

Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома: жировая печень и атеросклероз

С.С.Вялов

Кафедра общей врачебной практики ГОУ ВПО РУДН

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) приобретает все большее значение в структуре патологии, причем не только гастроэнтерологической, но и кардиологической, и общетерапевтической в целом. Возникновение НАЖБП ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистой патологии и уменьшением продолжительности жизни пациентов. Отложение липидов в печени является первым этапом развития болезни и может приводить к эффекту липотоксичности, инициации воспаления и прогрессированию заболевания. В связи с этим этиология и патогенез патологии продолжают изучаться.

До недавнего времени **распространенность** этого поражения печени оценивалась цифрой до 5% у практически здоровых людей и до 30–40% – у лиц с ожирением и избыточной массой тела. В соответствии с результатами эпидемиологических исследований последних лет частота встречаемости НАЖБП значительно выше, в особенности у женщин, и по различным оценкам составляет до 15% у лиц молодого возраста (до 20 лет) и до 25–27% – в общей популяции [1, 2]. Следует отметить более высокую распространенность жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом (МС), которая составляет до 60–70% [3, 4].

Данная проблема, безусловно, связана с изменением образа жизни, избыточным весом и ожирением, развитием МС. В мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению заболеваемости НАЖБП, атеросклерозом, артериальной гипертензией (АГ) и СД как компонентами МС. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 г. около 1,5 млрд населения будут иметь избыточную массу тела, а около 500 млн – ожирение. Также стоит отметить, что с 1980 г. количество людей с ожирением утроилось [5, 6].

Интерпретация данных прогнозов представляет картину эпидемии НАЖБП в ближайшем будущем. На фо-

не эпидемического роста заболеваемости АГ и СД НАЖБП попадает в мировую десятку заболеваний, которые ведут к ухудшению здоровья населения.

Ведущими **факторами риска НАЖБП** являются увеличение возраста, МС и его компоненты, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия, СД, АГ (рис. 1). Кроме традиционных представлений об этиологии и патогенезе НАЖБП, появилось множество новых сведений о звеньях патогенеза, влияющих на течение и прогноз заболевания. Большое значение в объяснении взаимосвязи между НАЖБП и МС на сегодняшний день придается инсулинорезистентности [7–9].

Определенная роль в патогенезе отводится изменившимся социально-экономическим условиям, городской атерогенной структуре питания, плохим экологическим условиям, значительному количеству поллютантов и токсических веществ.

Ритм городской жизни накладывает свой отпечаток на регуляцию деятельности организма. Большая психоэмоциональная и стрессовая нагрузка приводит к активации липолиза и росту концентрации свободных жирных кислот. Это способствует усилению синтеза холестерина, фосфолипидов, стероидов и желчных кислот, что, в свою очередь, увеличивает содержание липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) в крови. Активация адренергических механизмов вследствие хронического стресса ведет к постоянной активации симпатической нервной системы, стойкой атерогенной дислипидемии и НАЖБП [10, 14]. Все эти воздействия формируют неправильное патологическое пищевое поведение, направленное на избыточное нерегулярное потребление продуктов, что приводит к нарушению баланса фракций холестерина, ожирению и НАЖБП даже в условиях ограниченного поступления липидов с пищей. В данном случае активация симпатической нервной системы служит пусковым звеном атеросклероза и инсулинорезистентности [8, 11, 15].

Концепция развития НАЖБП основывается на теории двух ударов – накопление в гепатоцитах триглицеридов (ТГ) и повреждение гепатоцитов, и окислительный стресс и перекисное окисление липидов. Липотоксичность в развитии жировой болезни печени является результатом активации липолиза с образованием большого количества свободных жирных кислот и характерна для инсулинорезистентности. Повышение содержания свободных жирных кислот ведет к активации иммунной системы и возникновению хронического субклинического воспаления [16, 17].

Липотоксичность может развиваться как вследствие ожирения или гипергликемии, так и вследствие транзитной постпрандиальной гиперлипидемии у лиц без факторов риска, приводя к активации перекисного окисления липидов. Развивающиеся на фоне липотоксичности повреждения мембран гепатоцитов приводят к нарушению метаболических процессов и активации апоптоза [12, 13].

Тесная связь между заболеваниями сердечно-сосудистой системы и заболеваниями печени об-

Рис. 1. «Головоломка» НАЖБП (С.С.Вялов, 2012).



Рис. 2. Звенья патогенеза и основные элементы терапии НАЖБП (С.С.Вялов, 2012).



Рис. 3. Механизм действия гепатопротекторов (С.С.Вялов, 2011).

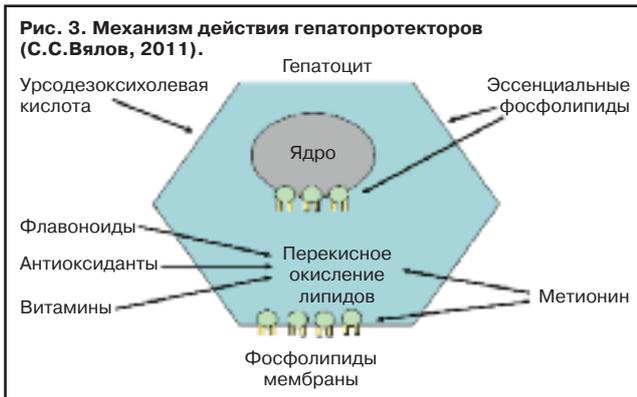


Рис. 4. Эффекты эссенциальных фосфолипидов (С.С.Вялов, 2011).



Рис. 5. Эффекты метионина (С.С.Вялов, 2011).



условлена множеством разных факторов с различными механизмами, совместное однонаправленное действие которых приводит к ухудшению заболеваний обеих систем органов. При кардиологической патологии поражение печени может быть как первичным (развивающимся независимо), так и вторичным (вследствие ухудшения сердечно-сосудистой патологии, отсутствия коррекции дислипидемии, ожирения, СД) [16, 18].

Если рассматривать заболеваемость, ряд исследователей обращают внимание на то, что у европейцев с сердечно-сосудистой патологией чаще встречаются нарушения функции желчевыводящей системы и примерно в 1,5 раза чаще развивается желчнокаменная болезнь. Так, среди европейцев старше 70 лет распространенность желчнокаменной болезни составляет около 14%, что достоверно выше средних значений в популяции. Большинство этих пациентов составляют мужчины с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти изменения вызваны вторичной НАЖБП, накоплением липидов в печени и ухудшением качественного состава синтезируемой желчи. Избыточное насыщение желчи холестерином приводит к ее кристаллизации и образованию камней. Усиление секреции холестерина в желчь сопровождается уменьшением секреции желчных кислот и как следствие – развитием билиарной недостаточности. Этот механизм способствует прогрессированию атеросклероза [7–9].

Течение НАЖБП у женщин имеет ряд особенностей, связанных с изменениями гормонального фона. Наличие стеатоза или стеатогепатита у женщин в менопаузе осложняет течение сердечно-сосудистых заболеваний, в 3 раза повышает риск развития осложнений и ухудшает прогноз. В период менопаузы развитие МС и инсулинорезистентности на фоне сниженной гормональной активности зачастую приводит к развитию синдрома поликистозных яичников. Это, в свою очередь, способствует прогрессированию МС и дальнейшему ухудшению состояния печени. Примерно у 2/3 таких пациентов обнаруживается неалкогольный стеатогепатит. Развитие атеросклеротических поражений сердца и аорты у женщин в менопаузе происходит примерно в 1,8 раза чаще (S.Ramilli, 2009). Развитие гормональных изменений может изменять структуру тромба, что увеличивает частоты сердечно-сосудистых осложнений (Hickman, 2009). В последние годы менопауза рассматривается как новый независимый предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Большое значение придается еще одному независимому предиктору – **эктопическому отложению липидов**. К данному типу ожирения относятся отдельные виды висцерального ожирения, накопление жиров в области миокарда, печени, поджелудочной железы. С диагностической целью используется ультразвуковое определение толщины эпикардального жира, что свидетельствует о развитии дисфункции левого желудочка, усилении фиброза миокарда, атеросклеротических процессов в сердечной мышце. К сожалению, на сегодняшний день точные нормативы данного показателя не определены. По данным ряда авторов, в норме он составляет до 0,5 мм, а превышение показателя свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске [19, 22].

Также велико значение эктопического отложения жира в печени, приводящее к развитию стеатоза, впоследствии при присоединении воспалительных изменений – стеатогепатита с исходом в фиброз и цирроз печени. Количественное определение степени стеатоза и фиброза печени производится с использованием 3 традиционных методик: биопсии, непрямой эластографии, интегральных лабораторных индексов. Определение степени стеатоза поджелудочной железы, подходящее для практического применения, в настоящее время не разработано. Однако существует прямая зави-

симость между степенью стеатоза печени и стеатоза поджелудочной железы [17, 18].

В связи с выявлением новых предикторов развития сердечно-сосудистой патологии и влиянием патологии печени на прогноз заболевания **основными целями лечения являются:** увеличение физической и социальной активности, снижение и контроль массы тела, профилактика сердечно-сосудистых осложнений, профилактика развития СД, профилактика развития фиброза печени.

Важно проведение скрининга НАЖБП в группах риска, к которым относится большинство кардиологических больных, а именно пациенты с МС, ожирением, СД, гиперлипидемией, получающие гормональную заместительную терапию или пероральные контрацептивы. С тактической точки зрения важно обеспечение высокой комплаентности пациентов, формирование у них понимания необходимости борьбы с факторами риска и преимуществ здорового образа жизни.

НАЖБП и МС представляют для врачей трудности в лечении, поскольку данная проблема является междисциплинарной и зачастую требует привлечения нескольких специалистов: кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, гинеколога, психолога.

Изменение питания

Признаками несбалансированного стеатогенного питания жителей современных городов считается обилие продуктов с высоким содержанием в чистом виде легко усвояемых углеводов, насыщенных жиров, сопутствующий дефицит в рационе питания полиненасыщенных жирных кислот, эссенциальных фосфолипидов (витамин F) и антиоксидантов, недостаточное количество растительной клетчатки и природных холеретиков.

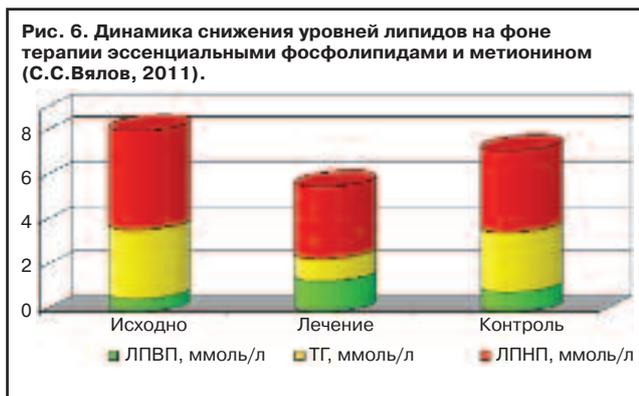
Диетические рекомендации сводятся к ограничению суточной калорийности до 1700 ккал. При этом структура питания должна быть сбалансирована. Количество быстро усвояемых углеводов снижается до 150 г/сут. Предпочтение отдается продуктам с большим содержанием растительной клетчатки и низким гликемическим индексом. Ограничивается потребление животных жиров с переходом на растительные, содержащие омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты до 30 г/сут. Оптимальным является соотношение омега-3 и омега-6 кислот 1 к 7. Однако соблюдение подобного соотношения затруднительно в реальных условиях. Большое количество полиненасыщенных жирных кислот содержится в семенах тыквы, оливковом масле, грецких орехах, миндале, соевом масле, рапсовом масле, льняном семени [20, 21].

Физическая нагрузка

Отдельное внимание уделяется умеренным аэробным нагрузкам, которые должны длиться как минимум 30–40 мин ежедневно, что составляет около 3000–3500 шагов. Увеличение физической активности способствует снижению уровня глюкозы, а также профилактике СД при наличии у больного инсулинорезистентности. По данным ряда авторов, эффективность физической нагрузки сопоставима с применением метформина. Для больных, имеющих сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы, целесообразно дозирование физической активности до 3–5 раз в неделю [22, 26].

Снижение массы тела

Одним из компонентов МС как фактора НАЖБП является абдоминальное ожирение. Основным критерием является индекс массы тела более 30 кг/м² и объем талии более 88 см у женщин и более 102 см у мужчин. Важным представляется постепенное снижение веса не более 1,0–1,5 кг в неделю. Более быстрое снижение массы тела



может приводить к прогрессированию заболевания. В исследованиях показана прямая взаимосвязь между потреблением жиров и прибавкой веса. В программах снижения веса уменьшение насыщенных жиров в пище приводит к успешному снижению массы тела [23, 27].

Психологическая коррекция

При лечении данной патологии должны осуществляться комплексная коррекция образа жизни пациента, борьба со стрессом и изменение пищевого поведения. Относительно недавно начавшийся период экономических перестроек и урбанизации населения обуславливает необходимость в течение короткого времени адаптироваться к высокой стрессовой нагрузке в условиях быстрого темпа жизни в городе.

Психологическая коррекция должна заключаться в формировании правильного пищевого поведения, различных методиках релаксации, реализации эмоций и борьбы с действием стресса [28, 30].

Дислипидемия

Для коррекции уровней холестерина показано назначение статинов или фибратов. Эти препараты получает большинство кардиологических пациентов как для снижения холестерина, так и для профилактики воспаления атеросклеротических бляшек и их стабилизации. Положительный эффект данной группы препаратов неоспорим при лечении сердечно-сосудистой патологии, их применение целесообразно и в лечении НАЖБП. Как известно, применение статинов зачастую сопряжено с повышением уровней трансаминаз у большого числа пациентов. Данный эффект является транзиторным и не требует прекращения приема препарата, однако, если повышение происходит более чем в 3 раза, применять статины не следует. Из фибратов наибольший эффект в лечении патологии печени продемонстрировал фенофибрат [24, 28].

Инсулинорезистентность

Учитывая развитие инсулинорезистентности в лечении НАЖБП, целесообразно применение метформина. Он повышает чувствительность тканей, в том числе гепатоцитов и кардиомиоцитов к инсулину, угнетает глюконеогенез в печени, снижает уровни ЛПНП и ТГ, не приводя при этом к развитию гипогликемических реакций. В нескольких работах показано улучшение гистологической картины печени. Применение других препаратов, снижающих инсулинорезистентность (росиглитазон и пиоглитазон) при НАЖБП не рекомендовано, в особенности у кардиологических больных. Кратковременный эффект сохраняется только во время их приема и заканчивается после отмены препарата. Кроме того, прием этих препаратов связан с увеличением массы тела и увеличением смертности от сердечно-сосудистых осложнений, в том числе хронической сердечной недостаточности (рис. 2) [22, 25].

Восстановление структуры и функции печени

Учитывая этиологическое значение нарушения липидного обмена в лечении НАЖБП, целесообразно применение гепатопротекторов со свойствами метаболической коррекции. На сегодняшний день данная группа препаратов является весьма неоднородной, объединяет как лекарственные средства, так и гомеопатические, и биологически активные добавки. Это вещества разных химических групп, обладающие различными механизмами действия, не все из которых достаточно изучены (рис. 3).

В настоящее время разрабатывается и апробируется множество препаратов для лечения НАЖБП. Среди них можно отметить адипонутрин, ингибиторы цитокинов, аналоги инкретина, рекомбинантный лептин. Однако до широкого внедрения в практику таких препаратов должно пройти много клинических исследований [20, 24].

Стандартом терапии являются эссенциальные фосфолипиды, незаменимые для развития и функционирования клеток печени. Основная фракция эссенциальных фосфолипидов обычно представлена фосфатидилхолином, который является компонентом биологических мембран и обеспечивает их высокую активность.

В лечении НАЖБП эффективность эссенциальных фосфолипидов обеспечивается восстановлением функции клеточных мембран и блокадой перекисного окисления липидов (рис. 4). При этом длительное применение фосфатидилхолина подавляет субклиническое воспаление и фиброгенез, уменьшает продукцию факторов апоптоза [28–30].

Сегодня роль некоторых препаратов, уже имеющих в арсенале практического врача, принижается, также недооцененной остается возможность проведения комбинированной терапии (см. рис. 3). Весьма важен данный аспект в лечении заболеваний печени при сочетанной сердечно-сосудистой патологии, когда комбинирование нескольких действующих веществ с разными механизмами действия оказывает более быстрый и выраженный эффект по сравнению с монотерапией. Одним из таких примеров может служить комбинация эссенциальных фосфолипидов 300 мг с метионином 100 мг (Эслидин).

Особая роль незаменимой аминокислоты метионина связана с подвижной метильной группой. С ее помощью метионин участвует в переметилировании, деметилировании, декарбоксилации.

С переметилированием связан синтез креатина, адреналина и холина, являющегося предшественником ацетилхолина и важнейшим липотропным фактором организма. Увеличение содержания холина способствует увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения жиров в печени. Способностью метионина отдавать метильную группу обусловлен его липотропный эффект. Так, при атеросклерозе метионин снижает концентрацию холестерина и повышает концентрацию фосфолипидов крови. Введение метионина вызывает снижение содержания в крови холестерина и повышение уровня фосфолипидов.

Метионин участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эпинефрина, креатинина, гормонов, нейромедиаторов, витаминов. При возникновении дефицита активного метионина нарушается синтез холина, лецитина и сфингомиелина, которые являются компонентами нервной ткани.

В лечении заболеваний печени большее значение приобретают такие функции метионина, как участие в реакции синтеза фосфолипидов, которые являются основными строительными блоками клеточной мембраны (рис. 5).

Важным положительным аспектом влияния метионина является его участие в поддержании на достаточном уровне глутатиона – серосодержащего пептида,

защищающего гепатоциты от токсического повреждения свободными радикалами. Наконец, участвуя в реакции сульфатирования, метионин играет важную роль в детоксикации ряда метаболитов. Указанные эффекты имеют прямое отношение к защите печени от токсического эффекта этанола [21, 23].

При одновременном приеме метионин и эссенциальные фосфолипиды (Эслидин) усиливают действие друг друга, являясь источником эндогенных и экзогенных фосфолипидов соответственно.

Результаты исследования, проведенного на 46 пациентах с НАЖБП, демонстрируют высокий гепатопротективный эффект комбинированной терапии метионином и эссенциальными фосфолипидами (Эслидин), более быструю нормализацию клинических показателей, раннюю положительную динамику показателей цитолиза и липидного спектра крови, восстановление структуры печени [28, 29].

Так, исходно повышенный уровень общего холестерина снизился в результате лечения без применения гиплипидемической терапии (рис. 6). В контрольной группе уровень холестерина снизился до 7,2 ммоль/л, снижение составило 11%. В группе пациентов, принимавших Эслидин до 5,6 ммоль/л, изменение составило 28,7%. Снижение происходило в основном за счет ЛПНП, уровень которых снизился на 25,4%. Полученные данные свидетельствуют о взаимном потенцировании действия при совместном назначении фосфолипидов и метионина [30].

В связи с этим представляется целесообразным использование комбинированной терапии метионином и эссенциальными фосфолипидами (Эслидин) в лечении НАЖБП. На фоне комплексной терапии препаратами, метаболизирующимися в системе цитохромов печени, важными представляются детоксикационные и гепатопротективные свойства комбинации метионина и эссенциальных фосфолипидов. Гепатопротективное действие сочетания метионина и эссенциальных фосфолипидов (Эслидина) особенно востребовано в кардиологической практике при назначении гиплипидемической терапии статинами.

Литература

1. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S et al. Obesity-Associated Liver Disease. *JCEM* 2008; 11 (1): 74.
2. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with NAFLD. *J Clin Invest* 2005; 115 (5): 1343–51.
3. Loos RJF, Savage DB. Inherited susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2009; 52: 1000–2.
4. Цуканов В., Тонких Ю., Каспаров Э. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска). *Врач.* 2010; 9: 2–6.
5. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl. 1): 5–10.
6. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8 (1): 4–8.
7. Дранкина О., Смирин В., Ивашкин В. Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. *Врач.* 2010; 7: 7.
8. Mednez N, Sanchez NC, Chevez J. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 50 (3): 183–7.

9. Targher G, Bertolini L, Pandovani R et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diab Care* 2007; 30 (6): 1212–8.

10. Mali H, Geros G. Molecular mechanisms of lipotoxicity in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 360–9.

11. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *РЖГТК.* 2010; 20 (1): 4–13.

12. Мамаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитоклиновая система при неалкогольном стеатогепатите. *РЖГТК.* 2007; 17 (4): 30–5.

13. Marra F, Gastaldelli A, Baroni GS et al. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends in Molecular Medicine* 2008; 14 (2): 72–81.

14. Parsons CJ, Takashima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (1): 79–84.

15. Elfaki DAH, Bjornsson E, Lindor KD. Nuclear receptors and liver disease – current understanding and new therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (8): 816–25.

16. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол., 2009; 2: 3–10.*

17. Вялов С.С. Использование скрининговых методов для выявления стеатогепатоза. Тезисы XVII конгр. Гепатологии сегодня. М., 2012; с. 40.

18. Вялов С.С. Изменение спектра иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени. *Кардиосоматика.* М., 2011; 2 (3): 67–73.

19. Ong JP, Elariny H, Collantes R et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005; 15 (3): 310–5.

20. Ratzui V et al. A proposal for current and future therapeutic strategies for NAFLD. *EASL Special Conference NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease, Bologna, Italy, 2009; p. 29.*

21. Mouralidarane A, Lin C, Suleyman N et al. Practical management of the increasing burden of non-alcoholic fatty liver disease. *Frontline Gastroenterol* 2010; 1: 149–55.

22. Ratzui V, Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009; 13 (4): 667–88.

23. Vyalov SS. Polyphenols effect on inflammation and liver fibrosis. *GASL Annual Scientific Meeting, A25; Liver and inflammation, Regensburg, Germany, 2011.*

24. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. *Клин. перспективы гастроэнтерол.* 2009; 1: 3–9.

25. Дранкина О., Ивашкин В. Настоящее и будущее терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Врач.* 2011; 7: 27–31.

26. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: что? где? когда? *РМЖ.* Т. 19, 2011; 16 (409): 3–11.

27. Вялов С.С. Лекарственные поражения печени и особенности гепатотоксичности в клинике кожных болезней. *Сов. Мед. Дерматология.* 2012; 1: 16–22.

28. Вялов С.С. Клинико-патофизиологические аспекты гепатопротективной терапии у лиц молодого возраста. *ДокторФру.* М., 2011; 5 (64): 42–8.

29. Вялов С.С. Влияние комплексной терапии фосфолипидами и метионином на липидный спектр при стеатогепатозе. *РЖГТК.* 2011; 5: 82.

30. Вялов С.С. Комбинированная терапия НАЖБП: суммация гепатопротективного эффекта. *РЖГТК.* 2011; 5: 83.

Индекс лекарственных препаратов:

**Комбинированный гепатопротектор:
ЭСЛИДИН (Нижфарм)**