

УДК 616.36-003.826:616.13-004.6-037

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ПОВЫШЕННЫЙ РИСК АТЕРОГЕННЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Калинин А. Л., Суханова Л. Л., Роцин В. М., Снода Н. Н.

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

Учреждение

«Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Определение НАЖБП — заболевание или спектр заболеваний, возникающих в результате избыточного накопления жиров (преимущественно триглицеридов) в печени, определяемых по результатам визуализирующих исследований или гистологии при отсутствии употребления алкоголя в токсических дозах (30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин), использования стеатогенных медикаментов или врожденных нарушений. С количественной точки зрения «жир» должен составлять не менее 5–10 % веса печени, или более 5 % гепатоцитов должны содержать липиды (гистологически).

Выделяют следующие клинико-морфологические формы НАЖБП [1]:

1. Неалкогольный стеатоз печени - наличие стеатоза при отсутствии воспалительной инфильтрации, баллонной дегенерации гепатоцитов и фиброза.
2. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) - наличие стеатоза в сочетании с воспалительной инфильтрацией, баллонной дегенерации гепатоцитов с фиброзом печени или без него.
3. Цирроз печени в исходе НАСГ.
4. Гепатоцеллюлярная карцинома.

Код (ы) МКБ-10 используются следующие: К 73.0 — хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках; К 73.9 — хронический гепатит неуточненный; К 76.0 — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках; К 74.6 — другой и неуточненный цирроз печени.

При постановке диагноза, помимо клинико-морфологической формы, необходимо отражать активность заболевания (по данным гистологического исследования или активности трансаминаз), стадию заболевания (по данным гистологического исследования или непрямой эластометрии), а также фоновое заболевание (фоновые заболевания), включая компоненты метаболического синдрома или иных причин НАЖБП.

В основе первичной НАЖБП лежит только метаболически неблагоприятное ожирение с висцеральным отложением жира с развитием инсулинорезистентности и в подавляющем большинстве случаев — связь с метаболическим синдромом. Клиническим отражением такого ожирения служит метаболический синдром (МС) с кардиометаболическими последствиями и практически неизбежным развитием сахарного диабета (СД) 2-го типа при дальнейшем увеличении массы жировой ткани. Частота встречаемости НАЖБП при СД 2-го типа колеблется в пределах 50–75 %, а у пациентов с диабетом и ИМТ > 30 — 70–90 % .

НАСГ является причиной формирования главного предиктора атерогенеза — дислипидемии: повышения титров и размера ЛПОНП, хиломикрон, циркулирующих ЛПНП, титров циркулирующих триглицеридов и ремнантных частиц, снижения титров липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) 2-го типа. При этом активность синтеза ХС в гепатоците и титры ЛПНП при НАСГ выше, чем при стеатозе печени, и коррелируют

со степенью инсулинорезистентности/гиперинсулинемии и титрами аланинаминотрансферазы (АЛТ) [3]. Среди других предикторов НАЖБП выделяют семейную предрасположенность к гипертонии, ожирению и нарушению липидного обмена. Установлено, что с высоким риском НАЖБП и риском гепатоцеллюлярного рака ассоциированы мутации генов PNPLA3-I148M и NCAN rs2228603.

Кроме того, существует гипотеза, что избыток свободного ХС способен увеличивать образование в цитоплазматической мембране различных клеток дополнительных сигнальных зон — липидных рафтов. Известно, что липидные рафты участвуют в образовании сигнального пути иммуноглобулина E, рецептора эпидермального фактора роста, T- и B-клеточных антигеновых рецепторов, инсулинового рецептора, а также сигнального пути с участием toll-like-рецепторов, опосредующих секрецию ядерного фактора транскрипции К β и запуск апоптоза и хронического воспаления. Таким образом, НАСГ приводит к кардинальному нарушению метаболизма ХС и накоплению в печени его прекурсоров, а также формирует второй важнейший предиктор атерогенеза системное воспаление [4].

С клинической точки зрения развитие НАСГ сопровождается мультисистемными проявлениями раннего атеросклероза и ССЗ. В метаанализе 27 перекрестных исследований вне зависимости от классических предикторов ССЗ и МС установлена связь между НАСГ и маркерами субклинического течения атеросклероза:

- увеличение толщины комплекса интима — медиа сонных артерий — 16 исследований;
- повышенная кальцификация коронарных артерий — 7 исследований;
- нарушение вазодилатации (эндотелиальная дисфункция) — 7 исследований;
- уменьшение эластичности артерий — 6 исследований [5].

У пациентов с НАСГ вследствие нарушения обмена высокоэнергетических фосфатов и инсулинорезистентности увеличивается толщина эпикардального жира, развиваются ранние изменения субстратного метаболизма миокарда, приводящие к диастолической дисфункции сердца, ранней гипертрофии миокарда левого желудочка, жировой дистрофии и очаговому фиброзу миокарда с увеличением риска развития застойной сердечной недостаточности [1]. При верифицированных ССЗ у пациентов с НАСГ раньше образуются атеросклеротические бляшки в коронарных и каротидных артериях, увеличивается прокоагулянтная активность плазмы, чаще развиваются безболевого ишемия миокарда, фибрилляция предсердий и желудочковые нарушения ритма сердца. В ходе 10-летнего наблюдения у пациентов с НАСГ и СД 2-го типа риск фибрилляции предсердий был в 5 раз выше, чем у пациентов без НАЖБП, независимо от наличия МС и других факторов риска ССЗ. В российском эпидемиологическом исследовании у 76 % амбулаторных пациентов с НАЖБП имела место атерогенная дислипидемия, у 70 % артериальная гипертензия [5].

Лечение НАЖБП, как и ее ранняя диагностика, является прерогативой врача общей практики, поскольку нацелено на модификацию образа жизни и преимущественно применение нелекарственных методов воздействия. Согласно международному консенсусу, в настоящее время лекарственной терапии НАЖБП/НАСГ, эффективность которой подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), не существует. Ключом к лечению НАЖБП/НАСГ являются раннее выявление болезни и модификация нездорового образа жизни пациентов (уровень доказательности АI):

- снижение веса само по себе или в сочетании с увеличением физической активности уменьшает жировую инфильтрацию печени при НАЖБП (уровень доказательности АI);

- коррекция диеты предполагает уменьшение калорийности рациона, исключение жареного и продуктов с фруктозой (уровень доказательности VI);
- состав макронутриентов рациона должен соответствовать таковому средиземноморской диеты (уровень доказательности VI).

Согласно современным научным данным, основная цель коррекции пищевого поведения при НАЖБП — снижение массы тела на 5–10 % до ИМТ < 25 кг/м². Для достижения целевого уровня ИМТ калорийность рациона пациентов с НАЖБП не должна превышать 1700–2000 ккал/сут. В качестве модели для построения лечебного пищевого рациона при НАЖБП Международный консенсус клинических практических рекомендаций предлагает средиземноморскую диету (уровень доказательности VI).

Согласно консенсусу практических рекомендаций по лечению НАЖБП, употребление не менее 2–4 г/сут ω -3 жирных кислот рекомендовано и как фармакологическая стратегия первого выбора для пациентов с высокими титрами триглицеридов в плазме, в т. ч. одновременно с назначением статинов (уровень доказательности VI). Среди препаратов, содержащих ПНЖК, в нашей стране хорошо известны поливитаминные биологически активные добавки (БАДы) и препараты, содержащие комбинацию эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот (омегамакс), и препараты ЭФЛ (Эссенциале форте Н).

Другую лекарственную терапию указанные рекомендации настойчиво советуют назначать только пациентам с верифицированным НАСГ и значимым уровнем фиброза печени (> F2), с СД, МС и стойким повышением АЛТ (уровень доказательности VI). Такой осторожный подход рекомендован для терапии пиоглитазоном (высокая частота побочных эффектов: увеличение веса, остеопороз, сердечная недостаточность) и высокими дозами витамина E (увеличивают риск канцерогенеза и тромботических осложнений), притом что оба метода лечения приводят к улучшению гистологической структуры у пациентов с НАСГ (уровень доказательности VI). Лечение пиоглитазоном в Республике Беларусь не проводится, препарат не зарегистрирован.

Лечение метформинем и урсодезоксихолевой кислотой проводится, на фоне такой терапии снижаются уровни АЛТ и АСТ, хотя данных об улучшении гистологии печени не получено.

Заключение

Ранняя диагностика НАЖБП и выявление НАСГ врачами общей практики, терапевтами это важнейшие задачи первичного звена здравоохранения и, по-видимому, единственная возможность противопоставить возможности медицины набирающей обороты эпидемии метаболического ожирения и СД 2-го типа и ассоциированными с ними проатерогенными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani [et al.] // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 55, № 6. — P. 2005–2023.
2. Подымова, С. Д. Болезни печени: Руководство для врачей / С. Д. Подымова. — изд. 5-е, переработ. и доп. — М.: «Медицинское информационное агентство», 2018. — 984 с.
3. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease / H. K. Min [et al.] // *Cell Metab.* — 2012. — Vol. 15 (5). — P. 665–674.
4. Targher, G. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / G. Targher, C. P. Day, E. Bonora // *N Engl J Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1341–1350. doi: 10.1056/NEJMra0912063.
5. Вовк, И. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике / И. Е. Вовк // *Русский медицинский журнал*. — 2017. — № 2. — С. 68–79.