

И.Г. ПАХОМОВА, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
Ю.П. УСПЕНСКИЙ, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П. Павлова

ПОЧЕМУ НУЖНО ЛЕЧИТЬ НЕАЛКОГОЛЬНУЮ ЖИРОВУЮ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ?

Рассматривается актуальность проблемы неалкогольной жировой болезни печени, анализируются основные этиопатогенетические аспекты и факторы риска, такие как ожирение, инсулинорезистентность и др., обсуждается тактика терапии с применением патогенетически обоснованных лекарственных средств, в т. ч. и гепатопротекторов последнего поколения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, факторы риска, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, гепатопротекторы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последние годы привлекает особое внимание врачей различных специальностей: гепатологов, гастроэнтерологов, терапевтов, эндокринологов, кардиологов. Данное обстоятельство обусловлено не только ростом заболеваемости во многих странах мира, ухудшением качества жизни пациентов, но и особой ролью в патогенезе ожирения, сахарного диабета и нарушений липидного обмена.

Понятия «НАЖБП», «жировая дистрофия печени», «жировой гепатоз», «стеатоз печени» – синонимы, которые отражают одно патологическое состояние, характеризующееся жировой инфильтрацией в гепатоциты при воздействии самых разнообразных факторов и отсутствии злоупотребления алкоголем.

Согласно данным зарубежных авторов, распространенность НАЖБП в различных странах Европы составляет 10–30% в общей популяции населения, при этом среди лиц с ожирением или сахарным диабетом (как взрослых, так и детей, что особенно настораживает) частота встречаемости достигает 57–74% [1, 2]. Важно отметить, что приблизительно у 11% пациентов с бессимптомным течением, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови, также диагностируется НАЖБП [3].

Данные о распространенности НАЖБП в России до недавнего времени отсутствовали. В 2007 г. было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG_L_01903, позволившее получить информацию об эпидемиологии заболевания в России [4]. Было обследовано 30 417 человек в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст составил 47,8 года). НАЖБП диагностировалась с помощью критериев, примененных в итальянском исследовании Dionysos [5]. В результате исследования НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась у 15%, от 48 лет – у 37,4% пациентов. Было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, гиперхолестеринемия и

абдоминальное ожирение (АО). По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ (рис 1).

Согласно современным представлениям, учитывающим частоту сочетания заболевания с нарушениями углеводного и липидного обмена, НАЖБП является одним из компонентов метаболического синдрома (МС), объединяющего в себе целый спектр заболеваний и состояний: артериальную гипертензию (АГ), ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2) или нарушение регуляции гликемии (пограничное с СД нарушение углеводного обмена), атерогенную дислипидемию. Медико-социальная значимость МС обусловлена высокой частотой развития у больных жизнеугрожающих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Отмечено, что при МС наблюдается более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и смертности в целом (на 12%), чем в общей группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Согласно данным скандинавского исследования Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, продолжавшегося 11 лет, у больных с МС риск развития ИБС выше в 3–4 раза, смертность от ИБС – в 3 раза, смертность по другим причинам – в 2 раза, чем у пациентов без метаболических нарушений [6].

Рисунок 1. Распространение факторов риска ССЗ в популяции и при НАЖБП (данные исследования DIREG_L_01903, 2007 г.)

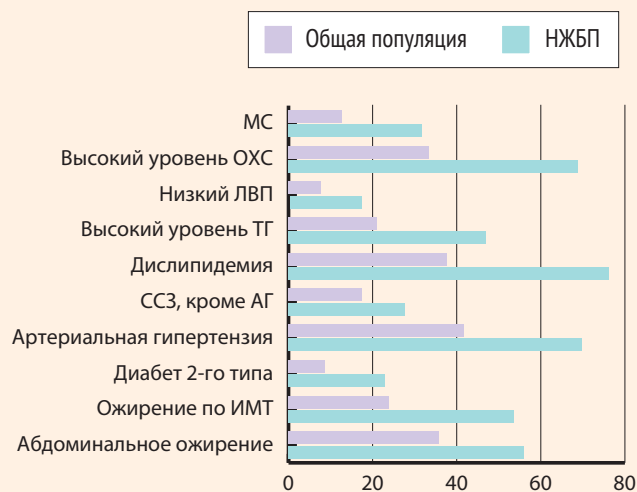


Таблица 1. Этиология НАЖБП

Сахарный диабет
Ожирение
Белково-энергетическая недостаточность, квашиоркор
Быстрое похудание
Синдром мальабсорбции (как следствие наложения илеоюнального анастомоза, расширенной резекции тонкой кишки, гастропластики по поводу ожирения)
Длительное полное парентеральное питание
Синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки
Липодистрофия конечностей
Болезнь Вебера-Крисчена
Болезнь Вильсона-Коновалова
Вирусный гепатит С
Синдром Рейе
Острая жировая дистрофия беременных
Лекарственные средства: глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, метотрексат, антагонисты кальция, верапамил, тетрациклин, ретинол

Наряду с ожирением и СД 2 в формировании НАЖБП могут играть роль и другие факторы, список которых достаточно обширен (табл. 1), однако в отдельности каждый из них наблюдается редко.

НАЖБП принято обозначать весь спектр поражений печени, включающий жировую дистрофию (стеатоз), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз и печеночную недостаточность) [7]. Описаны факторы риска прогрессирования НАЖБП с развитием НАСГ и фиброза печени, к которым относят [8]:

- возраст старше 45 лет
- женский пол
- индекс массы тела более 28 кг/м²
- увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2 и более раза
- уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л
- наличие АГ
- наличие СД 2
- индекс инсулинорезистентности (ИР) более 5

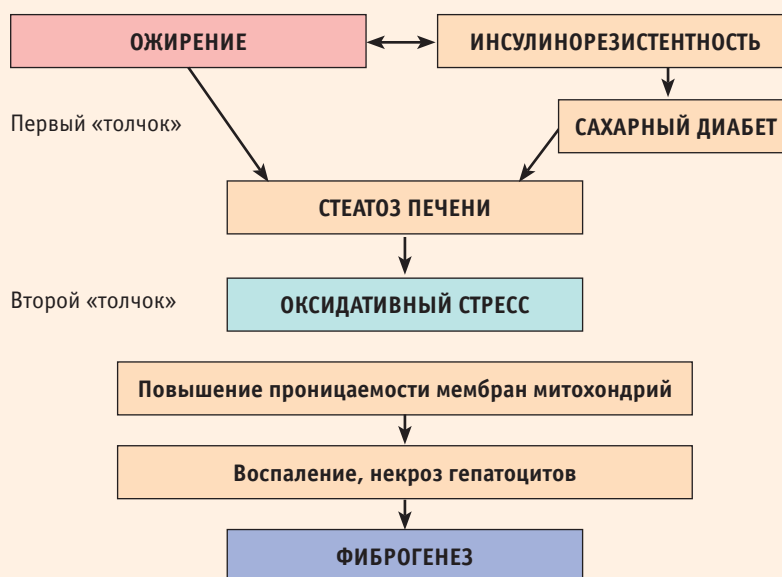
Индекс ИР (НОМА-ИР) можно вычислить по формуле: $\text{НОМА-ИР} = \frac{\text{уровень глюкозы (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)}}{22,5}$. Нормальными считаются значения меньше 3. Важно подчеркнуть, что для оценки ИР кровь на глюкозу и инсулин необходимо сдавать одновременно. Наличие более 2-х факторов риска свидетельствует о высокой возможности развития фиброзных изменений в печени.

Патогенез НАЖБП тесно связан с синдромом инсулинорезистентности (снижение чувствительности тканей к инсулину), в развитии которого имеют значение не только особенности образа жизни (избыточное питание, гиподинамия), но и генетические факторы, обусловленные полиморфизмом генов ENPP1/PC-1 Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg, который выявляется у 28,7% и 18,1% пациентов соответственно. У пациентов с полиморфизмом указанных генов имеет место нарушение рецепторных и пострецепторных механизмов передачи сигнала инсулина и отмечается повышенный риск ожирения, СД 2, МС, фиброза и более тяжелого течения заболевания [9].

ИР посредством мембранотропного действия ведет к компенсаторной гиперинсулинемии, к нарушению метаболизма глюкозы и липидов жировой ткани, что запускает усиление липолиза и повышенное высвобождение свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (СЖК). Последние, поступая в избыточном количестве в печень и являясь субстратом для синтеза триглицеридов (ТГ), способствуют увеличению продукции атерогенных липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Кроме того, в результате ИР гепатоцитов снижается синтез гликогена и активируется гликогенолиз и глюконеогенез. Таким образом, формируется жировой гепатоз (стеатоз) – первый этап, или «толчок» к НАЖБП (рис. 2).

В последующем происходит высвобождение из жировой ткани и синтез de novo в гепатоцитах СЖК, способствующих возникновению окислительного стресса, усиливается избыточное образование продуктов свободнорадикального окисления липидов, что приводит к развитию воспалительно-деструктивных изменений в печени в виде НАСГ и является вторым «толчком» к заболеванию [10]. В результате перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образования большого количества свободных радикалов происходит накопление

Рисунок 2. Патогенез НАЖБП



гепатоцитами токсических промежуточных продуктов, стимулирующих коллагенообразование и развитие фиброза.

Вместе с тем нельзя недооценивать и роль кишечного дисбиоза в развитии НАЖБП. Важным патогенетическим звеном является нарушение синтеза апо-липопротеидов, транспортной формы для ТГ в процессе образования ЛПОНП, а также кишечный эндотоксикоз, что позволяет рассматривать это состояние в качестве дополнительного источника оксидативного стресса [11]. Полагают, что развитие эндотоксемии у пациентов с НАСГ, с одной стороны, характеризуется повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и интерлейкин-8, а с другой – повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам. Кроме того, выраженные дисбиотические изменения кишечника, следствием которых и является эндотоксемия, способствуют депрессии ретикулоэндотелиальной системы печени, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению уровня модифицированных форм липопротеидов в крови.

Являясь одним из независимых компонентов МС, НАЖБ, как уже было отмечено выше, вносит свой вклад в развитие и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы через прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов. Известно, что адипонектин обладает антиатерогенным действием и снижение его уровня является ранним предиктором ССЗ и МС. У пациентов с НАЖБП отмечается более низкая, чем у здоровых лиц, концентрация адипонектина в плазме. [11]. В ряде исследований подтверждена зависимость между толщиной интимы-медии сонной артерии и степенью гистологических изменений в печени [12]. Показано, что значение толщины интимы менее 0,86 мм связано с низким риском ССЗ, а более 1,1 мм – с высоким. У пациентов с НАЖБП это значение составляет в среднем 1,14 мм. Другим субклиническим признаком атеросклероза, имеющим место у больных НАЖБП, служит выявление эндотелиальной дисфункции, что подтверждается снижением эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, коррелирующей со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста, ИР и других компонентов МС.

Кроме того, при НАЖБП повышен риск тромбообразования за счет увеличения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза [24]. Таким образом, НАЖБП может выступать и как единственное проявление нарушений липидного обмена, и как составляющая часть МС [13]. Распространенность гиперлипидемии среди пациентов с НАЖБП достигает 75%, что более чем в 2 раза выше, чем в общей популяции [14].

Интересные данные были получены зарубежными авторами, которые показали, что пациенты с НАЖБП моложе 55 лет без морбидного ожирения, СД 2 и АГ имели эхокардиографические признаки ранней диастолической дисфункции левого желудочка [15]. Результаты другого исследования свидетельствуют, что смертность среди пациентов с НАЖБП ассоциирована с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, с дисфункцией печени и по показателям выше, чем в общей популяции [16].

Таким образом, НАЖБП – один из наиболее важных факторов развития дислипидемии, поскольку изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой стороны, печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии.

Клиническая картина НАЖБП скудна, нередко характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто на практике врач сталкивается со случайно обнаруженными гепатомегалией, уплотнением органа и изменением биохимических показателей при обследовании по поводу другой патологии (СД 2, АГ, ИБС, эндокринные заболевания). Вместе с тем у части пациентов, особенно в стадии НАСГ, могут наблюдаться неспецифические жалобы в виде астеновегетативного (слабость, повышенная утомляемость), диспепсического (метеоризм, тошнота, нарушение стула) синдромов или дискомфорта и тяжести в правом подреберье. Наличие кожного зуда, выраженных проявлений диспепсического синдрома, желтухи и портальной гипертензии свидетельствует о развитии фиброза и цирроза печени.

■ Приблизительно у 11% пациентов с бессимптомным течением, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансминаз сыворотки крови, также диагностируется НАЖБП

При своевременной диагностике и устранении этиологического фактора НАЖБП этот процесс обратим. Вместе с тем, исходя из вышесказанного, с учетом прогрессирования стеатоза печени в НАСГ, особенно в сочетании с другими проявлениями МС, все больные независимо от тяжести заболевания нуждаются в динамическом наблюдении и лечении. Основными направлениями в терапии с учетом патогенетических механизмов развития НАЖБП являются:

1. Коррекция метаболических нарушений
 - модификация образа жизни (диета и физические нагрузки);
 - повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидинионы);
 - снижение уровня ТГ (фибраты, статины);
 - снижение концентрации фактора некроза опухоли α (пентоксифиллин);
 - гипотензивная терапия (антагонисты рецепторов ангиотензина II)
 - влияние на липидный обмен (L-карнитин);
2. Терапия оксидативного стресса;
 - препараты метаболического действия с антиоксидантной активностью (витамин Е, бетаин, N-ацетилцистеин, а-липовая кислота, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, фосфолипиды);
3. Восстановление микробиоценоза кишечника.

Безусловно, в терапии НАЖБП несомненного успеха можно добиться модификацией образа жизни и диетическими мероприятиями. Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением необходимо уменьшение общей энергетической ценности пищевого рациона. Суточная калорийность

подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, возраста, пола, уровня физической активности. При этом пациент должен быть предупрежден, что голодание, быстрое снижение веса (1,0–1,6 кг в неделю) может привести к повышению активности НАСГ, несмотря на отсутствие нарастания стеатоза гепатоцитов, увеличивается выраженность воспалительно-деструктивных изменений, перичеселлюлярного фиброза при снижении активности трансаминаз.

С учетом накопленных данных о ведущей роли ИР в развитии НАЖБП в качестве базисных медикаментозных средств могут быть использованы препараты, повышающие чувствительность клеточных рецепторов к инсулину (инсулиновые сенситайзеры), которые представлены на фармацевтическом рынке бигуанидами (метформин – сиофор) и тиазолидиндионами (пиоглитазон, росиглитазон). Имеются данные о положительном влиянии этих средств на клинико-морфологические проявления НАЖБП, что выражается в уменьшении активности показателей цитолитического синдрома, степени стеатоза и воспаления [11].

Учитывая патогенез заболевания, у пациентов с НАЖБП эффективным может оказаться применение гиполипидемических средств из группы статинов, являющихся «золотым стандартом» лечения атерогенной дислипидемии. Статины полностью подавляют гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу, снижая концентрацию холестерина в гепатоцитах, увеличивая тем самым экспрессию рецепторов к ЛПНП в печени, снижают печеночный синтез и секрецию аполипопротеидов с высоким содержанием ТГ. Кроме того, статины снижают уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, а также повышают уровень холестерина липопротеидов очень высокой плотности. Согласно результатам исследований, применение статинов уменьшает частоту сердечно-сосудистых осложнений, в т. ч. снижает риск преждевременной смерти у больных с клиническими проявлениями атеросклероза [17]. В целом статины хорошо переносятся, доказательств того, что при НАЖБП имеется повышенная опасность развития статин-индуцированной гепатотоксичности, нет. Вместе с тем, как показывает опыт, в некоторых случаях статины могут приводить к повышению активности ферментов печени. Превышение уровня верхней границы нормы более чем в 3 раза служит основанием для прекращения лечения статинами (рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, 2009).

Известно, что фактор некроза опухоли α усиливает ИР и приводит к развитию оксидативного стресса. Следовательно, уменьшение его уровня в крови способствует регрессу клинических и морфологических проявлений НАЖБП, что особенно актуально при прогрессировании заболевания. Подобным эффектом обладает пентоксифиллин, применение которого улучшает биохимическую и гистологическую картину НАСГ.

Патогенетически также оправдано назначение препаратов метаболического действия с антиоксидантной активностью. Так, α -липовая кислота обладает плеiotропным действием на весь организм, оказывая положительное влияние на липидный (тормозит синтез холестерина, подавляя высво-

бождение СЖК из жировой ткани, что предупреждает развитие стеатоза гепатоцитов) и углеводный (снижает ИР, усиливает захват и утилизацию глюкозы клеткой, повышает чувствительность клеточных рецепторов к инсулину) обмен, а также способствует повышению детоксицирующих субстанций в гепатоцитах (восстанавливает глутатион) и улучшению морфологических изменений.

Адеметионин, являясь активным серосодержащим природным метаболитом метионина, участвует в биосинтезе фосфолипидов, синтезе и обороте глутатиона и таурина, конъюгации желчных кислот и синтезе полиаминов, тем самым оказывая холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами. При приеме адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов.

■ НАЖБП – один из наиболее важных факторов развития дислипотеинемии, поскольку изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой стороны, печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии

В схему лечения пациентов с НАЖБП, особенно на стадии НАСГ, можно включать урсодезоксихолевую кислоту – гепатопротектор, минимизирующий токсичность желчных кислот и обладающий антиоксидантными, мембраностабилизирующими, иммуномодулирующими свойствами, что способствует уменьшению выраженности стеатоза, воспаления и фиброза, а также уменьшению активности аминотрансфераз [18].

Независимо от происхождения, заболевания печени обычно сопровождаются повреждениями мембран клеток печени и органелл, что связано со снижением уровня фосфолипидов, изменением их состава и/или уменьшением текучести мембран, что, в свою очередь, нарушает работу связанных с мембраной ферментов, рецепторов и переносчиков. Как уже было отмечено выше, при НАЖБП данные патологические процессы могут привести к изменению метаболизма коллагена, способствуя развитию фиброза и цирроза печени. Кроме того, наличие дислипидемии приводит к увеличению уровня холестерина и ТГ в сыворотке крови. Описанные патогенетические механизмы НАЖБП в последние годы привлекают внимание клиницистов к вопросу об использовании у таких пациентов препаратов, сочетающих гепатопротективный и гипохолестеринемический эффекты. Как известно, структурной основой клеточных мембран и мембран органелл являются фосфолипиды, которые также обладают антиоксидантным действием (блокируют свободные радикалы путем разрыва двойных связей), могут проявлять антифибротический эффект за счет снижения уровня активации звездчатых клеток и, следовательно, продукции коллагена, проявляют противовоспалительные свойства, снижая уровень активации кле-

ток Купфера и увеличивая синтез противовоспалительных цитокинов (интерлейкина – 1 β , фактора некроза опухоли α).

Большой интерес представляет новый гепатопротектор с комбинированным составом – Гепагард Актив®, одна капсула которого содержит эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин Е. Все эти биологически активные вещества действуют синергично, оказывая мембранопротекторное, липотропное, гиполипидемическое и гипохолестеринемическое действие.

Как известно, L-карнитин относится к липотропным веществам, избирательно взаимодействующим с липидами. L-карнитин стимулирует процесс утилизации жирных кислот, помогает клеткам печени избавиться от накопившегося жира. L-карнитин – ключевой фактор переноса жирных кислот в митохондрии, где жиры окисляются в процессе бета-окисления. Дополнительный прием L-карнитина сопровождается не только достоверным снижением уровня липидов и триглицеридов в крови, но и повышенной мобилизацией жирных кислот из жировой ткани, что приводит к объективному снижению веса и уменьшению жировой дистрофии печени. Витамин Е является универсальным антиоксидантом, который защищает полиненасыщенные кислоты и липиды мембран гепатоцитов от перекисного окисления, повреждения свободными радикалами. Исследованиями, проведенными в ФГУ науки «Институт токсикологии» (г. Санкт-Петербург), установлено, что в композиции активных веществ, содержащихся в средстве Гепагард Актив® (фосфолипиды, L-карнитин и витамин Е), эффективно сочетаются фармакодинамические эффекты фосфолипидов, свойства витамина Е и липотропное действие L-карнитина.

Учитывая участие кишечной микрофлоры в патогенезе атерогенной дислипидемии, эндотоксемии, пациентам с НАЖБП наряду с базисной терапией МС, включающей гиполипидемические средства, инсулиносинтетазы, гипотензивные средства, гепатопротекторы, необходимо проводить коррекцию и дисбиотических изменений. При необходимости проводится санация кишечника (метронидазол, нифуроксазид, невсасывающиеся в кишечнике препараты, например рифаксимин, фторхинолоны первого поколения (ципрофлоксацин)). В тех случаях, когда нет показаний для применения антибактериальных средств, назначаются препараты с пре- или пробиотическим действием, в т. ч. и комбинированные (например бактистатин, сочетающий свойства про- и пребиотика, сорбента, донатора микроэлементов, регулятора процессов пищеварения).

Таким образом, сегодня не вызывает сомнения тот факт, что НАЖБП является одним из факторов риска сердечно-сосудистой патологии, СД и способна приводить к развитию осложнений, в т. ч. и со стороны печени, а также увеличивать риск смерти. В связи с этим терапия данного состояния должна быть комплексной, учитывающей патогенетические механизмы НАЖБП, стадию заболевания и индивидуальные особенности пациента.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.



Если **жир** засел
в печёнках!

Гепагард Актив®
с L-карнитином



- защищает печень от ожирения
- снижает уровень холестерина
- улучшает функции печени



hepaguard.ru

Реклама. СоГР № RU.77.99.11.003.Е.012482.08.12 от 13.08.2012

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ