

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ:

ОТ НАУЧНЫХ ДОСТИЖЕНИЙ К КЛИНИЧЕСКИМ АЛГОРИТМАМ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) развивается при заболеваниях различной этиологии, объединяемых общим патоморфологическим феноменом: жировой инфильтрацией паренхимы печени с присоединением асептического воспаления и последующим фиброгенезом. В общей практике первичная НАЖБП имеет наибольшее значение как ранний маркер сахарного диабета 2 типа и высокого риска ССЗ, а также предиктор инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа у больных морбидным общим или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом. Учитывая клиническое и социальное значение ССЗ, проблема ранней диагностики и лечения НАЖБП требует координации усилий врачей всех специальностей.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, эпидемиология, патогенез, клиника, терапия

Первичную НАЖБП диагностируют при выявлении жировой инфильтрации при УЗИ или гистологическом исследовании биоптатов печени в том случае, если: 1) пациент не злоупотребляет алкоголем; 2) не принимает лекарственных препаратов, которые могут стать причиной вторичного стеатоза; не имеет наследственных заболеваний, приводящих к микро- или макровезикулярному стеатозу печени. Доля этой первичной НАЖБП достигает 25–35% от всех случаев жировой болезни печени [3].

В большинстве случаев НАЖБП протекает в форме стеатоза печени. При гистологическом исследовании при стеатозе печени жировая инфильтрация носит внеклеточный характер и отсутствует типичная для стеатогепатита баллонная дегенерация гепатоцитов. Для стеатогепатита (НАСГ), помимо баллонной дегенерации, типично развитие различных внеклеточных признаков воспаления: лейкоцитарной инфильтрации (чаще в III зоне, реже – перипортальной) и очагового фиброза. Согласно классификации, предложенной Российской гастроэнтерологической ассоциацией, в НАЖБП выделяют 4 стадии: стеатоз печени, НАСГ, НАСГ с фиброзом и фиброз печени.

Этиология неалкогольной жировой болезни печени [1]:

Крупноклеточная жировая инфильтрация

Сахарный диабет*^a

Ожирение*^a

Белково-энергетическая недостаточность

Полное парентеральное питание*, Еюноилеоанастомоз

Лекарственные средства*: метотрексат, НПВП, аспирин, ретинол, глюкокортикоиды, амиодарон, антагонисты кальция, эстрогены, парацетамол, верапамил, тетрациклин

Мелкоклеточная жировая инфильтрация

Вирусный гепатит С

Синдром Рейе

Острая жировая дистрофия беременных

Ямайская рвотная болезнь, квашиоркор

Лекарственные средства*: вальпроевая кислота, тетрациклин

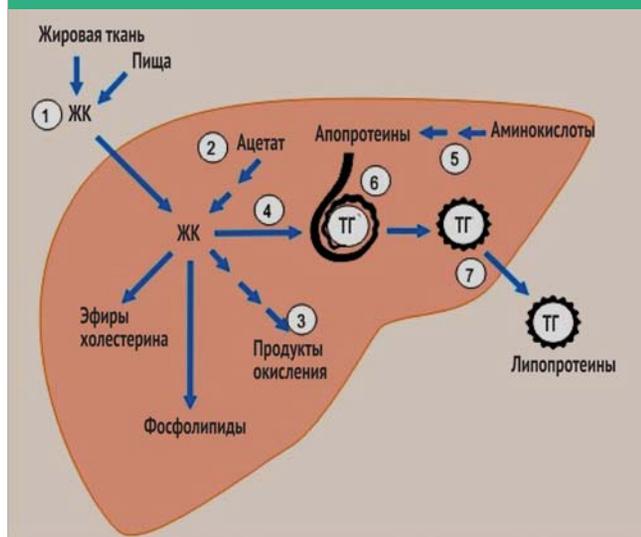
* Могут вызвать НАСГ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные об эпидемиологии НАЖБП сильно варьируют, поскольку: 1) распространенность изучена в небольшом числе репрезентативных исследований; 2) имеется значительная вариабельность распространенности НАЖБП в разных странах: предполагают, что в Западной Европе НАЖБП встречается у 20–30% взрослого населения, а в странах Азии – только у 15% [3]. По другим данным, напротив, в Японии частота выявления НАЖБП составляет 31–86 случаев на 1 000 человек/год, а в Великобритании – 29 случаев на 100 тыс. человек/год [4–6]. В США у здоровых потенциальных доноров печени распространенность гистологически верифицированной НАЖБП составила 20–51% [7, 8]. По данным УЗИ, распространенность НАЖБП у взрослых жителей городов достигает 20–46%, а частота гистологически верифицированного НАСГ – 12,2% [9–12]. Распространенность НАСГ в Японии достигает 1,2%, США – 3–5%, странах Евросоюза – 7–9% [12]. Убедительных данных о распространенности НАСГ с фиброзом печени в настоящее время не получено.

Частота НАЖБП и НАСГ, а также риск его трансформации в фиброз печени увеличиваются с возрастом [13]. Ранее в европейских исследованиях была установлена более высокая распространенность НАЖБП у женщин в возрасте 40–50 лет [12, 14]. Согласно последним данным, напротив, мужской пол является фактором риска НАЖБП – в США его частота у мужчин всех возрастов почти в 2 раза выше [15]. Тем не менее доказано, что после наступления менопаузы распространенность НАЖБП у женщин не только увеличивается сама по себе, но и приводит к более высокому риску ССЗ, чем у мужчин соответствующего возраста [16, 20].

Рисунок 1. Схема метаболизма триглицеридов [1]



НАЖБП значительно чаще встречается при фоновых для кардиоваскулярной патологии заболеваниях: ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа и атерогенной дислипидемии (рис. 1). При аутопсии умерших с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением НАЖБП выявляют в 70–93%, НАСГ – в 18,5–26%, а фиброз/цирроз печени в 5–10% случаев [12, 17, 18]. Почти у 50% больных с НАЖБП имеет место атерогенная дислипидемия [19]. В нашей стране распространенность НАЖБП была впервые статистически оценена в рамках многоцентрового исследования DIREG (2007) у амбулаторных пациентов в общей практике. Согласно полученным данным в России частота НАЖБП составила 26,1%. У 17,1% больных с НАЖБП был диагностирован НАСГ, у 22,8% – сахарный диабет 2 типа. Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП были: наличие АГ, дислипидемия, отклонение от нормы холестерина, абдоминальное ожирение. Среди пациентов с НАЖБП у 27,8% имеются заболевания сердечно-сосудистой системы [21].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НАЖБП

Содержание триглицеридов (ТГ) при НАЖБП может достигать 40% от массы печени (при норме около 5%) [1].

Среди механизмов накопления ТГ в печени выделяют:

- повышенное поступление ТГ или жирных кислот из пищи или жировой ткани (наряду с инсулинорезистентностью может быть обусловлено терапией глюкокортикоидами, экстремальным голоданием);
- усиление синтеза свободных жирных кислот (СЖК) в печени (при избытке углеводов в рационе, синдроме мальабсорбции любой этиологии, еюноилеоанастомозе);
- нарушение выведения ТГ из печени вследствие уменьшения синтеза апопротеинов, необходимых для образования ЛПОНП (при белковой недостаточности, голодании, синдроме мальабсорбции, подавлении синтеза белка под действием четыреххлористого углерода, фосфора, больших доз тетрациклина;

- подавление окисления СЖК (холестаз, генетические нарушения глюкуронизации);
- нарушение образования и/или транспорта апопротеинов и липопротеидов вследствие дефектов задействованных ферментов или транспортеров (интоксикации, беременность, наследственные болезни) [1].

Первичная неалкогольная жировая инфильтрация печени формируется при употреблении жирной пищи вследствие чрезмерного поступления моноглицеридов и СЖК из кишечника или из крови – при липолизе эндогенных жировых депо (рис. 2). Этот механизм почти универсально функционирует при ожирении, перегрузке пищевыми жирами или «легкими» углеводами, инсулинорезистентности, голодании, хронической потере желчных кислот, при мальабсорбции или высокой потребности в синтезе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), при гиперхолестеринемии. При инсулинорезистентности высокие титры СЖК – преимущественно насыщенных стеариновой и пальмитиновой жирных кислот – присутствуют в плазме перманентно, поскольку они становятся основным энергетическим субстратом. Эти СЖК путем β -окисления метаболизируются в тканях-мишенях: скелетных мышцах, кардиомиоцитах, тромбоцитах и печени. В митохондриях гепатоцитов этот процесс протекает с образованием большого количества АМФ и ацетилкоэнзима-А, который далее окисляется в цикле Кребса до углекислого газа и воды.

Избыточные СЖК в гепатоцитах модифицируются в ТГ, а также включаются в состав эфиров с холестерином и мембранных фосфолипидов. Непосредственным результатом увеличения титров СЖК также является накопление в организме необходимых для их транспорта липопротеидов очень

Рисунок 2. Диаграмма стабильности смешанных мицелл

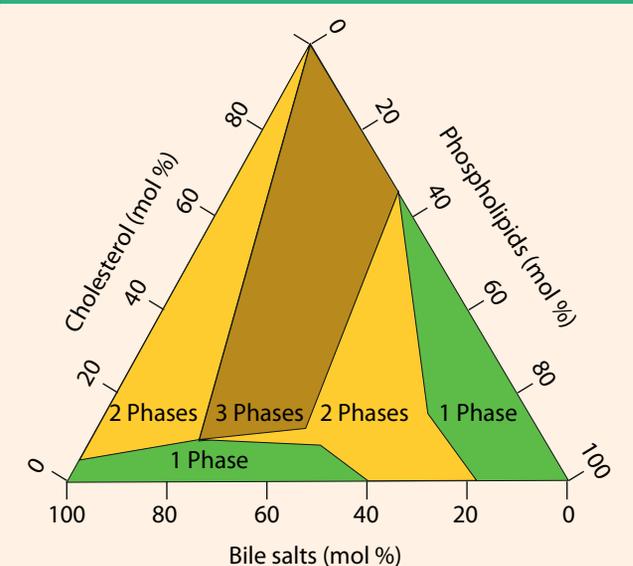


Диаграмма стабильности смешанных мицелл, состоящих из холестерина, желчных кислот и фосфатидилхолина, в зависимости от молярной концентрации этих компонентов в желчи. Наиболее стабильные мицеллы образуются в фазе 1 (зеленый цвет) при высокой концентрации желчных кислот либо высокой концентрации фосфатидилхолина с линоленовой жирной кислотой [38].

низкой (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП), которые служат транспортными формами холестерина и при их избытке сами активно участвуют в атерогенезе [23]. Для НАЖБП характерно течение на фоне «липидного квартета» – варианта атерогенной дислипидемии с высокими титрами ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, низким содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и большой концентрацией в плазме ремнантных частиц – опасных для эндотелия артерий липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), молекулярная масса которых находится между ЛПОНП и ЛПНП.

■ Согласно классификации, предложенной Российской гастроэнтерологической ассоциацией, в НАЖБП выделяют 4 стадии: стеатоз печени, НАСГ, НАСГ с фиброзом и фиброз печени

В начале формирования жировой инфильтрации и до развития инсулинорезистентности ТГ накапливаются внеклеточно («первый удар» по печени в патогенезе НАСГ). Большие скопления жира могут сдавливать гепатоциты, но их существенного повреждения в течение длительного времени не происходит. Развитие воспаления в печени стартует вследствие активации апоптоза и включения системных клеточных и молекулярных провоспалительных механизмов под влиянием высоких титров СЖК. Установлено, что перегрузка пищевыми жирами и высокие титры СЖК приводят к активации киназ JKK, IKK и фактора NF- κ B, которые регулируют транскрипцию не менее 125 генов, активирующих провоспалительные реакции, и в т. ч. осуществляют α -регуляцию секреции туморнекротизирующего фактора α (TNF α), оказывающего мощное провоспалительное и простеатогенное действие [24–27]. В низких титрах СЖК (как это происходит в тощачовом периоде пищеварения) оказывают противовоспалительное действие: посредством синтеза молекул посредников (messengers), которые являются лигандами LXR и PPAR ядерных рецепторов, которые ингибируют экспрессию воспалительных генов в макрофагах и адипоцитах [28]. В постпрандиальном периоде, как и при высоких титрах СЖК, в плазме увеличивается концентрация воспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена-1, СРБ и лейкоцитов [29–31]. Среди других молекулярно-клеточных механизмов развития НАЖБП наибольшее внимание исследователей сегодня привлекают проблемы формирования инсулинорезистентности, в частности – базовые механизмы гиперинсулинизма в тощачовом и постпрандиальном периоде, а также генетические и иммунологические аспекты регуляции обмена липидов (PPAR- α , генетических вариантов гена APOC3, кодирующего аполипопротеин C3).

При инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа уровень циркуляции СЖК и, соответственно, содержание ТГ, ЛПОНП и ЛППП в печени и плазме прямо коррелируют с уровнем гипергликемии натощак. Титры СЖК становятся стабильно высокими, что и приводит к феномену липотоксичности, который развивается как «побочный эффект» пер-

систирующего липолиза. Липотоксичности принадлежит важнейшая роль в трансформации жировой инфильтрации печени в НАСГ. Установлено, что не обладающие собственной токсичностью насыщенные СЖК вследствие их активного метаболизма в митохондриях клеток тканей-мишеней становятся причиной оксидативного стресса и форсированного перекисного окисления (ПОЛ). Одной из причин ПОЛ считают часто встречающуюся при НАЖБП индукцию цитохрома CYP 2E1 – одного из главных источников свободных радикалов. ПОЛ повреждает полиненасыщенные жирные кислоты (незаменимые ω 3-линоленовая, ω 6-линоленовая и ω 6-арахидоновая жирные кислоты), которые в составе фосфатидилхолина являются основным структурным компонентом клеточных мембран и обеспечивают пластичность и функциональную активность мембран и ассоциированных с ними ферментов. Повреждение этих эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) лежит в основе снижения пластичности и функциональной полноценности клеточных мембран, которое при инсулинорезистентности в той или иной степени развивается во всех тканях. В печени эта мембранопатия ответственна за активацию апоптоза гепатоцитов, снижение активности всей метаболической карты, а также внутриклеточное накопление ТГ и других липидов (второй удар по печени в патогенезе НАСГ) [32, 33]. По мере накопления ТГ внутри клетки гепатоциты разрываются, и образуются внеклеточно расположенные жировые кисты. Деструкция гепатоцитов является причиной первичной миграции лейкоцитов: сначала нейтрофилов и макрофагов, а затем и лимфоцитов и запуска хронического воспаления, которое становится важнейшим независимым фактором прогрессирования НАЖБП. К активации провоспалительных факторов транскрипции AP-1 и Egr-1 также приводит нагрузка глюкозой [34, 35]. AP-1 регулирует транскрипцию матричных металлопротеаз, а Egr-1 также модулирует транскрипцию TNF- α и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Таким образом, при инсулинорезистентности гипергликемия синергично с липотоксичностью обеспечивает высокий проатерогенный уровень воспаления во внутренних средах организма. С другой стороны, липолиз и высокие титры СЖК в плазме, поддерживая хроническое воспаление, вызывают активацию иммунной системы, которая тормозит активацию Т-лимфоцитов и созревание адекватного иммунного ответа, предрасполагая пациентов с инсулинорезистентностью и морбидным ожирением к инфекционным осложнениям [36, 37].

Как при первичной, так и при вторичной НАЖБП накопление липидов в печени является причиной ухудшения качества желчи и увеличения риска желчнокаменной болезни (ЖКБ). Установлено, что при ожирении, сахарном диабете 2 типа и переедании животной пищи увеличение массы жира тела на 1 кг увеличивает объем экскретируемого холестерина в желчь приблизительно на 20 мг/сут. Перенасыщение желчи холестерином приводит к его кристаллизации и образованию камней, поскольку секреция веществ, обеспечивающих растворимость холестерина в желчи – эндогенных желчных кислот и/или эссенциальных фосфолипидов с полиненасыщенной ω 3-линоленовой жирной кислотой – не только не

увеличивается пропорционально сатурации холестерина, а как правило, уменьшается (рис. 2) [38].

Если содержание ω 3-линоленовой жирной кислоты в желчи уменьшается всего на 4%, в ней начинается кристаллизация холестерина [39]. На молекулярном уровне важнейшей причиной увеличения секреции холестерина в желчь является UP-регуляция гена, кодирующего активность ключевого фермента синтеза холестерина гепатоцитами – ГМГ-КоА-редуктазы. Рост секреции холестерина гепатоцитами одновременно приводит к уменьшению секреции первичных желчных кислот – развитию билиарной недостаточности и еще большему уменьшению растворимости холестерина желчи. В общем смысле этот механизм всегда сопутствует прогрессирующему атерогенезу, пожилому возрасту и терапии статинами. Таким образом, не удивительно, что у европейцев с сердечно-сосудистой патологией частота ЖКБ в 1,5 раза превышает среднюю во взрослой популяции, а в возрасте старше 71 года ЖКБ болеют около 14,3% населения Европы и чаще мужчины с ССЗ [40]. У представителей некоторых рас и этнических групп возможно также генетически детерминированное увеличение активности ГМГ-КоА-редуктазы: например, известна зависимость частоты ЖКБ от степени экспрессии американо-индейского гена.

■ НАЖБП значительно чаще встречается при фоновых для кардиоваскулярной патологии заболеваний: ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа и атерогенной дислипидемии

Действительно, в странах с эпидемическим ростом заболеваемости сахарным диабетом и ЖКБ присутствуют не только общие социально-экономические предикторы атерогенеза, но и близкие особенности экологической обстановки и структуры питания, способствующие НАЖБП и холелитиазу. Так, в десятку мировых лидеров не только по абсолютному числу жителей, страдающих сахарным диабетом 2 типа, но и по ежегодному приросту больных ЖКБ, за исключением постиндустриальных, но обладающих существенной неоднородностью населения США, Японии и Италии, входят преимущественно страны с развивающейся экономикой: Индия, Китай, Индонезия, Пакистан, Россия, Бразилия, Бангладеш (ВОЗ, 2006). Общие для этих стран: 1) низкий уровень доходов населения; 2) недавно начавшийся процесс активной урбанизации и необходимость для еще недавно сельского населения в течение жизни 1–2 поколений адаптироваться к высокой стрессовости жизни в мегаполисе; 3) урбанистический литогенный и атерогенный рацион питания и 4) высокий уровень токсического загрязнения окружающей среды и продуктов питания – приводят к декомпенсации генетически детерминированных механизмов активной экскреции холестерина и поддержания его растворимости в желчи [41–43]. Среди экологически опосредованных триггеров НАЖБП и ЖКБ общим для таких стран, как Россия, является загрязнение воздуха и продуктов тяжелыми

металлами и диоксинами [44]. Например, по данным Мосэкомониторинга, в Москве 100% жителей живут в условиях «высокого и очень высокого» загрязнения воздуха: в 1 кубометре содержится 6–7 мг диоксида азота, диоксида серы, формальдегида и органических соединений хлора, ртути и свинца, мышьяка и т. д. [62]. Попадая внутрь организма с воздухом и водой, диоксины или органические соединения свинца из автовыхлопа включаются в энтерогепатическую циркуляцию и накапливаются в наружных клеточных мембранах и органеллах клеток, разрушая их фосфолипиды и нарушая функциональное состояние мембран. В печени органические соли свинца нарушают синтез гема и поначалу снижают активность микросомальных оксидаз, ответственных за окисление субстратов из окружающей среды, участвующих в окислении около 30 лекарств. Соли свинца способны вызвать митохондриальную цитопатию и снижение уровня метаболической активности гепатоцита по всем направлениям [45].

Органические соли свинца прямо нарушают детоксикацию желчных кислот и продуктов перекисного окисления липидов. Важнейшим повреждающим фактором при хронической интоксикации органическими соединениями свинца также становится индукция оксидаз СУР 450, которая, как и при хроническом злоупотреблении алкоголем, приводит к активации ПОЛ и прогрессирующей мембранопатии [45].

Хроническая экологическая интоксикация существенно снижает толерантность печени в отношении НАЖБП и ЖКБ у пациентов групп риска:

- злоупотребляющих алкоголем;
- людей, работающих во вредных условиях;
- больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом;
- длительно принимающих гепатотоксичную лекарственную терапию (туберкулостатики, НПВП, фибраты, кетоконзол, пероральные контрацептивы);
- беременных женщин;
- пациентов, придерживающихся элиминационных безжировых диет, голодающих или получающих несбалансированный рацион питания.

В начале XXI в. концентрация факторов «неправильного образа жизни», способствующих развитию НАЖБП у населения городов: переселение и несбалансированный рацион, недостаточная физическая активность, хронический стресс и артериальная гипертензия, экологические загрязнения, лекарственная токсичность – оказалась чрезвычайно высокой. Это произошло на фоне одновременной активной перестройки традиционных пищевых технологий – процесса, который ускорился в начале XX в. и привел к тому, что в стандартном рационе городского населения индустриальных стран резко сократилось содержание продуктов, содержащих растительную клетчатку, незаменимые полиненасыщенные жиры и антиоксиданты.

Таким образом, среднестатистический современный горожанин испытывает перманентную нехватку незаменимых жирных кислот и ЭФЛ (которые могли бы минимизировать их дефицит, развивающийся при НАЖБП) и анти-

оксидантов (витаминов E и C, которые способны уменьшать ПОЛ и защищать эндогенные фосфолипиды клеточных мембран) (рис. 3).

Согласно современным представлениям, полиненасыщенные жирные кислоты классов $\omega 6$ и $\omega 3$ (преимущественно

■ Источником ЭФЛ, содержащим полиненасыщенные жирные кислоты, является более известный как гепатопротектор препарат Эссенциале форте Н, который является монокомпонентным препаратом ЭФЛ в виде фосфатидилхолина (76%)

но взаимозаменяемые $\omega 3$ -линоленовая и эйкозапентаеновая жирные кислоты) являются важнейшими метаболическими регуляторами обмена липидов и холестерина. Доказано экспериментально, что эти незаменимые компоненты пищи (человек не может их синтезировать):

- уменьшают абсорбцию холестерина пищи в тонкой кишке;
- увеличивают обратный транспорт холестерина в тонкую кишку посредством аполипопротеина;
- уменьшают содержание холестерина в гепатоците и плазме, поскольку являются физиологическим стимулятором ядерных рецепторов LXR, активирующих сур7 α – синтез желчных кислот из холестерина в гепатоците;
- уменьшают синтез свободных жирных кислот и ЛПОНП посредством уменьшения активности acyl-CoA: cholesterol acyltransferase;

■ стимулируют PRAR α и увеличивают образование пероксисом, в которых окисляются насыщенные СЖК [47, 48].

Высокая стеатогенность современного городского рациона питания также обусловлена низким содержанием продуктов желчегонного действия, обеспечивающих активную энтерогепатическую циркуляцию вторичных желчных кислот – основного регулятора содержания ТГ и СЖК в гепатоцитах (рис. 4).

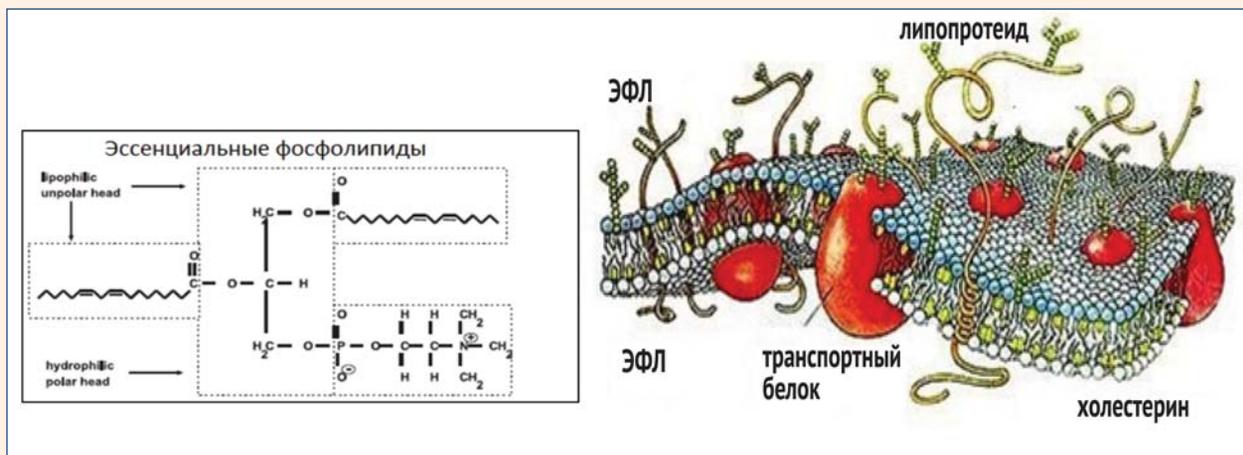
Активная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот – необходимое условие для уменьшения накопления ТГ и ЛПОНП не только в печени, но и висцеральной клетчатке и плазме и предотвращения образования желчных камней [49, 50]. Для обеспечения получения минимально необходимого количества $\omega 3$ -жиров (около 2–4 г/сут) в пищу необходимо регулярно употреблять: свежие овощи, содержащие горчичное масло, орехи и семена, бобовые и сою, яйца, морскую рыбу и бурые водоросли, не рафинированные растительные масла.

По данным ряда исследователей, этот трофологический дефицит вкпе с низкой физической активностью является важнейшим предиктором развития морбидного ожирения и сахарного диабета, в основе которых лежит НАЖБП [51–53]. В ряде масштабных проспективных обсервационных исследований с изучением динамики массы тела с течением времени в зависимости от исходного потребления жиров и у мужчин, и у женщин была показана положительная корреляция между исходным процентным содержанием жира в пище и последующей прибавкой массы тела. При этом высокое содержание в пище длинноцепочечных омега-3 жирных кислот при ожирении защищает от развития метаболического синдрома и воспаления уже с раннего возраста [55].

Рисунок 3. Полиненасыщенные жирные кислоты входят в состав ЭФЛ клеточных мембран [47, 48]

$\omega 3,6$ -полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения (линоленовая, линолевая) содержатся в природных эссенциальных фосфолипидах и являются незаменимым компонентом питания:

- уменьшают последствия перекисного окисления липидов для плазматических мембран гепатоцитов – восстанавливают их структуру, пластичность и метаболическую активность
- обеспечивают активность рецепторов к холестерину на синусоидальной мембране гепатоцита
- обеспечивают активную секрецию (p-glycoproteins) холестерина, фосфолипидов и липидов через базолатеральную мембрану гепатоцита



Увеличение физической активности, уменьшение калорийности до 1 700–2 000 ккал/сут и коррекция рациона являются приоритетной стратегией лечения НАЖБП и, особенно, НАСГ [15, 54]. Снижение массы тела служит ключом к уменьшению инсулинорезистентности и ассоциированных с ней других предикторов атерогенеза. Таким образом, в процессе диетотерапии и врачу и пациенту важно понимать, что целью коррекции пищевого поведения является не столько снижение веса и уменьшение степени жировой инфильтрации печени, но и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений (рис. 5).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НАЖБП

Медикаментозная терапия НАСГ продолжает разрабатываться. В последние годы активно изучалась эффективность инсулиносенситайзеров: метформина и тизазолидиндио-

Рисунок 4. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот [1]

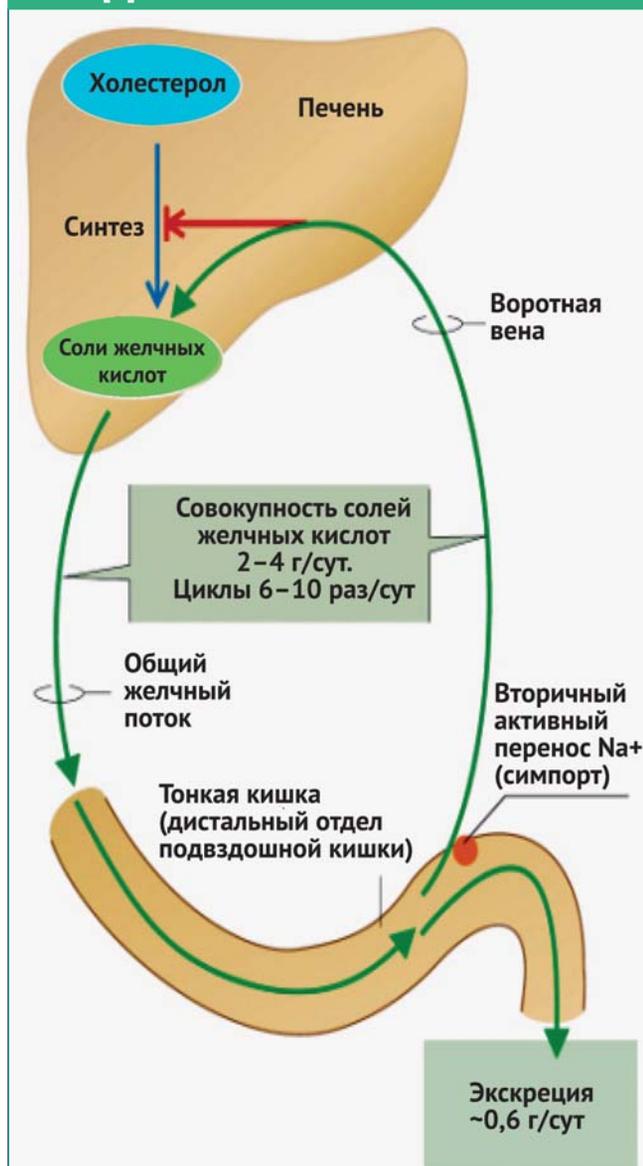


Рисунок 5. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (АТР, 2004)

8 из 15 факторов риска сердечно-сосудистой патологии требуют коррекции калорийности и состава рациона [АТР, 2004, ВОЗ]

Основополагающие (underlying) факторы риска ССЗ	Ожирение Висцеральное ожирение Гиподинамия Атерогенная диета
Важнейшие (major) факторы риска ССЗ	Курение Артериальная гипертония Высокий уровень ЛПНП Низкий уровень ЛПВП Раннее (< 55 лет) развитие ИБС Пожилый возраст
Провоцирующие (emerging) факторы риска ССЗ (метаболические факторы)	Высокий уровень триглицеридов Инсулинорезистентность Небольшие размеры частиц ЛПНП Провоспалительный статус Тромбофилия

нов (пиоглитазона). Доказано, что метформин, который широко применяется для уменьшения инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа, приводит к снижению массы тела, ингибированию глюконеогенеза и липогенеза в печени, стимуляции β -окисления жирных кислот и улучшению клинико-лабораторного профиля пациентов. Однако в целом ряде исследований терапия метформином при НАСГ не сопровождалась гистологическим улучшением, что привело к коррекции его места в клинических рекомендациях. В американском консенсусе по лечению НАЖБП 2012 г. метформин не рекомендован для лечения НАСГ [15]. Несмотря на потенциальное гепатотоксическое действие, пиоглитазон, напротив, рекомендован для применения у больных НАСГ, однако с оговорками, что убедительных данных о безопасности при длительном приеме нет. В этой связи целесообразность терапии пиоглитазоном увеличивается при предварительной гистологической верификации НАСГ. Близкую позицию эксперты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени занимают по статинам и витамину E. Показано, что у больных с НАСГ длительная терапия витамином E в дозе 800 мг/сут оказывает выраженное антиоксидантное действие и приводит как к гистологическому, так и клинико-лабораторному улучшению [15]. Вследствие отсутствия доказательств эффективности Американская ассоциация по изучению заболеваний печени не рекомендует пациентам с НАЖБП и НАСГ назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты. Особое место в клинических рекомендациях по лечению НАСГ занимают препараты $\omega 3$ жирных кислот. Несмотря на отсутствие данных о том, что эти препараты (в основном эйкозапентаеновая жирная кислота) могут улучшить гистологическую картину НАСГ, их назначение, как и терапия витамином E, при НАЖБП является фармакотерапией первого ряда [15].

Поскольку жирные кислоты класса $\omega 3$ растительного (α -линоленовая кислота) и животного (эйкозапентаеновая кислота) в организме человека легко заменяют друг друга [46] в составе мембранных фосфолипидов, терапия препаратами,

содержащими полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения при НАЖБП также является патогенетически обоснованной.

Источником ЭФЛ, содержащим полиненасыщенные жирные кислоты, является более известный как гепатопротектор препарат Эссенциале форте Н, который является монокомпонентным препаратом ЭФЛ в виде фосфатидилхолина (76%). В ряде исследований последних лет показано, что у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа и НАСГ, длительный прием 1,5–2 г/сут ЭФЛ в составе комплексной терапии (метформин + рацион < 2 000 ккал) приводит к более выраженному, чем только гипокалорийная диета, уменьшению стеатоза и выраженности воспаления в печени, снижению активности АСТ и АЛТ и нормализации липидной формулы: > 40% снижению титров ЛПНП и общего холестерина [56–59]. Согласно данным Kuntz E., Kuntz H.-D. (2008), «...ЭФЛ/ПФХ представляются предпочтительными препаратами, обеспечивающими значительное снижение или излечение жировой инфильтрации печени

различных этиологий, например, обусловленной употреблением алкоголя или ожирением...» [61].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз НАСГ определяется от темпов прогрессирования и формирования фиброза печени и гепатоцеллюлярного рака. В целом же для НАЖБП характерен неблагоприятный прогноз, обусловленный высокой частотой летальных исходов, вследствие кардиоваскулярных заболеваний. В общей практике первичная НАЖБП имеет наибольшее значение как ранний маркер сахарного диабета 2 типа и высокого риска ССЗ, а также предиктор инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа у больных морбидным общим или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом [5, 6, 15, 22]. Учитывая клиническое и социальное значение ССЗ, проблема ранней диагностики и лечения НАЖБП требует координации усилий врачей всех специальностей.



ЛИТЕРАТУРА

- Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division).
- Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 626–632.
- Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // Dig. Dis. 2010. №28. P. 155–161.
- Suzuki A., Angulo P., Lymp J., St. Sauver J., Muto A., Okada T., Lindor K. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population // HEPATOLOGY. 2005. №41(1). P. 64–71.
- Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease // Ann. Intern. Med. 2005. №143(10). P. 722–728.
- Whalley S., Puvanachandra P., Desai A., Kennedy H. HEPATOLOGY outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs // Clin. Med. 2007. №7(2). P. 119–124.
- Lee J.Y., Kim K.M., Lee S.G., Yu E., Lim Y.S., Lee H.C., Chung Y.H., Lee Y.S., Suh D.J. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center // J. Hepatol. 2007. №47(2). P. 239–244.
- Marcos A., Fischer R.A., Ham J.M., Olzinski A.T., Shiffman M.L., Sanyal A.J., Luketic V.A., Sterling R.K., Olbrisch M.E., Posner M.P. Transplantation. 2000. №69. P. 2410–2415.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Зайцева Е.В. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита // Гастроэнтерология. Приложение CONSILIUM MEDICUM. 2011. №1. С. 34–37.
- Bellentani S., Pozzato G. et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in the general population: report from the Dionysos study // Gut. 1999. №44 (3). P. 874–880.
- Williams C.D., Stenger J., Asike M.L., Torres D.M., Shaw J., Contreras M., Landt C.L., Harrison S.A. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // Gastroenterology. 2011. №140. P. 124–131.
- Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. №34. P. 274–285.
- Frith J., Day C.P., Henderson E., Burt A.D., Newton J.L. Non-alcoholic fatty liver disease in older PEOPLE // GERONTOLOGY. 2009. №55(6). P. 607–613.
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола. ФАРМАТЕКА, 2010, № 15, стр. 1–5.
- Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J. E. et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. HEPATOLOGY, 2012, Vol. 55, No. 6, 2005–23.
- Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. World J Gastroenterol 2007;13(10):1579–84.
- Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S99–S11.
- Das U.N. Is obesity an inflammatory condition? Nutrition. – 2001. – Vol. 17. – P.953–966.
- Assy N., Kaita K., Mymin D., Levy C., Rosser B., Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci 2000;45:1929–1934.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.