

ПОЧЕМУ И ЧЕМ НУЖНО ЛЕЧИТЬ НЕАЛКОГОЛЬНУЮ ЖИРОВУЮ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ?

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н. Н. Шилина, М. А. Косивцова

**Кафедра внутренних болезней педиатрического
и стоматологического факультетов ВолгГМУ**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последние годы привлекает особое внимание врачей практически всех специальностей: гепатологов, гастроэнтерологов, терапевтов, эндокринологов, кардиологов, что связано как с ростом числа пациентов с этой патологией, так и неблагоприятным прогнозом для выживаемости у этой категории больных. По данным ВОЗ (2014) [13], частота встречаемости НАЖБП в общей популяции различных стран колеблется от 17 до 40 %, а при наличии метаболического синдрома и сахарного диабета – до 92 %, и до 30 % пациентов имеют признаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Результаты эпидемиологического исследования DIREG_L_01903, проведенного в 2007 г. в России, свидетельствуют о высокой встречаемости этой патологии и у жителей РФ – у 27 % пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник по разным поводам, была диагностирована НАЖБП. Основными факторами риска развития НАЖБП у этих пациентов были артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, то есть компоненты метаболического синдрома (МС) [2].

В настоящее время НАЖБП (поражение печени у лиц, не злоупотребляющих алкоголем или не употребляющих алкоголь) рассматривается как заболевание, при котором степень поражения печени может варьировать от простого отложения жира без фиброзных или некротических воспалительных изменений до развития НАСГ с различной степенью выраженности фиброза, некроза и воспаления, что в дальнейшем прогрессирует в цирроз или гепатоцеллюлярную карциному [31]. Показано, что факторами риска прогрессии НАЖБП с развитием стеатогепатита и фиброза печени относятся: 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 артериальной

гипертензии; наличие сахарного диабета 2-го типа; индекс инсулинорезистентности (ИР) более 5 [3]. Однако медико-социальная значимость НАЖБП обусловлена высокой частотой развития у этих больных жизнеугрожающих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

По данным, представленным в мае 2015 г. на юбилейном конгрессе EASL в Вене, распространенность ССЗ (хроническая сердечная недостаточность, инсульт, хроническая болезнь почек, прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных и каротидных сосудов) и смертность от них увеличиваются в более поздних стадиях НАЖБП [32].

По данным 14-летнего исследования, включающего 929 465 пациентов за период 2000–2013 гг., за исследуемый период общая смертность в группе пациентов со стеатозом печени была значительно ниже, чем в группе стеатогепатита (14,5 vs 22,1 %; $p < 0,05$) и цирроза печени (14,5 vs 53,1 %; $p < 0,001$).

Кроме того, частота встречаемости застойной сердечной недостаточности в группе НАСГ была значительно ниже, чем в группе стеатогепатита (3,8 vs 9,0 %, $p < 0,01$) и цирроза (3,8 vs 6,6 %, $p < 0,001$). Подобные данные получены и в отношении сахарного диабета 2-го типа (20,9 при стеатозе vs 31,2 % при циррозе печени, $p < 0,0001$), равно как и частоты встречаемости фибрилляции предсердий (4,9 vs 8,3 %; $p < 0,0001$) и хронических заболеваний почек (3,1 vs 6,9 %; $p < 0,0001$).

После исключения возраста, пола, этнической группы, сахарного диабета, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, кардиомиопатии, ишемического инсульта, хронической болезни почек, заболеваний периферических сосудов и артериальной гипертонии, показано, что риск смерти в группе пациентов с НАСГ достоверно не отличается от такового при стеатозе печени [отношение рисков (ОР) 1,5]. Тем не менее он в 5 раз выше в группе цирроза печени, чем в группе стеатоза (ОР – 5,1).

В обсуждении патогенеза отмеченных нарушений подчеркивается, что у пациентов с НАЖБП, во-первых, присутствуют традиционные факторы риска макрососудистых поражений – центральное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, которые прогрессируют по мере утяжеления НАЖБП и могут быть как причиной, так и следствием НАЖБП. Во-вторых, определена роль новых факторов риска, таких как активация цитокиновой воспалительной реакции и нарушения фибринолиза, которые могут быть более выражены на стадии цирроза печени.

Мета-анализ семи исследований, включающих около 3 500 человек, продемонстрировал, что НАЖБП, диагностируемая по данным ультразвукового исследования, в высокой степени коррелирует с увеличением толщины интима-медиа сонной артерии и увеличением распространенности атеросклеротических бляшек [25]. Отмечено расстройство эндотелий-зависимой поток-опосредованной вазодилатации [33], а также увеличение толщины интима-медиа сонной артерии (рассматриваемых в настоящее время как ранние маркеры субклинического атеросклероза), не зависящих от ожирения и других установленных факторов риска ССЗ [8, 12, 28].

В исследовании Targher G. (2006) продемонстрировано, что изменения толщины интима-медиа сонной артерии возникают уже на ранних стадиях гистологически доказанного стеатоза печени и прогрессируют по мере утяжеления гистологических проявления НАЖБП, независимо от классических факторов сердечно-сосудистого риска, резистентности к инсулину и компонентам МС [29]. Отмечено, что даже в отсутствии ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа у молодых пациентов с НАЖБП присутствуют эхокардиографические признаки дисфункции левого желудочка [11], а по данным магнитно-резонансной спектроскопии с фосфором-31 – нарушения энергетического метаболизма миокарда [20].

Полученные данные позволили предположить, что НАЖБП является ранним маркером и медиатором атеросклеротического процесса [30].

По данным литературы, пациенты с диагностированной НАЖБП, имеют более высокую распространенность кардиоваскулярных заболеваний и, прежде всего, ишемической

болезни сердца [15], степень тяжести которой, по данным коронарной ангиографии, коррелировала с проявлениями НАЖБП [26], но не с традиционными факторами риска [17]. В группе пациентов с НАЖБП отмечается более высокая общая и сердечно-сосудистая смертность [21].

Ekstedt M. с соавт. (2006) показали, что 14-летний риск смерти от ССЗ у пациентов с НАСГ был вдвое выше, чем в общей популяции [7].

Более того, Söderberg C. с соавт. (2010) отметили, что именно НАСГ (но не гепатоз) ассоциируется с более высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью пациентов, наблюдаемых в течение 28 лет [24].

Большое количество крупных популяционных исследований, использующих показатели гиперферментемии в качестве суррогатных маркеров НАЖБП, отметили высокий риск сердечно-сосудистой смертности ассоциированный с повышением уровня гаммаглутамилтранспептидазы [9, 14, 22], которая рассматривается в настоящее время не только как маркер НАЖБ, но и независимый, долгосрочный предиктор сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин [16].

А в исследовании Sung K. C. с соавт. (2008), включающим более 30 000 пациентов с НАЖБП, установлено увеличение 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий $\geq 10\%$ (оцениваемой по Фрамингемской шкале) в 5,3 раза у пациентов с НАСГ и повышенным уровнем аланиновой трансаминазы [27].

Таким образом, вышеизложенное не оставляет сомнений в целесообразности проведения лечения неалкогольной жировой болезни печени. По рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Американского колледжа гастроэнтерологов и Американской гастроэнтерологической ассоциации (2012) [5] снижение массы тела хотя бы на 3–5 % необходимо для уменьшения стеатоза печени, но для уменьшения некроза и воспаления печени может потребоваться большее снижение массы тела – до 10 % (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В). Повышение физической нагрузки у взрослых как монотерапия НАЖБП может уменьшить стеатоз, но пока неизвестно, улучшаются ли при этом другие гистологические показатели

печени (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В).

Снижение инсулинорезистентности является традиционной мишенью лечения НАЖБП. Однако метформин существенно не улучшает гистологию печени и не рекомендуется для лечения взрослых с НАСГ (класс рекомендаций 1, уровень достоверности А). Пиоглитазон и розиглитазон могут использоваться при лечении гистологически верифицированного НАСГ. Однако следует учитывать, что подтверждающие это положение данные получены у пациентов без диабета и безопасность такого длительного лечения не изучена (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В).

Оксидативный стресс является одним из ключевых механизмов повреждения печени, и поэтому применение витамина Е представляется вполне логичным. Витамин Е (α-токоферол), назначенный в суточной дозе 800 МЕ, улучшает гистологию печени у больных без диабета при гистологически верифицированном НАСГ и должен рассматриваться у таких пациентов как терапия 1-й линии (класс рекомендаций 1, уровень достоверности В). В то же время появились данные о повышении риска рака предстательной железы при назначении витамина Е. Поэтому пока не появились новые данные об эффективности терапии, витамин Е не рекомендуется для лечения больных диабетом со стеатогепатитом, НАЖБП без гистологической верификации, криптогенным циррозом печени или циррозом, явившимся следствием НАСГ (класс рекомендаций 1, уровень достоверности С).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) достаточно широко используется в клинической практике при заболеваниях печени. В то же время, по данным немногочисленных рандомизированных исследований, результаты такого лечения при НАСГ достаточно скромные. В российских рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП [1] использование гепатопротекторов обсуждается более широко.

Рекомендуется назначение УДХК в суточной дозе 500 мг с последующим увеличением (при необходимости) дозы из расчета 10–15 мг/кг веса; эссенциальные фосфолипиды внутривенно 5–20 мл в сутки с последующим переходом на пероральный прием препаратов

по 1–2 капсуле 3 раза в день в течение 6 месяцев. В качестве антиоксидантного препарата предлагается использовать альфа-липоевую кислоту по 300 мг 2 раза в сутки 1–4 месяца.

В заключение хотелось бы привести данные практических рекомендаций NICE, опубликованных в 2014 году J. K. Dyson с соавт. [6], в которых при НАСГ наряду с модификацией образа жизни, направленной на постепенное снижение массы тела (диетотерапия, физические нагрузки), *подчеркивается обязательность коррекции факторов риска метаболического синдрома* (дислипидемии, артериальной гипертензии, ночного апноэ, сахарного диабета 2-го типа).

На стадии НАСГ обсуждается целесообразность назначения витамина Е и розиглитазона, а на стадии цирроза печени – контроль симптомов портальной гипертензии, проведение ультразвукового исследования печени и лабораторного исследования альфа-фетопротейна 1 раз в 6 месяцев. Альтернативными методами лечения НАЖБП на стадии НАСГ рассматриваются бариатрическая хирургия в лечении ожирения и трансплантация печени.

Для контроля дислипидемии используются статины в общепринятых суточных дозах до достижения целевых уровней показателей липидограммы для пациентов с ССЗ [18]. Трехкратное повышение уровня аминотрансфераз не является поводом для назначения этой группы препаратов. Более того, их применение в этой ситуации способствует снижению выраженности синдрома цитолиза [5]. Обращает на себя внимание, что снижение уровня общего холестерина у пациентов с НАЖБП < 4 ммоль/л сопровождается снижением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [23].

При повышении артериального давления > 140/90 мм рт. ст. показано назначение гипотензивных препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартанов. Показано, что их использование снижает риск развития фиброза печени у пациентов с НАСГ печени [19], сартаны снижают уровень инсулинорезистентности, выраженность цитолиза, по данным активности аланиновой аминотрансферазы [10], у этой категории пациентов, на 20 % уменьшается риск развития сахарного диабета 2-го типа [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О. // Рос. мед. вести. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 70–81.
2. Никитин И. Г. // Рос. мед. вести. – 2010. – Т. 1, № 15. – С. 41–46.
3. Полунина Т. Е. // Мед. вестник. – 2013. – № 13, 14. – С. 11–13.
4. Al-Mallah M., Khawaja O., Sinno M., et al. // *Cardiology J.* – 2010. – № 17. – P. 448–456.
5. Chalasani Naga, et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – № 107. – P. 811–826.
6. Dyson J. K., Anstee Q. M., McPherson S. // *Gastroenterology.* – 2014. – № 1. – P. 10.
7. kstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L., et al. // *Hepatology.* – 2006. – № 44. – P. 865–873.
8. Fracanzani A. L., Burdick L., Raselli S., et al. // *Am. J. Med.* – 200. – № 121. – P. 72–78.
9. Haring R., Wallaschofski H., Nauck M., et al. // *Hepatology.* – 2009. – № 50. – P. 1403–1411.
10. Georgescu E. F., Ionescu R., Niculescu M., et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – № 15. – P. 942–954.
11. Goland S., Shimoni S., Zornitzki T., et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – № 40. – P. 949–955.
12. Kim H. C., Kim D., Huh K. B. // *Atherosclerosis.* – 2009. – № 204. – P. 521–525.
13. La Brecque, et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 48, № 6. – P. 463–467.
14. Lee D. H., Silventoinen K., Hu G., et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – № 27. – P. 2170–2176.
15. Lin Y. C., Lo H. M., Chen J. D. // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – № 11. – P. 4838–4842.
16. Mason J. E., Starke R. D., Van Kirk J. E. // *Prev. Cardiol.* – 2010. – Vol. 13, № 1. – P. 36–41.
17. Mirbagheri S. A., Rashidi A., Abdi S., et al. // *Liver Int.* – 2007. – № 27. – P. 891–894.
18. NICE clinical guidelines. CG67 Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. In: NICE, ed., 2010.
19. Paschos P., Tziomalos K. // *World J. Hepatol.* – 2012. – № 4. – P. 327–331.
20. Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F., et al. // *Hepatology.* – 2008. – № 47. – P. 51–58.
21. Rafiq N., Bai C., Fang Y., et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – № 7. – P. 234–238.
22. Ruttman E., Brant L. J., Concin H., Diem G., et al. // *Circulation.* – 2005. – № 112. – P. 2130–2137.
23. Singh S., Singh P. P., Singh A. G., et al. // *Gastroenterology.* – 2013. – № 144. – P. 323–332.
24. Soderberg C., Stal P., Askling J., et al. // *Hepatology.* – 2010. – № 51. – P. 595–602.
25. Sookoian S., Pirola C. J. // *J. Hepatol.* – 2008. – № 49. – P. 600–607.
26. Sun Ling, Lü Shu-zheng // *Chinese Medical Journal.* – 2011. – Vol. 124, № 6. – P. 867–872.
27. Sung K. C., Ryan M. C., Wilson A. M., et al. // *Atherosclerosis.* – 2008. – № 31. – P. 342–356.
28. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. // *Diabetes Care.* – 2004. – № 27. – P. 2498–2500.
29. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. // *Diabetes Care.* – 2006. – № 29. – P. 1325–1330.
30. Targher G., Arcaro G. // *Atherosclerosis.* – 2007. – № 19. – P. 235–240.
31. Tucker Miriam E. Fatty Liver Disease Surging as Liver Cancer Cause. European // Association for the Study of the Liver (EASL) International Liver Congress 2015. – Presented April 24, 2015.
32. Tucker Miriam E. Cardiovascular Burden, Death Rises With Fatty Liver Stage European // Association for the Study of the Liver (EASL) International Liver Congress 2015: Abstract G-12. – Presented April 24, 2015.
33. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S., et al. // *Hepatology.* – 2005. – № 42. – P. 473–480.