В процессе обследования больных НАЖБП нередко выявляется симптомокомплекс метаболического синдрома (МС), характеризующийся избыточной массой тела, дислипидемией, нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией. Риск развития НАСГ у больных МС зависит от степени инсулинорезистентности. По результатам корреляционного анализа выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи между степенью инсулинорезистентности, измеренной по НОМА, уровнем инсулина, С-пептида и диагностическими маркерами НАСГ. Патогенетической основой развития НАСГ является феномен инсулинорезистентности (ИР) со снижением чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или повышенном количестве. Важным патогенетическим звеном высту-

пает нарушение метаболизма глюкозы и липидов в жировой ткани с усилением липолиза и выделением свободных жирных кислот, а в конечном итоге – усугублением печеночной инсулинорезистентности. Причины ИР недостаточно изучены. В большей части случаев прослеживается роль наследственных факторов. Имеют значение и внешние факторы риска – гиперкалорийная диета, низкая физическая активность, патологические состояния, сопровождающиеся избыточным бактериальным ростом в кишечнике [9]. При конечной оценке результатов обследования больных МС установлено, что частота стеатоза составила 100 %, а распространенность НАСГ – 41,7%. Это явилось основанием для выделения печеночного клинического варианта МС.

Пациенты МС, обследованные О.Н. Корневой и соавт. [14, 15] специфических жалоб не предъявляли и большей частью поражение печени было выявлено случайно при обследовании. Возраст больных варьировал от 21 до 64 лет; в 16% случаев НАСГ сочетался с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, в 84% – с высоким уровнем триглицеридов. В 92% случаев был повышен уровень трансаминаз с преобладанием АСТ, из них у 80% – умеренно, а у 20% – значительно. При исследовании биоптатов печени во всех случаях выявлена морфологическая картина, характерная для НАСГ. Отмечено, что гистологические изменения сходны с таковыми при алкогольном поражении печени, но в меньшей степени выраженности.

В настоящее время сформировалось мнение о возможной связи развития МС с патологией органов пищеварительного тракта. С одной стороны органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС, а с другой – сами могут становиться органами-мишенями. Например, патология билиарного тракта при МС составляет 41,9%, патология печени – 64%. Пациенты МС имеют максимальный риск развития НАЖБП и НАСГ, выявляемый в 37,5% случаев [16, 17, 18].

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о возможных патогенетических механизмах повреждения печени при МС, а также о роли самой печени в возникновении и прогрессировании МС. Так, накопление в печени свободных жирных кислот приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, в том числе для глюкозы, нарушению использования глюкозы в гепатоцитах. Это ведет к по-

вышению резистентности тканей к инсулину, а также поддерживает гипогликемию. Печень насыщена липидами и синтезирует большое количество липопротеинов очень низкой плотности, которые модифицируются в липопротеины низкой плотности и, окисляясь под действием свободных радикалов, становятся ведущим фактором развития атеросклероза [19, 20, 21]. Ключевая роль в нарушении липидного обмена принадлежит печени, где изменения липидного спектра крови и холестеринового обмена происходят на уровне гепатоцита. При этом все органеллы гепатоцита принимают участие в обмене липидов и могут сами становиться мишенью метаболических нарушений. Печень – единственный орган, где осуществляется синтез желчных кислот; нарушение их энтерогепатической циркуляции является основой нередкого развития (до 50% больных) при НАСГ холестероза желчного пузыря.

Представляет интерес еще один аспект развития НАЖБП при метаболическом синдроме, касающийся вклада синдрома обструктивного апноэ во время сна в ее патогенез. В отдельных работах полученные авторами результаты проведенных исследований дают основания говорить о существовании тесной связи между этими состояниями. Так, F. Tanne et al. (2005) выявили достоверную ассоциацию между тяжелым синдромом обструктивного апноэ и увеличением активности сывороточных ферментов [22]. При этом у 12 из 32 пациентов биопсия печени выявила наличие стеатогепатита, сочетавшегося у 7 человек с фиброзом печени. В работе В.В. Фомина и соавт. [23] показано достоверное повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-ГТ апм МС с синдромом ночного апноэ. Именно у этих пациентов оказались максимальными антропометрические показатели висцерального типа ожирения, а также плазменный уровень С-пептида как маркера инсулинорезистентности. Связь между инсулинорезистентностью и НАЖБП подтверждена эпидемиологическими исследованиями [24]. Клинические данные позволяют обсуждать значение возникающей у больных синдромом ночного апноэ пароксизмальной гипоксии как фактора, усугубляющего прогрессирование НАЖБП и, в частности, ее значение в трансформации бессимптомного стеатоза в НАСГ [25]. По данным V. Polotsky et. al, у пациентов с синдромом ночного апноэ снижение сатурации O<sub>2</sub> артериальной крови во многом определяет выраженность

таких патологических признаков как воспаление, баллонная дистрофия и фиброз печени [26]. Полагают, что рост сывороточной активности гамма-ГТ отражает усиление оксидантного стресса с повреждением эндотелия [27]. Именно этим обстоятельством можно объяснить возрастающий риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц со стойким повышением гамма-ГТ в крови [28]. Так, в случае прироста гамма-ГТ на 1 стандартное отклонение риск МС возрастает в 1,26 раза, риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений – на 13%. В связи с этим требует изучения эффективность СРАР-терапии (масочная вентиляция легких с постоянным положительным давлением на выдохе) как возможного способа торможения развития НАЖБП, в то же время наличие признаков НАЖБП вероятно следует рассматривать как одно из показаний для использования этого метода лечения при синдроме обструктивного апноэ во время сна.

**Лечение.** Главная цель – предотвратить развитие цирроза печени и его осложнений. Естественно, большая часть мероприятий направлена на коррекцию метаболического синдрома и в том числе инсулинорезистентности [29, 30, 31]. Лечение необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности. Для снижения веса могут быть использованы препараты, назначаемые при морбидном ожирении, – орлистат, сибутрамин. Поскольку инсулинорезистентность рассматривают как главное звено патогенеза НАЖБП, назначают *инсулиносенситайзеры* – метформин из группы бигуанидов, способный угнетать глюконеогенез и синтез липидов в печени, воздействовать на инсулиновые рецепторы и улучшать транспорт глюкозы к клеткам. В клетках печени метформин активирует АМФ-зависимую протеинкиназу, угнетая глюконеогенез, в мышцах скелета и жировой ткани – способствует фосфорилированию инсулинового рецептора, перемещению транспортера глюкозы GLUT-4 из микросом в клеточную мембрану, что приводит к увеличению захвата глюкозы клетками и синтезу гликогена в миоцитах. В жировой ткани метформин подавляет процессы липолиза и высвобождение свободных жирных кислот в кровь, что уменьшает их приток к печени. Спектр положительных эффектов метформина включает уменьшение массы тела и стимуляцию бета-окисления свободных жирных кислот, снижение concentra-

ции триглицеридов и липидов низкой плотности в крови. Доказана безопасность метформина, не приводящего к развитию гипогликемии.

Относительно новый класс препаратов – *тиазолидиндионы или глитазоны*, селективно повышающие чувствительность инсулиновых рецепторов. Один из представителей этого класса – троглитазон не используется в связи с гепатотоксичностью; можно рекомендовать росиглитазон и пиоглитазон, уменьшающие содержание жира в печени.

*Урсодезоксихолевая кислота (УДХК).* В лечении НАЖБП используют ее противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный, антиапоптотический и антифибротический эффекты. Цитопротективное действие связано с предотвращением выхода цитохрома «С» из митохондрий, что приводит к уменьшению апоптоза холангиоцитов и каспаз. Иммуномодулирующий эффект ассоциирован с уменьшением экспрессии молекул HLA 1 и 11 классов на клетках билиарного эпителия и снижением выброса провоспалительных цитокинов. Весьма важным эффектом является снижение сывороточной концентрации N-терминального пептида коллагена 111 типа и матриксных металлопротеиназ с одновременным повышением уровня их тканевых ингибиторов, что клинически выражается в замедлении развития фиброза [32]. В результате лечения снижается активность сывороточных трансаминаз и выраженность жировой дистрофии. Продолжительность терапии – от нескольких месяцев до 2-х лет. Прием УДХК в больших дозах значительно снижает концентрацию сывороточных маркеров фиброза. В рандомизированное двойное слепое исследование 2009 г. было включено 126 пациентов с НАСГ, получавших высокие дозы препарата на протяжении 12 мес. (30 мг/кг/сут ) либо плацебо [32]. При этом уровень АЛТ ощутимо снизился в группе лечения без существенных побочных эффектов.

*Эссенциальные фосфолипиды* – группа препаратов с доказанной эффективностью в целом ряде клинических исследований. Преимуществом этих препаратов является их комбинированное действие. Эссенциальные или незаменимые фосфолипиды содержат незаменимые высшие полиненасыщенные жирные кислоты с большой длиной и наличием двойных связей в молекуле, которые не вырабатываются в организме. Гепатопротективное действие основывается на ингибировании процессов перекисного

окисления липидов, в частности – на супероксиддисмутазу и малоновый диальдегид, как одни из ведущих патогенетических механизмов поражения печени. Важным свойством является их мощное антиоксидантное действие. Мембраностабилизирующий эффект основан на повышении активности и текучести мембран. Исследования последних лет свидетельствуют о возможности коррекции жирового обмена и окисления липопротеинов низкой плотности. Таким свойством обладает *эссливер* – комбинированный препарат, содержащий, помимо эссенциальных фосфолипидов, лечебные дозы витаминов группы В, никотинамид и витамин Е. Препарат назначают курсами продолжительностью не менее 3-х месяцев.

К средствам патогенетической терапии можно отнести и препарат эслидин, представляющий собой комбинацию эссенциальных фосфолипидов и метионина, что повышает его эффективность [30].

Наиболее изученным является эссенциале форте Н – смесь эссенциальных фосфолипидов с высоким содержанием полиненасыщенного фосфатидилхолина – 1,2-дифосфатидилхолин. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие обеспечивается в первую очередь путем непосредственного встраивания молекул фосфатидилхолина в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного слоя мембран. Полиненасыщенные жирные кислоты фосфатидилхолина способствуют повышению активности и текучести мембран, предотвращают параллельное расположение фосфолипидов в мембране, в силу чего уменьшается плотность фосфолипидных структур и нормализуется проницаемость. Препарат способствует активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов, что поддерживает обменные процессы в клетках печени и способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала. Эссенциале форте Н назначается курсами по 3 мес. Или более длительно в зависимости от выраженности сдвигов клинико-лабораторных показателей.

*Липоевая кислота* (Берлитион) – воздействует на ключевой механизм развития НАЖБП – окислительный стресс. Мишень воздействия – митохондрии, ответственные за тканевое дыхание. При этом оптимизируется работа митохондриальных ферментов и улуч-

шается утилизация углеводов. Антиоксидантное действие липоевой кислоты состоит в инактивации свободных радикалов и восстановлении эндогенных систем защиты. Липотропное действие препарата обусловлено тем, что облегчается перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий с последующим окислением за счет повышенной выработки коэнзима А. Липоевая кислота подавляет синтез оксида азота гепатоцитами и клетками Купфера в ответ на эндогенные токсические воздействия. Продолжительность приема препарата 1 - 4 мес.

Разрабатываются новые препараты для лечения НАЖБП: GS 9450 – ингибитор каспаз – ферментов, вызывающих апоптоз; ингибитор апоптоза – ТРО 19622, увеличивающий продолжительность жизни кардиомиоцитов, нейронов и гепатоцитов, связывающийся с белками мембраны митохондрий, регулирующих апоптоз; ингибитор фосфодиэстеразы – ASP 9831, антагонист каннабиоидных рецепторов 1 типа СР - 945598 и рекомбинантный лептин [33-37].

Проблема антигиперлипидемической терапии при НАЖБП пока далека от однозначного решения. С одной стороны считается, что препараты, нормализующие липидный спектр крови, сами по себе в большинстве случаев не оказывают положительного воздействия на биохимические и гистологические признаки НАСГ, но могут использоваться в комплексной терапии с целью предотвращения осложнений метаболического синдрома. С другой стороны, применение антигиперлипидемических препаратов следует считать показанным, но в то же время большинство из них, в частности считающиеся сегодня эталонными *статины*, могут сами по себе способствовать нарастанию активности сывороточных трансаминаз. Однако результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют, что возможна разработка безопасного режима применения статинов при НАЖБП. Более того, именно у этой категории больных статины могут приносить существенную пользу. Так, в контролируемом исследовании GREACE [38] проанализирована эффективность и безопасность статинов в группе 437 больных с НАЖБП, имевших исходно умеренную гиперферментемию. При этом у пациентов, получавших статины, отмечено достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз в противоположность больным, не получавшим статины, где уровень

трансаминаз возрастал. Сделан вывод, что статины не только улучшают сердечно-сосудистый прогноз, но и могут рассматриваться как средство патогенетической терапии НАЖБП [39]. Терапию статинами следует проводить с учетом переносимости препарата и стадии НАЖБП. При дислипидемии и НАЖБП в стадии стеатоза можно использовать такие препараты как ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин; наибольший гиполипидемический эффект наступает через 2-3 недели от начала лечения. С целью предотвращения гепатотоксического эффекта целесообразно назначать повторные курсы терапии эссенциальными фосфолипидами.

Для коррекции липидного спектра при сопутствующей НАЖБП на стадии стеатогепатита (повышение трансаминаз более 3-х норм) в качестве альтернативной терапии можно назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты в стандартной дозе 15 мг\кг. При НАЖБП на стадии стеатогепатита назначается комбинация статина (20 мг) и урсодезоксихолевой кислоты до нормализации уровня трансаминаз с переходом на монотерапию статинами с курсами эссенциальных фосфолипидов по 2 мес. 2 - 3 раза в год [39]. Согласно современной концепции увеличение дозы статинов нецелесообразно, так как эффективность не возрастает, а риск побочных эффектов увеличивается. Более перспективным следует считать комбинацию статина (10 мг) с ингибитором абсорбции холестерина – эзетимибом (10 мг).

Прогноз НАЖБП характеризуется относительно доброкачественным течением; жировой дистрофии свойственно, как правило, стабильное непрогрессирующее течение. Что касается НАСГ, то у 20 - 37 % больных процесс продолжает прогрессировать с развитием фиброза печени; у 20 % из этих пациентов на протяжении 20 лет формируется цирроз печени. Однако в ряде случаев формирование цирроза происходит в более короткие сроки. Первичное обследование больных НАСГ в 30 - 40 % случаев выявляет фиброз с наличием ложных долек у 10 - 15 % больных. Популяционные исследования дают основания предположить, что 60 - 80 % криптогенных циррозов печени – результат НАСГ. Ретроспективный анализ свидетельствует, что риск развития цирроза выше при наличии баллонной дистрофии гепатоцитов. Кроме того, факторами риска служат возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, сахарный

диабет 2 типа, женский пол. Не исключена возможность обратного развития жировой дистрофии, НАСГ и даже НАСГ с элементами цирроза на фоне плавного снижения массы тела и медикаментозной терапии [40, 41, 33, 36]. Долгосрочный прогноз при НАЖБП может оказаться неблагоприятным не столько с точки зрения прогрессирования собственно печеночного поражения, сколько в связи с высокой частотой поражения сердца, сосудистой стенки и почек [42, 43]. Сам по себе факт наличия НАЖБП сопряжен с достоверным увеличением риска смерти, в том числе от сердечно-сосудистых событий; частота ее даже превосходит смертность от цирроза печени и его осложнений. Достаточно привести данные Sodersberg et al. с анализом выживаемости при НАЖБП за период с 1980 по 1984 г.г. и летальным исходом у 40% больных, когда число случаев сердечно-сосудистых смертей более чем в 2 раза превзошло смертность от прогрессирования печеночного процесса [44]. Обследование пациентов с НАЖБП, проведенное Yasui et al., показало, что наличие НАСГ сопряжено с достоверным ростом частоты признаков хронической болезни почек более чем в 3 раза [46].

#### **Заключение**

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, которую можно с полной уверенностью назвать междисциплинарной. По сути, она тесно связана с проблемой инсулинорезистентности, объединяющей наряду с НАЖБП метаболический синдром, дислипидемии, обструктивное апноэ. В первую очередь это относится к НАСГ, т.е. той клинической форме НАЖБП, которая согласно современным представлениям рассматривается в рамках метаболического синдрома, включающего абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию, артериальную гипертензию, ранний атеросклероз, ишемическую болезнь сердца и ряд других патологических состояний с общей патогенетической основой. В этой связи уместно напомнить исследования последних лет, позволяющие рассматривать НАЖБП как новый предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Для большинства случаев НАЖБП, особенно в начальном периоде, характерна стертая клиническая симптоматика, в силу чего заболевание диагностируется с опозданием на стадиях фиброза или цирроза печени. Это ставит

вопрос о необходимости выявления ранних форм заболевания, когда процесс еще обратим и, следовательно, комплексная терапия оказывается эффективной. Что касается диагностики, то основным методом в настоящее время считается биопсия печени, которую склонны рассматривать и как метод мониторинга течения НАСГ. В фазе активной разработки находятся различные методики и панели показателей неинвазивной диагностики с определением активности и стадии процесса, включающие биохимические тесты и инструментальные методы.

В последние годы представлен и апробирован широкий спектр средств для воздействия на различные факторы патогенеза НАЖБП и НАСГ и в то же время отсутствует единый подход к назначению различных медикаментозных препаратов. Все это определяет необходимость дальнейших исследований с целью поиска и оценки эффективности биологически активных веществ и оптимизации существующих схем терапии. При этом требуют решения и не вполне решенные до сих пор вопросы разработки критериев эффективности проводи-

мой терапии НАЖБП. Тем не менее, можно заключить, что комплекс терапевтических мероприятий при НАЖБП не только позволяет улучшить состояние гепатоцитов, но и может положительно влиять на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Этому способствует использование в комплексе лечебных мероприятий препаратов, направленных на преодоление инсулинорезистентности, и в частности, метформина – препарата из группы бигуанидов, а с целью коррекции атерогенной дислипидемии и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений – статинов в комбинации с гепатопротекторами. Не следует забывать о возможности ставить вопрос о трансплантации печени при прогрессировании печеночного процесса с развитием печеночной недостаточности. Можно привести данные, относящиеся к США, где 3% всех трансплантаций выполняются пациентам с декомпенсированным циррозом в исходе НАЖБП, что свидетельствует о ее целесообразности. Однако следует помнить, что в аллотрансплантатах возможны рецидивы НАСГ. Это не позволяет считать вопрос окончательно решенным.

## Литература

1. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001; 3 : 12 - 15.
2. Angulo P, Keach J.C., Batts K.P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356 - 1362.
3. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром в хирургии. *Бюл. Эксперимент. Биол.* 1999; 127/6: 604 - 611.
4. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Павлов Ч.С. и др. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме. *Consilium medicum* 2007; 2 : 18 - 21.
5. Звенигородская Л.А. Клинико-функциональные и морфологические изменения печени у больных с метаболическим синдромом. *Consilium medicum*. 2007; 2 : 21 - 24.
6. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 : 2467 - 2474.
7. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium medicum*. 2011; 8 : 36 - 38.

8. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. М., ГЭОТАР-медиа, 2008.
9. Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум. *Consilium medicum*. 2009; 1: 41 - 46.
10. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. *РМЖ*. 2010; т.18, 28/392: 1742 - 1748.
11. Zheng Lin, L.Guo-cai, Sheng Jifang et al. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD. *J Gastroenterol and Hepatol*. 2010; 25: 156 - 163.
12. Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. Genetic variants regulating insulin receptor signaling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59 : 267 - 273.
13. Oliveira Claudia Pinto Marques Souza, Stefano Jose Tadeu, Ana Mercedes Covaleiro Ana Mercedes et al. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol and Hepatol*. 2010; 25 : 357 - 361.

14. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Павлов Ч.С. и др. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме. *Гастроэнтерология* 2007; 2 : 18 - 21
15. Корнеева О.Н. Регуляция чувствительности к инсулину: диета и физическая нагрузка. *Рос. Мед. Вестн* 2007; 2 : 36 - 43.
16. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А. и др. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. *Тер. Архив*. 2003; 8 : 51 - 56.
17. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Изменения органов пищеварения у больных с метаболическим синдромом. *Эксперимент. и клин. Гастроэнтерол.* 2004; 4 : 6 - 10.
18. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium medicum*. 2003 ; 5 \ 6 \ : 318 - 322.
19. Аронов Д.М. Лечение атеросклеротической дислипидемии и атеросклероза. *Трудн Пациент*. 2003; 1 \ 4 \ : 31 - 34.
20. Перова Н.В. Суммарный риск ишемической болезни сердца и показания к лечению гиперхолестеринемии. *Кардиология*. 1996 ; 36 \ 6 \ : 47 - 53.
21. Powell D.M., Cooksley W.G., Hanson R. et al. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990; 11 : 74 - 80.
22. Tanne F., Gagnadoux F., Chazouilleres O. et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology*. 2005; 41 \ 6 \ : 1290 - 1296.
23. Фомин В.В., Лебедев М.В., Северова М.М. и др. Пароксизмальная гипоксия во время эпизодов ночного апноэ – фактор поражения печени при ее неалкогольной жировой болезни? *Клиническая гепатология* .2010; 3 : 19 - 23.
24. Hanley A.J., Willians K., Festa A. et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes : the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2004; 53 \ 10 \ : 228 - 234.
25. Verhulst S.L., Jacobs S., Aerts L. et al. Sleep-disordered breathing: a new risk factor of suspected fatty liver disease in overweight children and adolescents? *Sleep Breath*. 2009; 13 \ 2 \ : 207 - 210.
26. Polotsky V.Y., Patil S.P., Savransky V. et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179 \ 3 \ : 228 - 234.
27. Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism* 2008; 57 \ 4 \ : 569 - 576.
28. Lee D.S., Evanm J.C., Robins S.J., et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27 \ 1:127 -133.
29. Руководство по гастроэнтерологии. Ред. Ф.И. Комаров., С.И. Рапопорт. М., 2010.
30. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium medicum*. 20011; 8 \ 13 \ : 36 - 38.
31. Грищенко Е.Б., Щекина М.И. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении острых и хронических заболеваний печени. *Consilium mtdicum*. 2011; 6 : 38 - 41.
32. Федосьина Е.А., Маевская М.В. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите. *Российский журнал гатроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010; 3 : 1 - 7.
33. James O.F., Leuschner U., James D.F.W. et al. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. *Steatohepatitis \ Nash and ASH\*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 2001.
34. Leclercq A., Farrel G.S., Field J. et al. CYP 2E 1 and CYP 4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Invest*. 2000; 105 : 1067 - 1075.
35. Lee R.G. Nonalcoholic steatohepatitis : a study of 49 patients. *Hum Patol*. 1989; 20 : 594 - 598.
36. Day C.P., James O.F.W. Steatohepatitis : A tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998; 114 : 842 - 845.
37. Loos R.J., Savage D.V. Inherited susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2009; 52 : 1000 - 1002.
38. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. et al. Greece Study Collaborative Group .Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation \ Greece \ Study : a posthoc analysis. *Lancet*. 2010; 376 \ 9756 \ ; 1916 - 1922.

*Полный список литературы (всего 46 источников) размещен на сайте <http://clinpractice.ru>*

*Информация об авторе:*

*Семендяева Маргарита Иезекилевна – главный гастроэнтеролог ФНКЦ ФМБА России, д.м.н. Тел.: (495) 344 - 57- 93*