



Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений

Л.А. Звенигородская

Адрес для переписки: Лариса Арсентьевна Звенигородская, msl@rambler.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается одной из актуальных междисциплинарных проблем в медицине. К сожалению, клиническая манифестация НАЖБП наблюдается на поздних стадиях развития заболевания, что ограничивает спектр лечебных мероприятий. Кроме того, НАЖБП не только служит фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и определяет их исход. Эффективным, доступным и обоснованным методом лечения НАЖБП является комплексное применение эссенциальных фосфолипидов, L-карнитина и витамина Е. Оптимальной комбинацией этих соединений характеризуется новый отечественный гепатопротектор Гепатард Актив®. Препарат можно успешно применять в составе комплексной терапии, а также как самостоятельное средство в предупреждении прогрессирования НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, атерогенная дислипидемия, инсулинорезистентность, метаболический синдром, Гепатард Актив

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) уже несколько десятилетий является предметом пристального внимания врачей разных специальностей. НАЖБП признана основным компонентом метаболического синдрома и главным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Прежние представления о НАЖБП как о безобидном заболевании, связанном с перееданием, избыточным весом, претерпели существенные изменения. Сегодня НАЖБП считается хроническим, прогрессирующим заболеванием, иногда трудно диагностируемым. Лечение НАЖБП не всегда эффективно. Стандартных схем лечения не существует.

Обычно НАЖБП ассоциирована с наличием таких метаболических факторов риска, как ожирение, сахарный диабет, дислипидемия. В то же время, как показывают результаты многочисленных исследований, НАЖБП – неотъемлемый компонент метаболического синдрома (МС). МС – это комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и липидного обмена, в основе которых лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентность. Для МС характерно наличие абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета (СД) 2-го типа. В 1988 г. G. Reaven высказал предположение, что инсулинорезис-

тентность и гиперинсулинемия не только являются ключевым звеном в патогенезе инсулиннезависимого СД, но и вносят существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца.

В 1995 г. М.Р. Stern выдвинул гипотезу о том, что у атеросклероза и СД общий корень.

Под термином «метаболический синдром», введенным в 1988 г. профессором G.M. Reaven, понимают взаимосвязь ожирения, нарушения углеводного, липидного обмена и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний с общим патогенетическим механизмом – снижением чувствительности тканей организма к действию инсулина (инсулинорезистентность).

В последние годы к компонентам МС добавилась и НАЖБП [1–5].

Исходя из современных представлений под НАЖБП понимают поражение печени, включающее жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессирования и исходом в цирроз) [1, 2, 6].

Термин НАСГ впервые сформулировал в 1980 г. J. Ludwigetal, изучавший характер изменений печени у больных ожирением и СД 2-го типа, у которых в анамнезе не упоминалось о приеме алкоголя в гепатотоксических дозах, но при морфологическом исследовании ткани печени были выявлены признаки алкогольной болезни печени [7]. Сочетание двух основных диагностических критериев – признаков жировой дистрофии с ло-



NB

Эндотоксин-опосредованная концепция развития метаболического синдрома

Статистически значимое повышение эндотоксина указывает на изменение состава кишечной микрофлоры, участвующей в развитии и прогрессировании НАЖБП. Универсальной реакцией на избыточное поступление эндотоксина является выброс провоспалительных цитокинов, развитие процессов хронического субклинически протекающего воспаления, атерогенной дислипидемии, эктопического отложения жировой ткани

выше нормальных значений для обеспечения нормогликемии. Необходимость такой компенсаторной гиперинсулинемии возникает в случае нарушения процесса усвоения глюкозы тканями.

Инсулинорезистентность может быть как причиной, так и следствием НАЖБП. Из-за накопления свободных жирных кислот инсулинорезистентность становится первопричиной НАЖБП. Жировая болезнь печени вызывает инсулинорезистентность за счет ингибирования сигналов инсулина на уровне инсулинового рецептора. Инсулинорезистентность ускоряет синтез жирных кислот и триглицеридов *de novo* в печени: ускоряется липолиз в жировой ткани, происходит стимуляция глюконеогенеза, подавление гликолиза и синтез гликогена.

Ожирение, которое тесно связано с инсулинорезистентностью, также служит одним из факторов риска развития НАЖБП. В частности, на фоне ожирения возрастает поступление в кровь свободных жирных кислот. При повышении концентрации последних в системе портальной вены образуются высокотоксичные радикалы, что приводит к воспалительным изменениям в печени [15–17].

Важную роль в патогенезе НАЖБП играет нарушение микробного сообщества в толстой кишке (см. рисунок).

булярным гепатитом и отсутствия алкогольного анамнеза – послужило основанием для использования в таких случаях термина НАСГ. До тех пор для обозначения подобных изменений в печени использовали понятия псевдоалкогольного гепатита, диабетического гепатита, стеатонекроза, гепатита с жировой дистрофией печени.

Распространенность НАЖБП составляет 14–25% в общей популяции [8, 9]. При этом у 10% больных обнаруживаются гистологические признаки НАСГ [10, 11]. В России до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП. В 2007 г. фармацевтической компанией «Санофи-Авентис» было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG_L_01903 с участием 30 787 пациентов, которое позволило получить исчерпывающую информацию об эпидемиологии заболевания в нашей стране [1].

На основании доказательной базы, полученной благодаря исследованию DIREG, можно утверждать, что НАЖБП – проблема номер 1 в России. Отметим, что 27% пациентов, обратившихся к врачам общей практики, страдали этим заболеванием. У подавляющего большинства (80%) заболевание было выявлено на стадии стеатоза. В то же время практически 17% страдали НАСГ. Почти у 3% выявлены признаки цирроза печени, у больных старше 48 лет (более чем у 50%) – признаки НАЖБП.

НАЖБП – фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД, артериальной гипертензии и МС [5]. Важный момент: НАЖБП считается потенциально обратимым состоянием. Можно воздействовать на различные звенья патогенеза этого заболевания, а в ряде случаев добиться стабилизации процесса.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями НАЖБП может быть критерием и единственным проявлением нарушения липидного обмена, что обязывает клинициста проводить направленное обследование больных для выявления других компонентов

МС [12]. НАЖБП не только служит фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но, как показывают результаты последних исследований, определяет их исход. При НАЖБП повышается риск тромбообразования за счет повышения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза [4, 5, 13, 14]. Что касается больных СД 1-го типа, у них НАЖБП встречается также часто (75%) [12]. НАЖБП создает предпосылки для прогрессирования атеросклероза, что подтверждается зависимостью между толщиной слоя «интима – медиа» сонной артерии, брахиоцефальных, венечных артерий и степенью гистологических изменений печени [13]. Согласно результатам исследований, НАЖБП характеризуется особенностью клеточных реакций, индуцирующих системную эндотелиальную дисфункцию, а также своеобразным типом клеточных реакций при формировании фиброза. Фиброз при НАЖБП характеризуется капилляризацией синусоидов, что служит пусковым механизмом каскада системной эндотелиальной дисфункции [2, 14].

Патогенез

В основе развития НАЖБП лежат две составляющие. Одна из них – стеатоз, с которым связано избыточное поступление свободных жирных кислот как с пищей, так и в результате липолиза из жировой ткани. Как следствие – накопление жира в печени и жировая инфильтрация. Вторая составляющая – окислительный стресс, или, как принято говорить в последнее время, липотоксичность, липотоксический стресс. Это разобщение окисления и фосфорилирования под действием свободных жирных кислот, истощение запасов аденозинтрифосфата, нарушение функций митохондрий, воздействие свободных радикалов и провоспалительных цитокинов.

В основе данного процесса лежит инсулинорезистентность. Под ней следует понимать реакцию организма, направленную на поддержание уровня инсулина



Рисунок. Реализация нарушений липидного метаболизма

Выявлена патогенетическая взаимосвязь метаболического синдрома и НАЖБП. Периферическая инсулинорезистентность приводит к гиперинсулиемии, которая способствует увеличению печеночного липогенеза через регуляцию липогенных транскрипционных факторов и снижению инсулин-опосредованного подавления липолиза. Нарушается экспорт триглицеридов из гепатоцитов, и развивается стеатоз печени.

Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) также является фактором риска развития НАЖБП. Большинство исследователей морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии описывают как жировую дистрофию или жировой гепатоз [18, 19]. Однако в 20–81% случаев выявляются и воспалительные изменения – НАСГ. При изучении особенностей метаболизма холестерина при НАЖБП установлено, что его синтез независимо от веса повышен, а всасывание в кишечнике снижено [5].

В последние годы интенсивно изучаются молекулярно-клеточные механизмы развития НАЖБП, в первую очередь связанные с генетическими и иммунологическими факторами, функциональной активностью печеночных рецепторов.

Открыто более 200 ядерных рецепторов, из которых 80 имеют лиганды, свыше 130 – «сиротские». Как заметил академик В.Т. Ивашкин, завершается интереснейший

период открытия новых ядерных лигандов и определения их первичной функции в процессах физиологической и патологической регуляции метаболизма.

Изучаются данные о роли CD8+ Т-лимфоцитов, микроРНК-10b (miRNA-10b), PPAR-альфа, полиморфизма генов ENPP1/PC-1 Lys121GLN, IRS-1 Gly972Arg, PNPLA3, полиморфизма в одном нуклеотиде аллели rs738409 G гена адипонутрина, GCLC-129 C/T, MTP-493 G/T-гена, а также псевдокиназ семейства Tribble – Tribble 1 (TRB1), TRB2 и TRB3, фетуина А, влияния генетических вариантов гена APOC3, кодирующего аполипопротеин С3 [6].

Методы диагностики

При диагностике НАЖБП прежде всего следует исключить пациентов с избыточным потреблением алкоголя.

Согласно практическому руководству по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, опубликованному в 2012 г. AGA (American Gastroenterological Association – Американская гастроэнтерологическая ассоциация), AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) и ACG (American College of Gastroenterology – Американская коллегия гастроэнтерологов) (далее – рекомендации AASLD), безопасная доза алкоголя составляет для мужчин 210 г в неделю, для женщин 140 г (664 и 443 мл водки в неделю соответственно). Следовательно, если за неделю выпивать больше указанного количества, жировая болезнь печени считается алкогольной.

Диагностика НАЖБП (НАСГ) – это, как правило, диагноз-исключение. То есть необходимо исключить другие серьезные печеночные заболевания (вирусные, лекарственные и аутоиммунные поражения печени).

НАЖБП обычно диагностируется в возрасте 40–60 лет, преимущественно у женщин, хотя имеются сообщения о выявлении НАЖБП у детей и лиц молодого возраста.

У большинства больных заболевание протекает незаметно. Какие-либо патогномичные симптомы отсутствуют. Часть больных отмечают повышенную утомляемость, неопределенную боль или ощущение тяжести в правом подреберье. У большинства пациентов при осмотре удается обнаружить несколько увеличенную безболезненную печень. На стадии цирроза печени возникают признаки портальной гипертензии.

Наиболее характерным лабораторным проявлением НАЖБП служит незначительное или умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови (увеличение активности АСТ, как правило, выше, но на стадии цирроза печени это соотношение может нивелироваться). Повышение весьма умеренное, не более чем в четыре раза от верхней границы нормы. По нашим данным, при обследовании больных НАЖБП выявлено достоверное повышение активности цитолитического синдрома, причем у больных с атерогенной дислипидемией концентрация АСТ была повышена в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$), АЛТ – в 2 раза ($p < 0,05$), а у пациентов с нарушением углеводного обмена значения АЛТ и АСТ были достоверно выше. В группе больных СД 2-го типа содержание трансаминаз было повышено в среднем в 3–4 раза.

У ряда больных отмечались признаки холестаза: повышение активности щелочной фосфатазы и глутамилтранспептидазы в сыворотке крови. Но степень этого повышения меньше, чем при остром алкогольном гепатите.

При прогрессировании болезни отмечаются лабораторные признаки, характерные для цирроза печени: гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипербилирубинемия, тромбоцитопения.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени позволяет верифицировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить степень выраженности стеатоза печени, а также выявить признаки формирования портальной гипертензии.



УЗ-признаками НАЖБП служат диффузное увеличение яркости печеночной паренхимы (эхогенность печени превышает таковую почек), нечеткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхо-сигнала. Если содержание жира в печени превышает 30%, УЗИ характеризуется высокой диагностической точностью в выявлении НАЖБП: специфичность составляет 89%, чувствительность – 93%. Компьютерная томография (КТ) печени также направлена на косвенную оценку степени стеатоза. Основными КТ-признаками НАЖБП являются снижение рентгенологической плотности печени на 3–5 HU (условные единицы плотности Хаунсфилда) (норма 50–75 HU), рентгенологическая плотность печени меньше рентгенологической плотности селезенки, более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани. Магнитно-резонансная томография печени с использованием фазового контраста позволяет оценить количественное содержание жировой ткани. Очаги снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени. В настоящее время широко применяются неинвазивные методы диагностики, позволяющие судить о степени стеатоза, воспалительной инфильтрации и степени фиброза. Но такие методы не отражают топических особенностей выявленных изменений. Именно локализация стеатоза, фиброза и воспалительной инфильтрации имеет значение в диагностике НАЖБП. Морфологическое исследование ткани печени считается золотым стандартом диагностики НАЖБП. В большинстве случаев при морфологическом исследовании выявляется крупнокапельный стеатоз (в основном в зоне 3, то есть центрлобулярно), характеризующийся наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии

клетки. При мелкокапельном стеатозе в гепатоцитах выявляется множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с повреждением митохондрий, поэтому при таком стеатозе уменьшается количество митохондриальной ДНК в гепатоцитах. Стеатоз смешанного типа следует классифицировать как мелкокапельный, так как последний прогностически более неблагоприятен. При патоморфологических исследованиях у больных с инсулинорезистентностью обнаруживаются гепатоциты в состоянии баллонной дистрофии. С различной частотой выявляются гиалиновые тельца Мэллори, их ультраструктура аналогична таковой при алкогольном гепатите. Фокальные центрлобулярные некрозы чаще развиваются при мелкокапельном стеатозе, воспалительный инфильтрат содержит лимфоциты и мононуклеарные клетки, преобладают нейтрофилы. При изучении морфологических изменений печени у больных НАЖБП характерные изменения были выявлены в ядрах перипортальных гепатоцитов у больных с НТГ. Цитоплазма перипортальных гепатоцитов, как правило, была свободна от жировых включений, но кариоплазма в центральной части ядра была рыхлой, имела низкую оптическую плотность и мелкозернистую структуру, что напоминало внутриядерную вакуоль. При окраске гистологических срезов PAS-реакцией содержимое этих внутриядерных включений давало положительную реакцию. Такие вакуолеподобные ядра встречались в перипортальных гепатоцитах у 28% пациентов в отсутствие инсулинорезистентности. У больных с НТГ вакуолеподобные ядра отмечались почти в два раза чаще (47% случаев), а при СД 2-го типа – более чем у половины больных. В то же время одно из наиболее характерных гистологических изменений в ткани печени при атерогенной дислипидемии – полиморфизм ядер гепатоцитов

(преимущественно в периферической зоне печеночной дольки). Различная степень анизокариоза гепатоцитов была выявлена у всех больных с дислипидемией и инсулинорезистентностью. Кроме того, полиморфизм ядер обнаружен у больных с нарушением углеводного обмена: у 70,57% пациентов с НТГ ядра гепатоцитов имели различную площадь и форму, у 90% больных СД 2-го типа выявлялись оптически пустые ядра. В группе пациентов без инсулинорезистентности полиморфизм ядер имел место в 42,86% случаев. Биопсия печени позволяет более достоверно верифицировать стеатогепатит и фиброз. Тем не менее ее широкое применение ограничено высокой стоимостью, возможными ошибками и осложнениями. Сегодня широко распространен такой неинвазивный метод определения степени фиброза, как эластография печени. Однако проведение подобного исследования у пациентов с избыточной массой тела не представляется возможным.

При установлении индекса фиброза при НАЖБП учитывают шесть параметров: возраст, индекс массы тела, уровень гликемии, количество тромбоцитов, уровень сывороточного альбумина, АСТ/АЛТ. Появились панели реактивов для определения степени фиброза ELF (гиалуроновая кислота, TIMP 1 и PIIINP), что позволяет достоверно судить о степени фиброза печени.

Новым маркером наличия стеатогепатита у больных НАЖБП является цитокератин-18. Между тем в рекомендациях AASLD определение уровня цитокератина-18 названо перспективным. Но из-за отсутствия солидной доказательной базы было бы преждевременно давать рекомендации по использованию этого показателя в текущей клинической практике.

Лечение

В настоящее время возможности фармакотерапии НАЖБП ограничены. Строго регламентированных схем лечения не существует. Ни один лекарственный препарат

гастроэнтерология



не получил одобрение FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) как средство для лечения НАЖБП.

Стратегия фармакотерапии НАЖБП предусматривает лечение ожирения, преодоление инсулинорезистентности, дислипидемии, окислительного стресса, воспаления, фиброза.

Лечение больных НАЖБП проводится препаратами, сочетающими в себе антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, иммуномодуляцию и обеспечивающими противовоспалительную активность.

Главная цель лечения – предотвратить развитие цирроза печени и его осложнений. Большинство мероприятий направлено на коррекцию метаболических нарушений (особенно преодоление инсулинорезистентности). Однако этого недостаточно для полноценного лечения НАЖБП. Требуется дополнительное введение антиоксидантных или цитопротективных средств, способствующих регрессу некровоспалительных поврежденных гепатоцитов и фиброза.

Ведение пациента необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и СД. Перечислим основные составляющие лечения НАЖБП:

- ✓ коррекция веса: редуцированная диета, физическая активность, модификация пищевого поведения, применение ингибиторов кишечной и панкреатической липаз (орлистат), препаратов центрального действия (Редуксин);
- ✓ гиполлипидемическая терапия: двойное ингибирование холестерина (эзетимиб), применение препаратов фибровой кислоты;
- ✓ гипогликемическая терапия: бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон);
- ✓ гепатопротективная терапия: эссенциальные фосфолипиды, Урсосан, адеметионин, L-карнитин, таурин, антиоксиданты,

витамин Е, рифаксимин, пре- и пробиотики.

Снижение массы тела (не более 500–1000 г в неделю) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и уменьшением индекса гистологической активности. Быстрая потеря веса может усугубить течение заболевания. При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, назначаемые при морбидном ожирении (орлистат, сибутрамин, рекомбинантный лептин). В ряде случаев при наличии показаний возможно применение хирургических методов (бариатрические операции). Обратите внимание: согласно рекомендациям AASLD у этого положения самый высокий уровень доказательности – 1А (1 – сильная доказательность, А – данная рекомендация вряд ли будет изменена с учетом сведений, полученных в ходе проведения новых исследований).

Чтобы уменьшить выраженность стеатоза, необходимо снизить вес на 3–5%. Чтобы уменьшить выраженность некровоспалительных изменений, необходимо более выраженное снижение веса – на 10%. Уровень доказательности данного положения 1В.

Что касается медикаментозной терапии НАЖБП, можно выделить два направления. Первое – уменьшение степени повреждения печени. Второе – повышение чувствительности тканей к инсулину. Можно сказать, что в настоящее время существует достаточно большой арсенал лекарственных средств, позволяющих влиять на эти процессы метаболизма. В терапии НАЖБП эффективны эссенциальные фосфолипиды. Важно, что эти препараты способны корректировать повышенный уровень липидов, снижать уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности. Особое значение имеет мембранопротективный эффект эссенциальных фосфолипидов.

В терапии НАЖБП используются и другие лекарственные препара-

ты. Так, по данным ряда исследований, показана эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). В то же время в ходе крупного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного K.D. Lindor и соавт., УДХК не продемонстрировала эффективности в отношении регресса гистологических изменений на стадии НАСГ. Эффективность УДХК не превысила таковую плацебо [20].

Исходя из патогенетических особенностей развития НАЖБП и НАСГ, логично использование антиоксиданта – витамина Е. В исследовании A.J. Sanyal и соавт. показано, что витамин Е в дозе 800 МЕ/день улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ в отсутствие СД [21]. Уровень доказательности данного положения 1В. В то же время в рекомендациях AASLD нет указаний на безусловное и стопроцентное использование антиоксиданта. До получения новых данных об эффективности витамин Е не может быть рекомендован для лечения НАСГ у больных СД. Это обусловлено тем, что согласно результатам ряда исследований, на фоне приема данного препарата у некоторых пациентов без каких-либо предшествующих факторов риска отмечалось развитие рака предстательной железы. Это не могло не насторожить исследователей.

S-Аденозилметионин является донатором метильных групп и предшественником глутатиона, важного внутриклеточного антиоксиданта, что служит своеобразной доказательной базой для его применения при НАЖБП. В ряде работ отечественных авторов показано снижение уровня трансаминаз и уменьшение выраженности стеатоза у больных НАЖБП на фоне приема S-Аденозилметионина и L-карнитина. С целью уменьшения инсулинорезистентности с успехом применяются инсулиносенситайзеры.

Инсулиносенситайзеры, такие как метформин, уменьшают инсулинорезистентность и уровень активности трансаминаз, но без уменьшения показателей активности фиброза при стеатогепатите.



В работе E. Bugianesi и соавт. показано, что снижение уровня транс-аминазы и стеатоза печени, а также воспаления в ткани печени на фоне приема метформина было более выраженным, чем на фоне терапии витамином E и выполнения диетических рекомендаций по соблюдению гипокалорийной диеты [22]. Между тем универсальной доказательной базы в отношении данного препарата не существует, поэтому говорить о его безусловной эффективности преждевременно.

Теперь несколько слов о статинах. Как уже отмечалось, у большинства больных НАЖБП (80%) разная степень выраженности дислипидемии. Безусловно, таким пациентам необходимо назначать статины для снижения сердечно-сосудистых рисков. В то же время ряд исследователей крайне осторожно относятся к назначению статинов больным НАСГ из-за возможного гепатотоксического действия.

Насколько безопасно применение статинов? Можно ли назначать больным НАСГ статины при повышенном уровне трансаминаз? Каков верхний предел такого повышения? На этот счет существует несколько точек зрения. В то же время ряд работ свидетельствует о том, что на фоне приема статинов улучшаются печеночные пробы и уменьшается гистологическая активность воспаления.

Согласно рекомендациям AASLD статины могут быть использованы для лечения дислипидемии при стеатозе и НАСГ. Уровень доказательности данного положения IV. В данном случае можно говорить, что применение комбинации препаратов, в частности эссенциальных фосфолипидов со статинами, способно предотвратить побочные эффекты статинов. Некоторое повышение уровня трансаминаз на фоне приема статинов может быть нивелировано за счет применения эссенциальных фосфолипидов.

В настоящее время разрабатываются новые препараты для лечения НАЖБП. Среди них следует отметить GS 9450, пероральный

ингибитор каспаз – ферментов, обеспечивающих апоптоз, ингибитор апоптоза – TRO19622, лекарственное средство, способное увеличивать продолжительность жизни кардиомиоцитов, нейронов и гепатоцитов, ингибитор фосфо-диэстеразы – ASP9831, антагонист каннабиноидных рецепторов I типа CP-945598 и рекомбинантный лептин.

Эффективным, доступным и патогенетически обоснованным методом лечения НАЖБП является комплексное применение эссенциальных фосфолипидов, L-карнитина и витамина E. Например, оптимальной комбинацией перечисленных соединений характеризуется новый отечественный гепатопротектор Гепагард Актив® (Евразийский патент № ЕА19268 от 28.02.2014), одна капсула которого содержит 222 мг эссенциальных фосфолипидов, 93 мг L-карнитина тартрата и 1,25 мг витамина E. Синергичные эффекты этих компонентов, направленные в основном на метаболизм гепатоцитов, достаточно выражены. В результате обеспечивается защита печени от ожирения за счет уменьшения стеатоза, повышается устойчивость печени к гепатотоксическому действию лекарственных средств, укрепляется антиоксидантная защита клеток. Нормализуется также липидный спектр крови, но не за счет прямого гиполипидемического влияния, как у статинов, а за счет нормализации липотропных ферментативных систем печени. Все эти эффекты делают биологически активную добавку Гепагард Актив® препаратом выбора, прежде всего при таких метаболических заболеваниях печени, как НАЖБП. Гепагард Актив® также можно применять в терапии сопровождения при необходимости приема препаратов с гепатотоксическим действием.

В ходе исследования П.В. Селиверстова и В.Г. Радченко, проведенного на базе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург) с участием 25 больных, страдавших НАЖБП

на стадии стеатоза, трехмесячное применение препарата Гепагард Актив® в качестве монотерапии положительно влияло на клиническую картину заболевания. Уменьшалась тяжесть симптомов болезни, улучшались показатели липидного спектра, отмечалась тенденция к снижению веса у больных ожирением. Гепагард Актив® также снижал эндоинтоксикацию в результате восстановления микробиоценоза кишечника. Исследователи рекомендуют Гепагард Актив® как эффективное средство профилактики и лечения стеатоза печени, прежде всего у пациентов, страдающих дислипидемией, ожирением, кишечным дисбиозом [23].

В исследовании, проведенном на базе Новосибирского государственного медицинского университета с участием 58 пациентов с ожирением, было доказано, что трехмесячный курс применения препарата Гепагард Актив® снижает массу тела, окружность талии, содержание в организме жировой ткани и висцерального жира. В ходе исследования было выявлено новое свойство этого гепатопротектора – тенденция к снижению уровня лептина, пептидного регулятора пищевого поведения [24].

Заключение

НАЖБП является одной из актуальных междисциплинарных проблем в медицине. Клиническая манифестация НАЖБП имеет место на поздних стадиях развития, что значительно сужает спектр лечебных мероприятий.

Широкое применение скрининговых методов диагностики у пациентов с высоким риском позволит выявлять НАЖБП на ранних, потенциально обратимых, стадиях развития и комплексно подойти к лечению.

Отечественный комбинированный препарат Гепагард Актив®, каждый компонент которого применяется в лечении НАЖБП, может успешно применяться в составе комплексной терапии и как самостоятельное средство в предупреждении прогрессирования НАЖБП. ●

гастроэнтерология



Литература

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // В.Т. Ивашкин. Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е. М.: М-Вести, 2005. С. 205–216.
2. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 10. № 4. С. 7–15.
3. Григорьева В.П., Агафонова Н.А., Волошейникова Т.В., Яковенко Э.П. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // Болезни органов пищеварения. 2004. № 2.
4. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology // Semin. Liver Dis. 2001. Vol. 21. № 1. P. 3–16.
5. Звенигородская Л.А. Органы пищеварения и атеросклероз. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2011.
6. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. № 1. P. 91–100.
7. Angulo P., Lindor K.D. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies // Semin. Liver Dis. 2001. Vol. 21. № 1. P. 81–88.
8. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132. № 2. P. 112–117.
9. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 143. № 10. P. 722–728.
10. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference // Hepatology. 2003. Vol. 37. № 5. P. 1202–1219.
11. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P.H. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 9. P. 2042–2047.
12. García-Monzón C., Fernández-Bermejo M. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. № 3. P. 840–842.
13. Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetes. 1986. Vol. 35. № 9. P. 990–998.
14. Uppal H., Saini S.P., Moschetta A. et al. Activation of LXRs prevents bile acid toxicity and cholestasis in female mice // Hepatology. 2007. Vol. 45. № 2. P. 422–432.
15. Камердина Л.А. Состояние печени при сахарном диабете и синдроме сахарного диабета при некоторых поражениях печени: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1980.
16. James O.F., Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance // J. Hepatol. 1998. Vol. 29. № 3. P. 495–501.
17. Willner I.R., Waters B., Patil S.R. et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease // Am. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 96. № 10. P. 2957–2961.
18. Brunzell J.D., Ayyobi A.F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // Am. J. Med. 2003. Vol. 115. Suppl. 8A. P. 24S–28S.
19. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // Semin. Diagn. Pathol. 1998. Vol. 15. № 4. P. 246–258.
20. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // Hepatology. 2004. Vol. 39. № 3. P. 770–778.
21. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 18. P. 1675–1685.
22. Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. № 5. P. 1082–1090.
23. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии // Медицинский альманах. 2014. № 1. С. 38–40.
24. Исследование эффективности биологически активной добавки к пище (БАД) Гепегард Актив в профилактике метаболических изменений и ожирения у лиц группы риска по развитию жирового гепатоза // http://medi.ru/doc/g790519_2.htm.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evolution of Perceptions

L.A. Zvenigorodskaya

Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

Contact person: Larisa Arsentyevna Zvenigorodskaya, msl@rambler.ru

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered as one of pressing interdisciplinary problems in medicine. Unfortunately, clinical manifestation of NAFLD is observed at late stages of the disease that restrains a range of therapeutic interventions. Moreover, NAFLD represents not only a risk factor for development of cardiovascular diseases, but also determines their outcomes. A combined use of essential phospholipids, L-carnitine and vitamin E is considered as an effective, available and justified therapeutic mode. A novel domestic hepatoprotector drug Hepaguard Active® is characterized by containing an optimal combination of all these compounds. It may be successfully administered as a part of a combination therapy as well as a standalone drug for preventing progression of NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, metabolic syndrome, Hepaguard Active