

А.В. Стародубова *

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, г. Москва

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОРЫ РИСКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Резюме

Статья посвящена роли избыточной массы тела и ожирения в формировании неалкогольной болезни печени. Представлены современные данные о значении адипокинов, пероксисомальных пролифератор-активируемые рецепторов и провоспалительных цитокинов в патогенезе неалкогольной болезни печени. Описаны особенности клинической картины и диагностики неалкогольной болезни печени. Обсуждаются современные подходы к профилактике и лечению неалкогольной болезни печени (изменение образа жизни, снижение массы тела, возможности применения метформина, тиазолидиндионов, статинов, эссенциальных фосфолипидов, витамина E, урсодезоксихолевой кислоты, пре- и пробиотиков и других средств).

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, неалкогольная болезнь печени, лечение.

Abstract

Article is devoted to the role of body overweight in development of non-alcoholic steatohepatitis. Authors provide information about adipokines, peroxisome proliferator-activated receptors, proinflammatory cytokines in pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Authors analyze and describe special features of clinical picture and diagnostics, and also prophylaxis and treatment ways (changes in lifestyle, decrease of weight, possibility of metformin, thiazolidinedione, statins, essential phospholipids, vitamin E, ursodeoxycholic acid and probiotics treatment).

Key words: overweight, obesity, non-alcoholic liver disease, treatment.

АГ — артериальная гипертония, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ЦП — цирроз печени.

Начиная с прошлого века, ожирение становится одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения. Ожирение — это хроническое пожизненное многофакторное заболевание, обусловленное избыточным накоплением жира в организме. С 1980 по 2008 г. число пациентов с ожирением увеличилось в 2 раза. По данным ВОЗ, около 12% взрослого населения земного шара страдало от ожирения и около 35% имело избыточную массу тела. Считается, что 10% мужчин и 14% женщин страдают от ожирения, что составляет более 500 млн человек. В большинстве стран европейского региона, по данным ВОЗ, от 25 до 70% взрослого населения имеют избыточный вес, от 5 до 30% — страдают ожирением. Доля мужчин, страдающих ожирением, в Европе составляет 10–20%, женщин — 15–25%. В России > 60% взрослого населения имеет избыточный вес и около 26% — ожирение. Ожидаемая продолжительность жизни при морбидном ожирении сокращается на 9 лет у женщин и на 12 лет — у мужчин [8, 9, 13].

Ожирение — серьёзная экономическая проблема как в государственном масштабе, так и для каждого кон-

кретного пациента. В развитых странах прямые затраты государства на лечение ожирения составляют 5–7% годовых затрат на здравоохранение. Средняя годовая стоимость лечения больных с избыточной массой тела на 25%, а при ожирении — почти вдвое больше, чем у лиц с нормальной массой тела. Дополнительные расходы, прежде всего, обусловлены необходимостью лечения у таких пациентов СД и ССЗ [13].

Отрицательное влияние избыточной массы тела на здоровье человека известно со времен Гиппократов, которому принадлежит выражение «Внезапная смерть более характерна для тучных, чем для худых». По современным оценкам около 2,8 млн смертей в год в мире связаны с наличием ожирения или избыточной массы тела, в структуре смертности европейцев у 13% причины так или иначе связаны с ожирением. Лица в возрасте 25–35 лет, страдающие массивным ожирением, умирают в 12 раз чаще, чем их нормально весящие сверстники. Увеличение массы тела всего лишь на 0,4 кг увеличивает риск смерти на 2% у лиц в возрасте 50–62 лет. Средняя продолжительность жизни больных ожирением на 8–10 лет короче, чем у людей

* Контакты. E-mail: antoninastarodubova@yandex.ru. Телефон: (495) 321-46-12

с нормальной массой тела [9, 13, 18]. Ожирение способствует развитию многих серьёзных заболеваний, являясь одним из факторов повышенного риска ССЗ и СД 2 типа. Ожирению обычно сопутствуют другие ФР ССЗ. Особую опасность представляет висцеральное ожирение, которое часто сочетается с нарушениями липидного и углеводного обмена, АГ. Общность и наличие тесных патогенетических связей между этими состояниями позволило объединить их термином «метаболический синдром» [15]. Ведущие эксперты рассматривают МС как стадию, предшествующую атеросклерозу и СД, которые, в свою очередь, являются главными причинами фатальных ССЗ и преждевременной смерти. Диагностические критерии ожирения и МС представлены в табл. 1, 2.

В последнее время большое внимание уделяется поражениям печени при ожирении. Возникновение НАЖБП часто рассматривается как одно из проявлений МС. НАЖБП стремительно становится одной из главных и наиболее распространённых причин хронических заболеваний печени. Так, в США на долю НАЖБП приходится 75% всех случаев хронических

заболеваний печени [6]. Кроме того, в развитых странах это одно из наиболее частых показаний к проведению трансплантации печени. НАЖБП, несомненно, вносит вклад в повышение как заболеваемости, так и смертности населения. В различных популяциях от 6,3 до 33% населения имеют НАЖБП [27]. По данным последних эпидемиологических исследований распространённость НАЖБП за последние 20 лет увеличилась почти в 2 раза. Особенно в большой опасности молодежь; так, среди подростков распространённость НАЖБП увеличилась на 174% [26]. По данным отечественного исследования DIREG 26% всех пациентов, обратившихся к врачам общей практики, имели НАЖБП, наличие стеатоза было заподозрено у 80% из них, а НАСГ — у 17%, и ещё у 3% был диагностирован ЦП [3]. НАЖБП, так же как и ожирение, может манифестировать в любом возрасте. Описаны случаи НАЖБП у детей, начиная с 2 лет [11]. Частота встречаемости НАЖБП у взрослых повышается с возрастом; у женщин выше, чем у мужчин [20].

Увеличение распространённости НАЖБП связывают с эпидемией ожирения и с целым рядом мета-

Таблица 1. Классификация массы тела по индексу массы тела и оценка риска возникновения сопутствующих заболеваний (ВОЗ, 1997)

Тип массы тела	Индекс массы тела, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний / Окружность талии, см	
		< 102 см у мужчин, < 88 см у женщин	≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин
Дефицит массы тела	< 18,5	Низкий	Низкий
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Низкий	Повышенный
Избыточная масса тела	24,9–29,9	Повышенный	Высокий
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий	Очень высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий	Чрезвычайно высокий
Ожирение III степени	≥ 40	Чрезвычайно высокий	Чрезвычайно высокий

Таблица 2. Определение и критерии диагностики МС (ВНОК, 2009) [8]

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ			
Характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ			
	Признак	Критерии	
Основной признак	Центральный (абдоминальный) тип ожирения	Окружность талии	> 80 см у женщин
			более 94 см у мужчин
Дополнительные критерии	АГ	Артериальное давление	≥ 130/85 мм рт. ст.
	Повышение уровня триглицеридов	Триглицериды	≥ 1,7 ммоль/л
			< 1,0 ммоль/л у мужчин < 1,2 ммоль/л у женщин
	Снижение уровня ХС ЛПВП	ХС ЛПВП	> 3,0 ммоль/л
	Повышение уровня ХС ЛПНП	ХС ЛПНП	≥ 6,4 ммоль/л
	Гипергликемия натощак	Глюкоза в плазме крови натощак	≥ 6,4 ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе	Глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой	в пределах ≥ 7,8 и ≤ 11,4 ммоль/л	
Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС.			

болических нарушений, возникающих у пациентов с ожирением. Было отмечено наличие ассоциации НАЖБП с МС, СД 2 типа, АГ и ожирением. НАЖБП рассматривается не только как заболевание печени, но и как ФР ССЗ, и как маркёр неблагоприятного прогноза у пациентов [2]. Гиподинамия, ожирение, избыточное потребление жиров наряду с генетической предрасположенностью являются общими ФР для этих состояний, патогенез которых тесно связан с инсулинорезистентностью и повышенным высвобождением СЖК [23].

НАЖБП может проявляться в виде жирового гепатоза (стеатоза печени) и НАСГ, фиброза печени, который может прогрессировать в ЦП [2]. Гистологический спектр нарушений варьирует от жирового гепатоза (стеатоза печени) и НАСГ с возможной трансформацией в ЦП. При обычной НАЖБП могут наблюдаться крупнокапельная инфильтрация гепатоцитов, фокусы лобулярного воспаления, мягкое портальное воспаление. Имеются сведения, что у пациентов с нелеченной НАЖБП может быть усиление признаков портального воспаления [42].

Главными чертами является избыточное отложение липидов в печени и отсутствие злоупотребления алкоголем (не более 20 г/сут у мужчин и 10 г/сут — у женщин). Стеатоз диагностируется при наличии липидов в цитоплазме гепатоцитов. В литературе это состояние трактуется по-разному: или содержание печёночных жиров > 95 процента для здоровых людей (более 55 мг/г печени), или > 5% массы печени, или если инфильтрированы > 5% гепатоцитов по данным гистологического исследования [41]. Приблизительно в 25% случаев имеются гистологические признаки фиброза и некрвоспалительных повреждений, характерные для НАСГ. НАСГ определяется при стеатозе и признаках повреждения гепатоцитов, воспалении и/или при последующем замещении ткани коллагеном I типа. У пациентов с НАСГ выше риск развития фиброза, ЦП и ГЦК. Так, приблизительно у 1–2% пациентов со стеатозом и у 10–29% пациентов с НАСГ в ближайшие 10 лет может быть диагностирован ЦП. У 20% пациентов с выраженным фиброзом, с ЦП в течение 5 лет может быть диагностирована ГЦК. Прогноз у пациентов с ЦП крайне плохой, независимо от причин цирроза [26].

Возникновение НАЖБП может быть связано с взаимодействием множества факторов: генетических, гиподинамией, особенностями питания, кишечной флоры, активности жировой ткани, гормональными, иммунными нарушениями и др. Точные причины НАЖБП до сих пор неизвестны. Однако новые случаи заболевания НАЖБП часто связаны с наличием инсулинорезистентности, при СД или ожирении. Высказано предположение, что нарушение энергетического гомеостаза может служить базисом для формирования ожирения и, соответственно, НАЖБП.

Жировая ткань играет одну из ведущих ролей в энергетическом гомеостазе. Она является активным эндокринным органом, продуцирующим целый ряд биологически активных веществ. Наиболее важными адипокинами, участвующими в липидном обмене, являются лептин, адипонектин, резистин, ретинол-связывающий белок-4 (RBP4) и висфатин [26]. Эти же адипокины принимают активное участие и в патогенезе НАЖБП. Для объяснения патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов» («two-hit theory»). Наличие ФР, например висцерального ожирения или СД 2 типа, приводят к мобилизации СЖК. В митохондриях и других органеллах гепатоцитов СЖК окисляются или используются для синтеза триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина. Избыточное выделение СЖК из жировых депо, их повышенное поступление в печень, нарушения в работе печени (избыточный синтез и недостаточное окислением жирных кислот) и/или неадекватное включение жирных кислот в липопротеины очень низкой плотности в конечном итоге приводят к аккумуляции триглицеридов, накоплению жира в гепатоцитах, стеатозу печени. Активация обмена жиров тесно связана с увеличением числа свободных радикалов и оксидативным стрессом. Жировая дегенерация повышает чувствительность органа ко второму «удару», который может включать хирургические вмешательства на кишечнике, голодание, резкое изменение массы тела, приём определённых лекарств или развитие СД 2 типа. Повышенное содержание жира коррелирует с интенсификацией β -окисления липидов, дальнейшего увеличения числа свободных радикалов и снижения АТФ. Кроме того, ухудшается функция работы макрофагов, что ещё в большей степени усиливает воздействие отдельных повреждающих факторов. Оксидативный стресс способствует портальному воспалению, перекисному окислению липидов и, в конечном итоге, фиброзу [19, 24, 26, 29].

Нарушения липидного метаболизма являются одной из ключевых причин отложения жира в печени, и, соответственно, адипокины, регулирующие липидный обмен, принимают активное участие в патогенезе НАЖБП. Точная роль лептина и адипонектина в формировании НАЖБП неизвестна.

Лептин, пептидный гормон, синтезируемый преимущественно жировой тканью, влияет на гипоталамус, снижая аппетит, способствует окислению жирных кислот, снижению липогенеза, уменьшает эктопические отложения жира в печени и в мышцах, ингибирует секрецию инсулина и глюкагона в поджелудочной железе, влияя на углеводный обмен. При состояниях с повышенным потреблением энергии (ожирение) на фоне гиперлептинемии наблюдается снижение активности или инактивация лептиновых рецепторов, прежде всего, в гипоталамусе и в печени, и можно говорить о наличии лептинорезистентности. По разным данным содержание лептина при НАЖБП повышено,

а растворимых рецепторов к лептину — снижено. Повышенные уровни лептина связывают с фиброзом печени. Лептин может повышать содержание активных форм кислорода (ROS) в печени, которые стимулируют купферовские клетки к повышенному синтезу ФНО-альфа и других цитокинов, увеличению продукции коллагена и усилению фиброза [21].

Адипонектин через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 усиливает утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот в печени. У пациентов с НАЖБП на фоне инсулинорезистентности наблюдается снижение уровня адипонектина. Описаны антифибротические, противовоспалительные эффекты адипонектина и его способность предотвращать отложения жира и ингибировать синтез жирных кислот в печени. Низкий уровень соотношения адипонектин – лептин рассматривается в качестве неинвазивного диагностического маркера НАСГ у пациентов с длительным повышением аминотрансфераз. У пациентов с НАЖБП отмечены повышенные уровни резистина, и хотя до сих пор остаётся открытым вопрос о наличии связи между адипокином, ожирением, инсулинорезистентностью и воспалением, результаты последних исследований свидетельствуют в пользу существования такой взаимосвязи.

Описано повышение содержания ретинол-связывающего белка-4 у пациентов с инсулинорезистентностью, включая ожирение, СД 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе. По некоторым данным его уровень коррелирует с содержанием аланинаминотрансферазы и гаммаглутамилтранспептидазы. В то же время у пациентов с выраженным фиброзом и ЦП его уровни были снижены [21, 26].

Важную роль в регуляции процессов липогенеза и липолиза как в жировой, так и в других тканях, а также в инициации и прогрессировании НАЖБП играют ядерные пероксисомальные пролифератор-активируемые рецепторы (PPAR) [24]. В настоящее время изучены три вида рецепторов: альфа, бета и гамма. Рецепторы PPAR-γ играют важную роль в инсулинчувствительности, адипогенезе, плацентарной функции, активации транскрипции, связаны с противовоспалительными эффектами, вместе с PPAR-α участвуют в процессах окисления и синтеза жирных кислот, и др. Рецепторы PPAR-α регулируют экспрессию генов, вовлечённых в пероксисомное и митохондриальное бета-окисление в печени и скелетных мышцах, а также экспрессию генов, кодирующих ряд важнейших белков. Активация рецепторов PPAR-γ способствует секреции антигипергликемических адипокинов, в том числе адипонектина, преимущественному откладыванию неэстерифицированных жирных кислот в жировой ткани, уменьшению депонирования их в печёночной или мышечной ткани. При стеатозе печени и инсулинорезистентности, связанной с ожирением, наблюдается снижение числа рецепторов PPAR-α,

что способствует преобладанию липогенеза над окислением. А снижение числа рецепторов PPAR-γ ещё усиливает эти эффекты, влияя на процессы липогенеза в целом. Высказано предположение, что уменьшение PPAR-α рецепторов также может способствовать активации провоспалительных цитокинов в печени, ускоряя переход от стеатоза к стеатогепатиту [19, 24].

Важнейшая роль в патогенезе НАЖБП отводится провоспалительным цитокинам. Множество цитокинов секретируется адипоцитами, например ФНО-альфа, бета-трансформирующий фактор роста, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и лептин. Все они усиливают воспалительные процессы в печени, и только адипонектин обладает противовоспалительными свойствами. По предварительным данным Т-клетки, естественные киллеры, аккумулируются в печени при различных заболеваниях, продуцируя ИЛ-13 и ИЛ-4. ИЛ-13, в свою очередь, активирует печёночные звёздчатые клетки, которые также продуцируют провоспалительные цитокины, повышая содержание бета-трансформирующего фактора роста и иницируя фиброз. В последнее время много говорится и о существенной роли кишечной микрофлоры в формировании как ожирения, так и НАЖБП. С этих же позиций широко изучаются генетические факторы, роль полиморфизма различных генов. Активное изучение механизмов патогенеза необходимо для поиска как эффективных средств профилактики, так и методов лечения НАЖБП [29].

НАЖБП представляет собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую:

- жировую дистрофию печени (стеатоз);
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — НАСГ;
- НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессии и исходом в ЦП).

НАСГ — наиболее опасен своим переходом в ряде случаев в ЦП и ГЦК. НАСГ разделяют на первичный и вторичный. Основные причины развития первичного НАСГ: висцеральное ожирение, СД 2 типа, дислипидемия. Причины развития вторичного НАСГ: лекарственные препараты (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, бруфен), другие противовоспалительные средства; недостаточное питание, в особенности недостаток белка (при обширных операциях на желудке и тонкой кишке, при резком, более 1,5 кг в неделю, снижении веса); некоторые врождённые аномалии обмена и пр. [2].

Клинические проявления НАЖБП, как правило, отсутствуют или неярко выражены и неспецифичны, с повышенными значениями аминотрансфераз или случайно выявленными признаками жировой дистрофии печени по данным визуализирующих методик. Очень часто, но не всегда, НАЖБП наблюдается у пациентов с ожирением, по разным источникам —

от 69 до 100% случаев [10]. Подавляющее число пациентов не предъявляют жалоб, некоторые отмечают тяжесть, ноющие боли или дискомфорт в животе, метеоризм, различные диспепсические жалобы; у части пациентов может быть астенический синдром. По данным пальпации, как правило, печень мягкая, может быть несколько увеличена. Гепатомегалия может быть диагностирована у 75% пациентов. По мере прогрессирования заболевания при пальпации может выявляться уплотнение, при обследовании — ультразвуковые признаки фиброза, признаки ЦП с неровной поверхностью печени, узлами регенерации и признаками портальной гипертензии [6, 14].

Лабораторная диагностика также не всегда информативна. Повышение содержания трансаминаз более характерно для НАСГ, чем для стеатоза. Повышение весьма умеренное, как правило, не больше чем в 4 раза от верхней границы нормы. Соотношение содержания аспарагиновой трансаминазы к аланиновой трансаминазе обычно ниже 1. Гипербилирубинемия, холестаза, снижение альбумина сыворотки и повышение среднего объёма эритроцитов не характерны для НАСГ. В некоторых случаях уровни маркёров холестаза, таких как щелочная фосфатаза, гамма-глутамил-транспептидаза, могут быть несколько повышены, но также не более чем в 2 раза от верхней границы нормальных значений. Повышение уровня билирубина наблюдается у небольшого числа больных, и никогда не бывает яркой выраженной желтухи. Часто встречается дислипидемия (гипертриглицеридемия и/или гиперхолестеринемия). Содержание железа в печени и в сыворотке у пациентов с НАСГ может быть повышенным. У 10–60% пациентов в сыворотке имеется патологическое содержание трансферрина и ферритина при отсутствии гистологических или генетических признаков гемохроматоза. Накопление железа в жировой ткани и в сыворотке в настоящее время объясняют гибелью клеток, связанной с воспалением, приводящей к высвобождению внутриклеточного железа и накоплению железа в печёночной ткани. Таким образом, лабораторные данные могут указать на возможное наличие заболевания, но этих данных недостаточно для точной постановки диагноза. В большинстве случаев обнаружение повышенных уровней аминотрансфераз в сыворотке приводит к дальнейшему продолжению обследования [2, 12, 20].

Инструментальные методы исследования включают ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, эластографию печени (Фиброскан), доплеровское исследование сосудов печени др. При УЗИ обнаруживают диффузную неоднородность печени, так называемую «яркую печень», что отражает её повышенную эхогенность, нечёткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхо-сигнала. Роль визуализирующих исследований в диагностике НАЖБП ограничена: с их помощью обнаруживается стеатоз печени,

но нет возможности дифференцировать стеатоз и стеатогепатит; кроме того, они не дают полных сведений о степени стеатоза, воспаления, повреждения клеток печени и фиброза. Для диагностики НАЖБП разработан ряд неинвазивных методов, позволяющих оценить степень некробиотических изменений, воспаления, выраженность стеатоза и стадию фиброза (диагностические панели Фибромакс, Стеатоскрин) [6, 16].

Для диагностики, определения стадии и степени НАСГ решающим остаётся проведение пункционной биопсии печени с последующим гистологическим исследованием для подтверждения воспалительного или фибротического процесса в печени. Гистологическая картина при НАСГ идентична таковой при алкогольном стеатогепатите и поэтому не позволяет судить об этиологии заболевания.

Не следует забывать, что диагноз НАЖБП ставится при исключении другой патологии. Важным является отсутствие критериев исключения:

- признаков злоупотребления алкоголем (более 30 г/сут у мужчин и более 20 г/сут — у женщин);
- серологических маркёров вирусных гепатитов В, С и D;
- признаков аутоиммунного заболевания печени (аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, исследования специфических антител, таких как антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, антимитохондриальные антитела);
- нарушений обмена меди или железа (гистологических признаков гемохроматоза, HFE генотип, с патологическим повышением определённых маркёров обмена железа — исследование сывороточного железа, процент насыщения трансферрина железом, уровень ферритина в сыворотке крови);
- нарушений обмена меди (у молодых больных Вильсона–Коновалова, исследование метаболизма меди, уровень церулоплазмينا, наличие кольца Кайзера–Флейшера) [12, 20].

Таким образом, план обследования должен включать:

1. подробный сбор анамнеза (семейный анамнез, образ жизни, особенности питания, уровень физической активности);
2. клинический осмотр, антропометрия (масса тела, рост, индекс массы тела, окружность талии, соотношение окружность талии / окружность бёдр);
3. лабораторные и инструментальные методы обследования;
4. морфологическое исследование печени.

Лечение неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время нет единого подхода к лечению НАЖБП/НАСГ. До сих пор чётко не сформулированы принципы ведения таких пациентов, нет одобрен-

ных схем и общепризнанных лекарственных препаратов для лечения НАЖБП/НАСГ. Целью лечения НАЖБП/НАСГ является предотвращение прогрессирования болезни и формирования ЦП, а также профилактика ССЗ и СД 2 типа. В соответствии с международными рекомендациями наличие НАЖБП без НАСГ не является показанием к лечению [20]. Тем не менее, у этих пациентов также необходимо проводить коррекцию имеющихся ФР и лечение сопутствующих патологических состояний (например, дислипидемии и АГ) [5, 17]. Кроме того, гепатологи рекомендуют проведение профилактической вакцинации от гепатита А и В пациентов как со стеатозом, так и с НАСГ [26].

В программу лечения традиционно включают коррекцию ожирения, инсулинорезистентности, окислительного стресса и эндотоксин-опосредованного повреждения. Эффективность лечения оценивается по динамике уровня сывороточных трансминаз, уменьшению распространенности стеатоза по данным УЗИ или улучшению гистологической картины. Некоторые подходы предполагают коррекцию каждого из имеющихся ФР или компонентов МС, в особенности дислипидемии и нарушений углеводного обмена.

Изучается эффективность множества медикаментозных препаратов, однако ни один из них не обладает доказанной долгосрочной эффективностью. Единственным доказанным эффективным и общепризнанным методом лечения НАЖБП остаётся изменение образа жизни, включающее диетические ограничения и повышение физической активности; также целесообразен контроль имеющихся метаболических нарушений [31].

В программу лечения НАСГ/НАЖБП традиционно включают постепенное снижение массы тела. Обычная стратегия состоит в ограничении энергетической ценности рациона и увеличении аэробной физической нагрузки. В некоторых исследованиях, посвящённых лечению стеатоза печени, показано, что снижение массы тела на 10% приводит к нормализации уровней АЛТ и АСТ, уменьшению ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени, уменьшает выраженность воспаления, приводит к регрессии фиброза и, в некоторых случаях, к обратному развитию ЦП [14]. Успешное снижение массы тела на 7–10% в течение одного года, достигнутое либо с помощью бариатрической хирургии, либо после модификации образа жизни / поведенческой терапии (но не приёма орлистата), позволило улучшить и метаболические параметры, и гистологическую картину, включая уменьшение выраженности воспалительных изменений в печени, у пациентов с НАСГ. Считается, что для того чтобы уменьшить выраженность стеатоза, необходимо снизить вес на 3–5%, а для того чтобы уменьшить выраженность некровоспалительных изменений, необходимо более выраженное снижение веса – на 10% [20].

Коррекция инсулинорезистентности также является одной из целей лечения. Метформин часто назначается для лечения НАЖБП, начиная с 40-летнего возраста. Он эффективен в отношении снижения трансминаз, но не получено убедительных доказательств улучшения гистологической картины у больных с НАЖБП. Поэтому в соответствии с современными международными руководствами метформин сейчас не рекомендован для специфического лечения НАСГ [30]. Тиазолидиндионы с гепатологической точки зрения доказали свою эффективность в отношении улучшения гистологической картины при НАСГ, но существует ряд проблем и вопросов, связанных с долгосрочной безопасностью. Поэтому в соответствии с современными международными руководствами пиоглитазон может применяться только у пациентов с биопсийно подтверждённым диагнозом НАСГ [32].

Механизмы формирования НАЖБП тесно связаны с хроническим воспалением и ответом на оксидативный стресс. В связи с этим часто обсуждается возможности антиоксидантной и гепатопротекторной терапии в лечении пациентов с НАЖБП (витамин Е, силамарин, силибинин, бетаин, N-ацетилцистеин, урсододексолевая кислота, α-липоевая кислота (А) и др.). Было доказано, что витамин Е в дозе 800 МЕ/сут позволяет добиться значительного гистологического улучшения у пациентов без СД с доказанным по данным биопсии диагнозом НАСГ. В соответствии с международными рекомендациями, в связи с неблагоприятным влиянием на общую смертность, по данным метаанализов, и возможное увеличение риска рака предстательной железы, сейчас витамин Е не рекомендуется для широкого применения у пациентов с повышенным риском рака предстательной железы и в связи с отсутствием доказательной базы — у пациентов с СД [19–21]. Но, поскольку были получены очень обнадеживающие результаты о положительном влиянии на состояние печени, продолжаются исследования и поиск возможностей применения витамина Е при НАЖБП. Одним из возможных путей преодоления существующих ограничений представляется низкодозовая комбинация витамина Е с другими препаратами, например с эссенциальными фосфолипидами [28].

Группа препаратов, широко применяющаяся в нашей стране для лечения заболеваний печени, — эссенциальные фосфолипиды. Гепатопротективный эффект эссенциальных фосфолипидов хорошо известен; патогенетические основания реализации данного эффекта связаны с тем, что регенераторные свойства печени определяют способность производить новые клеточные мембраны, которые на 65% состоят из фосфолипидов. Эссенциальные фосфолипиды, применяемые в медицинской практике, по своему строению близки эндогенным фосфолипидам, однако превосходят их по действию, благодаря высокому содержанию полиненасыщенных жирных кислот (> 70%): восстанавливают структуры мембран

гепатоцитов и ингибируют перекисное окисление липидов, обладая антиоксидантным действием; оказывают антифиброзный эффект, предотвращая аккумуляцию коллагена 1 типа, за счёт увеличения активности коллагеназы; нормализуют метаболизм липидов печени, являясь структурными и функциональными элементами липопротеинов; стабилизируют состав желчи; улучшают реологические свойства крови, снижая агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшая микроциркуляцию. Кроме нормализующего влияния на состав клеточных мембран, эссенциальные фосфолипиды улучшают функции рецепторов, в том числе инсулиновых; увеличивают активность липопротеинлипазы, повышающей внутрисосудистое расщепление хиломикронов и ЛПОНП, и лецитин-холестеринацилтрансферазы, участвующей в эстерификации холестерина в составе ЛПВП [4, 14].

Одним из дискуссионных вопросов является применение урсодезоксихолевой кислоты как для профилактики, так и в рамках комплексного лечения [4]. Так, по данным некоторых исследований была показана эффективность урсодезоксихолевой кислоты в снижении уровня трансаминаз и уменьшение выраженности стеатоза, но последние работы не подтвердили её эффективность в отношении регресса гистологических изменений на стадии НАСГ [20].

Пре- и пробиотики, эубиотики. В настоящее время подтверждена значимая роль кишечного микробиоценоза в патогенезе СД 2 типа, ожирения и активно обсуждается при НАЖБП. В небольших исследованиях было показано улучшение гистологической картины НАСГ на фоне длительной терапии пробиотиками. В связи с безопасностью данной группы препаратов в настоящее время восстановление микробиоценоза кишечника рассматривается как возможный метод лечения пациентов с НАЖБП [26, 32].

Уменьшение ССЗ и лечение дислипидемии. Актуальным остаётся вопрос о назначении статинов при НАЖБП, поскольку до 80% таких пациентов имеют нарушения липидного обмена и другие ФР ССЗ. Сообщения о гепатотоксичности, повышении уровня трансаминаз при применении этой группы препаратов привели к повышенной осторожности докторов при их назначении. Исследования у пациентов с НАСГ показали значимое улучшение печёночных пробы и гистологической картины [19]. Это позволило отметить в рекомендациях Американской ассоциации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени от 2012 года, что статины могут быть использованы для лечения дислипидемии при стеатозе и НАСГ (класс доказательности данного положения — 1В) [20].

Несмотря на имеющийся в арсенале терапевтов широкий выбор средств воздействия на разные факторы патогенеза, постоянно идёт поиск эффективных

биологически активных веществ и путей оптимизации существующих схем терапии. Данные о выше перечисленных и других возможных подходах к терапии и методах лечения неалкогольной болезни печени, в первую очередь о лечении НАСГ, суммированы в табл. 3.

В условиях растущей распространённости НАЖБП отсутствие общепринятых стандартов терапии дают повод для поиска новых эффективных методов профилактики и лечения, позволяющих активно воздействовать на ФР, различные звенья патогенеза и сопутствующие метаболические нарушения. Чрезвычайно актуальным является поиск новых подходов к профилактике и лечению этого заболевания. С этих позиций несомненный интерес представляет изучение возможностей современного российского комбинированного средства с гепатотропным действием — биологически активной добавки к пище Гепагард Актив®. В одной капсуле Гепагард Актив® содержатся 222 мг эссенциальных фосфолипидов, 93 мг L-карнитина тартрата и 1,25 мг витамина Е. Исследование по применению Гепагард Актив® было проведено на кафедре внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Свойства эссенциальных фосфолипидов уже обсуждались выше. L-карнитин является липотропным веществом, при недостатке которого обмен пищевых жиров замедляется, а избыток СЖК депонируется в виде жировых включений в клетки печени. Описано, что L-карнитин может способствовать снижению избыточной массы тела и уменьшению содержания жира в мышцах [25, 28]. Добавление L-карнитина в состав к препаратам, содержащим фосфолипиды, помогает эссенциальным фосфолипидам более полно и быстро встраиваться в мембраны гепатоцитов. Это улучшает антитоксическую и белковосинтетическую функции печени. Витамин Е также синергично взаимодействует с эссенциальными фосфолипидами, защищает клетки от разрушения, т.к. является антиоксидантом.

В исследование были включены 25 пациентов с НАЖБП, средний возраст которых составил $45,4 \pm 16,2$ года. Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, наличие верифицированной жировой инфильтрации печени на стадии стеатоза. Препарат Гепагард Актив® назначали по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 месяцев. Исследователи отметили положительное влияние Гепагард Актив® на клиническую картину заболевания у пациентов с НАЖБП, уменьшение размеров печени при исходной гепатомегалии. Наблюдалось гепатопротективное и гиполлипидемическое действие препарата. Следует сказать, что аналогичные результаты были получены и в исследованиях на животных [28]. Также отмечалось уменьшение эндоинтоксикации за счёт нормализации микробиоценоза кишечника. На фоне проводимой терапии было отмечено снижение

Таблица 3. Возможные подходы к лечению НАЖБП/НАСГ [20-23, 25, 26, 29]

Лечение		Примечания. Мнение экспертов
Изменение образа жизни	Диета и/или повышение физической активности	Уменьшение калорийности, средиземноморская диета, физические упражнения
	Снижение массы тела при НАСГ	Недостаточно убедительных доказательств
	Исключение злоупотребления алкоголем	Более 30 г/сут у мужчин, более 20 г/сут у женщин
Биологически активные добавки к пище	В отношении большинства из них не существует убедительной доказательной базы	
	Витамин Е (альфа-токоферол 800 МЕ/сут)	Может быть рекомендовано пациентам с подтверждённым гистологически НАСГ без СД, с низким риском рака простаты
	Эссенциальные фосфолипиды	Широко применяются в клинической практике, существует необходимость в длительных хорошо спланированных исследованиях эффективности и результатов их взаимодействия с другими препаратами
	Пробиотики	Рекомендованы в связи с возможным положительным влиянием и хорошим профилем безопасности
	Урсодезоксихолевая кислота	Наблюдается улучшение лабораторных показателей, но не удалось достичь гистологического улучшения
	Омега-3 жирные кислоты для лечения НАСГ	Необходимо завершение клинического исследования
	Ниацин в высоких дозах для лечения НАСГ	Необходимо проведение клинических исследований
	Кофеин и кофе	Имеются сведения о положительных эффектах без достаточной доказательной базы
	L-карнитин и пр.	Имеются сведения о положительных эффектах. Необходимо проведение клинических исследований
Метформин	Рекомендован при СД и НАСГ.	
	Специфическое лечение НАСГ у пациентов без СД 2 типа — необходимо проведение клинических исследований	
Тиазолидоны (агонисты PPAR-γ рецепторов)	Побочный эффект — повышение массы тела	
	Пиоглитазон	Рекомендован при НАСГ, но недостаточно данных о безопасности длительного приёма
	Розиглитазон	В большинстве стран в настоящее время не рекомендован или запрещён к применению из-за повышенного риска сердечно-сосудистых событий
Фибраты или другие агонисты PPAR рецепторов	Фибраты (агонисты PPAR-α) для лечения НАСГ	Необходимо продолжать проведение клинических исследований
	Новый агонист PPAR-α/δ (GFT505)	Необходимо проведение клинических исследований у людей
Статины	У пациентов с ССЗ, ФР ССЗ и НАСГ	Показаны
	Специфическое лечения НАСГ у пациентов с низким риском ССЗ	Необходимо проведение клинических исследований
Хирургические методы	Бариатрическая хирургия	Может обсуждаться у пациентов с морбидным ожирением и НАСГ
	Трансплантация печени	ЦП
Другие возможные методы лечения НАСГ	Смесь высокомолекулярных спиртов, полученных из пчелиного воска (D-002)	Находятся на различных стадиях клинических исследований
	Ингибиторы белка галектина-3	
	Силамарин, силабин	
	Витамин D	
	Резвератрол	
	Агонисты X фарнезоидного рецептора (исследование FLINT)	
	Пентоксифиллин (снижение ФНО-альфа)	
	Ингибиторы DDP-4 (ситаглиптин), аналоги человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутид)	
Другие		

жировой массы у пациентов, страдающих избыточным весом, и улучшение показателей качества жизни по данным опроса. Полученные результаты, а также хорошая переносимость и безопасность препарата позволили авторам рекомендовать биологически активную добавку к пище Гепагард Актив® для применения у больных с НАЖБП в дозе по 1 капсуле 3 раза в день с едой в течение 3 месяцев [14]. Также комбинированный гепатопротектор Гепагард Актив® может рассматриваться в качестве средства профилактики у пациентов со стеатозом печени из группы повышенного риска, страдающих избыточной массой тела, ожирением, дислипидемией, МС.

Во втором исследовании, проведённом в Новосибирском государственном медицинском университете, Гепагард Актив® применяли для лечения избыточной массы тела, ожирения и ассоциированных метаболических нарушений у пациенток 45–65 лет [7]. Эффективность терапии оценивалась по динамике показателей, полученных при антропометрическом и биоимпедансном обследовании, по динамике гормональных и биохимических показателей, данных психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов. На фоне 60-дневного курса приёма Гепагард Актив® удалось достичь статистически значимого снижения процента жировой ткани и висцерального жира по данным биоимпедансного исследования, снижения уровня лептина и инсулина. Кроме того, у пациенток с ожирением и наличием ассоциированных метаболических нарушений наблюдалось значимое снижение содержания общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Средство оказывало положительное влияние на качество жизни и психоэмоциональный статус у лиц с избыточной массой тела и ожирением [7]. Полученные данные подтвердили высказанное ранее предположение о возможности применения средства для коррекции важнейшего ФР НАЖБП — избыточной массы тела и ожирения.

Таким образом, увеличение числа пациентов с НАЖБП является растущей проблемой общемирового масштаба, тесно связанной с эпидемией ожирения. Несмотря на успехи последних лет в исследовании патогенеза, диагностики и лечения НАЖБП, ещё многие вопросы остаются открытыми. В связи с отсутствием надёжных неинвазивных методов диагностики и отсутствием настороженности у врачей, у большинства пациентов это заболевание не диагностируется своевременно. Краеугольным камнем профилактики и лечения являются мероприятия, направленные на изменение образа жизни, но в настоящее время эффективное изменение образа жизни труднодостижимо для большинства пациентов. В связи с этим существует острая необходимость в разработке эффективных методов профилактики, диагностики и лечения НАЖБП.



Список литературы

1. Гендлин Г.Е., Стародубова А.В., Туршева М.Э. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012. № 3. С. 35–41.
2. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему // Лечащий врач. 2010. № 5.
3. Елисеева Л.Н., Будашова Т.М., Долганова Т.Ю., Бочарникова М.И. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике // Росс. мед. вести. 2009. № 14(1). С. 31–36.
4. Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Самсонова Н.Г. Применение гепатопротекторов в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека. 2011. № 15. С. 58–63.
5. Кисляк О.А., Царева О.Н., Стародубова А.В. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме // Лечебное дело. 2007. № 1. С. 52–60.
6. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Браценкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач. 2008. № 2.
7. Несина И.А., Люткевич А.А., Кулагина Е.В., Захарова Л.Н. Исследование эффективности биологически активной добавки к пище Гепагард Актив в профилактике метаболических изменений и ожирения у лиц групп риска по развитию жирового гепатоза. Отчет. Новосибирск. 2014. 43 с.
8. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002. № 2. С. 3–7.
9. Ожирение и избыточный вес. ВОЗ. Информационный бюллетень № 311. 2006–2014. <http://www.who.int>.
10. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В., Никонов Е.Л., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней // РМЖ. 2010. № 28.
11. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Кутырева Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте // Вопросы детской диетологии. 2011. № 6. С. 30–38.
12. Подымова С.Д. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени // Справочник поликлинического врача. 2008. № 3. С. 67–71.
13. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ // ВОЗ. 2009. 392 с.
14. Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Опыт применения биологически активной добавки к пище Гепагард Актив у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Научный отчет. Санкт-Петербург. 2014. 12 с. http://active.gepaguard.ru/upload/gepaguard/otchet_gepaguard_active_mechnikova.pdf.
15. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. 2-й пересмотр. Москва. 2009. 32 с.
16. Семендяева М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема // Клиническая практика. 2012. № 2. С. 71–80.
17. Стародубова А.В., Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Туршева М.Э. Возможности профилактики СД 2 и сердечно-сосудистых осложнений при предиабете // Врач. 2011. № 11. С. 30–34.
18. Сторожаков Г.И., Стародубова А.В., Кисляк О.А. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2003. № 2(3). С.137–138.

19. *Широкова Е.Н.* Самая частая патология печени в практике врача-интерниста // Consilium-Medicum. 2013. № 2. С. 20–23.
20. *Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E.* et al. Practice guideline by the American Association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology, and the American gastroenterological association // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107, № 6. P. 811–826.
21. *Del Ben M., Polimeni L., Baratta F., Pastori D., Loffredo L., Angelico F.* Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, № 26. P. 8341–8350.
22. *Demiroren K., Dogan Y., Kocamaz H.* et al. Protective effects of L-carnitine, N-acetylcysteine and genistein in an experimental model of liver fibrosis // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2014. Vol. 38, № 1. P. 63–72.
23. *Firneisz G.* Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, № 27. P. 9072–9089.
24. *Giby V.G., Ajith T.A.* Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease // World J. Hepatol. 2014. Vol. 6, № 8. P. 570–579.
25. *Gundermann K., Kuenker A., Kuntz E., Drożdżik M.* Activity of essential phospholipids from soybean in liver diseases // Pharmacol. Rep. 2011. Vol. 63, № 3. P. 643–59.
26. *Hassan K., Bhalla V., Ezz El Regal M., A-Kader H.H.* Non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, № 34. P. 12082–12101.
27. *Lee Y.H., Bang H., Park Y.M., Bae J.C., Lee B.W., Kang E.S.* et al. Non-laboratory-based self-assessment screening score for non-alcoholic fatty liver disease: development, validation and comparison with other scores // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 9. e107584.
28. *Selivestrov P., Radchenko V., Sitkin S., Skvortsova T.* Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Program Abstracts. EuroMedica. Hanover. 2014. P. 150–151.
29. *Schuppan D., Schattenberg J.M.* Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches // J. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 28. Suppl 1. P. 68–76.
30. *Schwenger K.J., Allard J.P.* Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, № 7. P. 1712–1723.
31. *Tilg H., Moschen A.* Weight loss: cornerstone in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Minerva Gastroenterol. Dietol. 2010. Vol. 56, № 2. P. 159–167.
32. *Younossi Z.M.* Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis // Aliment Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 28, № 1. P. 2–12.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Редакция и авторы выражают благодарность компании «АнвиЛаб».

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В этом году исполнилось три года с момента основания журнала «Архивъ внутренней медицины», являющегося официальным изданием Российского научного медицинского общества терапевтов. Мы благодарим вас за то, что всё это время вы были с нами, за ваше доброе отношение и советы. Особое спасибо всем тем, кто счёл возможным принять непосредственное участие в создании журнала и предоставить статьи для публикации!

За три года в журнале многое изменилось: появились новые рубрики, новые темы, новые проекты. Уверены, многое изменилось и у вас, наши уважаемых друзья. Поэтому мы решили обновить базу подписчиков.

Если вы и в будущем хотите получать журнал «Архивъ внутренней медицины», просим вас отправить на электронные адреса редакции: info@medarhive.ru, editor@medarhive.ru, coeditor@medarhive.ru составленное в свободной форме письмо, в котором необходимо указать:

- ФИО подписчика;
- точный почтовый адрес, включая индекс;
- контактный телефон;
- место работы;
- специальность.

Если же по каким-либо причинам вы решите отказаться от подписки на журнал, просим вас отправить на указанные адреса соответствующее уведомление с указанием ФИО и адреса.

NB! Обращаем ваше внимание на то, что, как и прежде, подписка на журнал «Архивъ внутренней медицины» бесплатна и бессрочна!

