

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

И.В. Маев¹, В.В. Цуканов², Э.В. Лукичева³,

А.А. Самсонов¹, А.В. Васютин², И.Н. Никушкина¹

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ, Москва

² НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

³ Краевая клиническая больница, Красноярск

Проанализированы современные данные о распространенности, факторах риска, патогенезе и принципах лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Сделан вывод о высокой распространенности НАЖБП у населения России. К основным факторам риска этой патологии относятся ожирение, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия, метаболический синдром. Нелекарственными методами лечения НАЖБП в настоящее время являются применение низкокалорийной диеты с достаточным количеством полиненасыщенных жиров и пищевых волокон, дозированные физические нагрузки с целью снижения веса. Среди лекарственных препаратов ведущие позиции занимают инсулиновые сенситайзеры, эссенциальные фосфолипиды, урсодеоксихолевая кислота и антиоксиданты.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулиновые сенситайзеры, эссенциальные фосфолипиды, урсодеоксихолевая кислота

The article analyzed current data for the prevalence, risk factors, pathogenesis and principles of treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). It was concluded that NAFLD has a high prevalence in Russian population. The main risk factors for this disease are obesity, type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome. Currently, non-drug treatments of NAFLD are low-calorie diet with sufficient quantities of polyunsaturated fats and dietary fiber, graduated exercise for weight reduction. Among the drugs, insulin sensitizers, essential phospholipids, ursodeoxycholic acid and antioxidants take a leading position.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, insulin sensitizers, essential phospholipids, ursodeoxycholic acid

Неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в настоящее время уделяется большое внимание в связи с ростом распространенности основных предикторов этой патологии — ожирения и сахарного диабета (СД), принимающих характер эпидемии в развитых странах мира [1, 2]. Отложение липидов в печени является первым этапом развития НАЖБП, которое может приводить к развитию эффекта липотоксичности, инициации воспаления и прогрессированию заболевания [3, 4]. Возникновение НАЖБП ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистой патологии и уменьшением продолжительности жизни пациентов [5, 6]. В связи с этим основные детерминанты, в т. ч. эпидемиологические аспекты, патогенез и принципы лечения этого заболевания, продолжают уточняться.

С нашей точки зрения, большой интерес представляют результаты эпидемиологического исследования НАЖБП в России, при регистрации получившего наименование по про-

токолу DIREG_L_01903 [7]. Исследование осуществлялось в 16 городах страны. Всего обследовано 30 417 человек в возрасте от 18 до 80 лет (13 209 мужчин, 17 208 женщин). Средний возраст пациентов был равен 47,8 года. НАЖБП диагностировалась с помощью критериев, примененных в итальянском исследовании Dionysos [8].

Распространенность НАЖБП у взрослого городского населения России составила 27,0 %. Распространенность стеатоза печени составила 21,7 %; неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) — 4,5 %; цирроза печени — 0,8 %. Обращает на себя внимание такой факт: в анамнезе у обследованных пациентов встречаемость НАЖБП составила только 1,0 %, что свидетельствует прежде всего о недостаточной осведомленности врачей и пациентов о сущности и критериях диагностики данного заболевания. Ведущими факторами риска НАЖБП у населения России являлись метаболический синдром и его компоненты: абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия и

СД 2 типа, артериальная гипертензия (см. таблицу). Распространенность НАЖБП в России не имела существенных отличий от аналогичных показателей в других странах мира (см. рисунок).

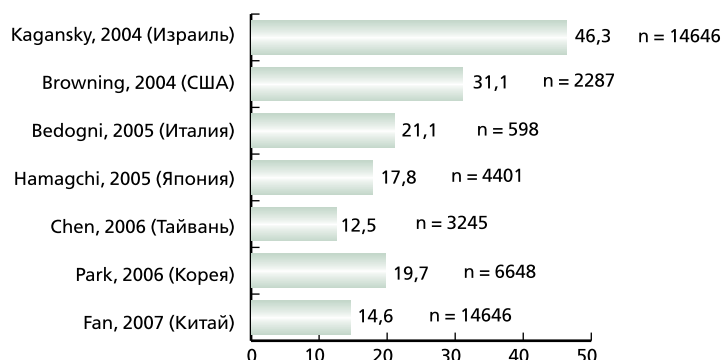
Патогенез НАЖБП в настоящее время наиболее адекватно объясняется теорией двух ступеней [2]. На первой ступени происходит накопление триглицеридов, насыщенных жирных кислот (ЖК) и свободного холестерина в печени. На второй ступени прежде всего свободные ЖК и свободный холестерин реализуют эффект липотоксичности [9]. Насыщенные ЖК влияют на Fas-рецепторы и за счет этого стимулируют апоптоз гепатоцитов, что в свою очередь вызывает повреждение печени [10]. Важнейшим механизмом, обуславливающим переход от стеатоза к стеатогепатиту, является митохондриальная дисфункция [11]. Она заключается в активации каспазы, снижении митохондриального трансмембранного потенциала, продукции свободных радикалов и снижении митохондриальных структурных взаимодействий

[12]. Хотя взаимосвязь между митохондриальной дисфункцией и прогрессированием НАЖБП хорошо задокументирована, молекулярные механизмы этого процесса по-прежнему недостаточно ясны. Сейчас большое значение в инициации митохондриальной дисфункции придается насыщенным ЖК [13] и свободному холестерину [14]. Среди факторов риска НАЖБП выделяют в первую очередь диету с высоким содержанием насыщенных жиров, низким содержанием антиоксидантов и ненасыщенных ЖК [15]. Другим важным комплексом факторов риска является генетическая предрасположенность, которая проявляется в виде полиморфизма генов, кодирующих транспортный митохондриальный белок триглицеридов, фосфатидилэтанолминтрансферазу, супероксиддисмутазу-2, фактор некроза опухоли α [16].

Лечение НАЖБП включает мероприятия по снижению веса, применение инсулиновых сенситайзеров, назначение гепатопротекторов и антиоксидантов.

Лечение ожирения – это рациональная цель для терапии НАЖБП, т. к. снижение веса уменьшает/ослабляет большинство факторов повреждения печени, включая инсулинорезистентность, содержание жирных кислот в печени и выработку провоспалительных и профибротических адипокинов. Высокое содержание насыщенных жиров и мяса в диете повышает инсулинорезистентность, а высокое содержание ненасыщенных жиров и клетчатки снижает ее у пациентов с НАЖБП [15]. Показано, что снижение

Рис. Распространенность НАЖБП в различных странах мира



веса приводит к снижению инсулинорезистентности и улучшению клинического течения НАСГ [17]. В последнее время становятся все более активными попытки применения бариатрической хирургии для улучшения течения НАЖБП [18].

Большое внимание в развитии терапии НАЖБП уделяется инсулиновым сенситайзерам. Применение метформина в течение 12 месяцев у пациентов с НАЖБП без СД в дозе 2 г в день ассоциировалось с нормализацией аминотрансфераз и снижением содержания жира в печени [19]. Активно применяются в последнее время тиазолидиндионы. Плацебо-контролируемое исследование пиоглитазона показало отчетливое улучшение показателей стеатоза и воспаления у пациентов с НАСГ [20]. Мета-анализ, опубликованный в 2010 г., продемонстрировал отчетливую эффективность тиазолидиндионов в лечении НАСГ, тогда как эффективность метформи-

на в сравнении с плацебо не была подтверждена [21].

На специальном симпозиуме, посвященном стеатогепатиту, проведенном в рамках Digestive Disease Week, состоявшемся в мае 2011 г. в Чикаго, С.К. Argo в качестве ведущих гепатопротекторов для лечения НАСГ назвал эссенциальные фосфолипиды и урсodeоксихолевую кислоту (УДХК). Фосфатидилхолин играет важнейшую роль в механизме обратного транспорта холестерина, участвуя в формировании липопротеидов, изменяет метаболизм простагландинов и арахидоновой кислоты, ослабляет воспаление в печени, восстанавливает активность S-аденозилметионинсинтетазы, снижает активацию звездчатых клеток и синтез коллагена. Доказательная база эффективности этого препарата весьма широка. В.В. Цуканов и соавт. применяли комбинацию гипокалорийной диеты, фосфатидилхолин в дозе 300 мг 4 раза в день и метформина в дозе

Таблица Факторы риска НАЖБП у населения России

Факторы риска	Частота у лиц с НАЖБП, n = 8213	Частота у лиц без НАЖБП, n = 22204	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Абдоминальное ожирение	4616 (56,2)	6306 (28,4)	p < 0,001
Ожирение	4451 (54,2)	2798 (12,6)	p < 0,001
СД 2 типа	1897 (23,1)	822 (3,7)	p < 0,001
Гипергликемия	1700 (20,7)	844 (3,8)	p < 0,001
Артериальная гипертензия	5740 (69,9)	6973 (31,4)	p < 0,001
Заболевания сердечно-сосудистой системы, кроме артериальной гипертензии	2291 (27,9)	3087 (13,9)	p < 0,001
Дислипидемия	6233 (75,9)	5212 (23,5)	p < 0,001
Гипертриглицеридемия	3860 (47,0)	2553 (11,5)	p < 0,001
Пониженный уровень липопротеидов высокой плотности	1462 (17,8)	955 (4,3)	p < 0,001
Гиперхолестеринемия	5650 (68,8)	4530 (20,4)	p < 0,001
Метаболический синдром	2612 (31,8)	1288 (5,8)	p < 0,001

Примечание. Достоверность критериев рассчитана при помощи критерия χ^2 .

850 мг 2 раза в день в течение 60 дней для лечения пациентов с НАСГ. Был получен отчетливый эффект, выраженный в снижении уровня АЛТ и нормализации показателей липидного обмена [22]. Р. Andreone и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании использовали сочетание фосфатидилхолина и силибинина для лечения 143 лиц с НАСГ в течение 12 месяцев. Авторы показали достоверное снижение уровня трансаминаз в группе пациентов, получавших фосфатидилхолин и силибинин по сравнению с группой плацебо [23]. L. Spadaro и соавт. установили отчетливое снижение выработки фактора некроза опухоли α у больных НАСГ в результате лечения полиненасыщенными ЖК [24].

В течение последнего года опубликовано два крупных плацебо-контролируемых исследования эффективности УДХК при лечении НАСГ. В первом из них 126 пациентов с морфологически подтвержденным НАСГ

принимали высокие дозы УДХК (28–5 мг/кг/сут) или плацебо в течение одного года. Авторы продемонстрировали отчетливое снижение в группе получавших УДХК уровней АЛТ, γ -глутамилтранспептидазы, фибротеста и содержания глюкозы [25]. В другом плацебо-контролируемом исследовании 185 пациентов с морфологически верифицированным НАСГ получали высокие дозы УДХК (23–8 мг/кг/сут) в течение 18 месяцев. Уровень АЛТ и гистологические параметры не различались через 18 месяцев в группах, получавших УДХК и плацебо [26]. Возникает вопрос: как интерпретировать расхождения, полученные в этих работах? Анализовавшие эту ситуацию швейцарские авторы считают, что исследование эффективности желчных кислот необходимо продолжать. В настоящее время очевидно, что УДХК необходимо применять в высоких дозах, желательно в составе комбинированной терапии [27].

Систематически среди препаратов, применяющихся для лечения НАЖБП, упоминаются антиоксидантные средства. Отмечается возможное влияние на течение данной патологии витамина Е [28] и бетаина [29].

В целом, завершая данный обзор, необходимо подчеркнуть весьма высокую распространенность НАЖБП среди населения России и недостаточную осведомленность практических врачей о диагностике и принципах лечения этой патологии. Основными факторами риска НАЖБП являются ожирение, СД 2 типа, гиперлипидемия, метаболический синдром. Нелекарственными методами лечения НАЖБП – применение низкокалорийной диеты с достаточным количеством полиненасыщенных жиров и пищевых волокон, дозированных физических нагрузок с целью снижения веса. Среди лекарственных препаратов ведущие позиции занимают инсулиновые сенситайзеры, эссенциальные фосфолипиды, УДХК и антиоксиданты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alwis de NMW, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatology* 2008;48(1):104–12.
2. Feldstein AE. Pathophysiology of fatty liver: implications for treatment. *Pathophysiologic Basis for therapy of liver disease. AASLD: Postgraduate course 2007*:55–60.
3. Brunt EM, Tiniakos DG. Pathological features of NASH. *Front Biosci* 2005;10(4):1221–31.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(2):434–38.
5. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129(1):113–21.
6. Neuschwander-Tetri B, Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37(6):1202–19.
7. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) // *Врач*. 2010. № 9. С. 2–6.
8. 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):874–80.
9. McClain CJ, Barve S, Deaciuc I. Good fat / bad fat. *Hepatology* 2007;45(6):1343–46.
10. Tilg H, Hotamisligil CS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;131(3):934–45.
11. Bouchier-Hayes L, Lartigue L, Newmeyer DD. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death. *J Clin Invest* 2005;115(10):2640–47.
12. Ricci JE, Waterhouse N, Green DR. Mitochondrial functions during cell death, a complex (I-V) dilemma. *Cell Death Differ* 2003;10(5):488–92.
13. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004;40(1):185–94.
14. Mari M, Caballero F, Colell A, et al. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- α and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metab* 2006;4(3):185–98.
15. Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37(4):909–16.
16. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Non alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in nondiabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2005;22(10):1354–58.
17. Ueno T, Sugawara S, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27(1):103–07.
18. Dixon J, Bhathal P, Hughes N, et al. Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39(6):1647–54.
19. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(5):1082–90.
20. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355(22):2297–307.
21. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, et al. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(10):1211–21.
22. Tsukanov VV, Tonkikh JL, Bronnicova EP. Increase of phosphatidylcholine in blood serum was associated with clinical dynamics

- in patients with NASH as a result of treatment with polyunsaturated phosphatidylcholine and metformin. *J Hepatol* 2011; 54(Suppl.):S347.
23. Andreone P, Brisc MC, Chiamonte M, et al. Silybin conjugated with phosphatidylcholine and vitamin E improves liver damage in patients with NAFLD: the results of a randomized multicentre double-blind vs. placebo trial. *J Hepatol* 2011;54(Suppl.):S330–S331.
24. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(3):194–99.
25. Ratzui V, De Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54(5):1011–19.
26. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52(2):472–79.
27. Haedrich M, Dufour JF. UDCA for NASH: End of the story? *J Hepatol* 2011;54(5):856–58.
28. Lavine J. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136(6):734–38.
29. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen R, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9):2711–17.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО “Московский государственный медико-стоматологический университет” Минздравсоцразвития РФ.

Тел. 8 (495) 683-98-58, e-mail: proped@mail.ru;

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического отделения, Учреждение РАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

Тел. 8 (391) 212-53-63, e-mail: gastro@imprn.ru;

Лукичева Элина Викторовна — врач КГБУЗ “Краевая клиническая больница”.

E-mail: ellinaq@yandex.ru;

Самсонов Алексей Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО “Московский государственный медико-стоматологический университет” Минздравсоцразвития РФ.

Тел. 8 (495) 683-98-58, e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com;

Васютин Александр Викторович — младший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения, Учреждение РАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

E-mail: alexander@kraslan.ru;

Никушкина Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО “Московский государственный медико-стоматологический университет” Минздравсоцразвития РФ.

Тел. 8 (495) 683-98-58