

# Дислипидемия при неалкогольной жировой болезни печени как маркер сердечно-сосудистого риска

Д.м.н. Е.Ю. Плотникова

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

## РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) поражает до трети населения во всем мире и сопровождается дислипидемией с последующими неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и метаболического синдрома, который характеризуется резистентностью к инсулину и значимо связан с диабетом 2 типа и ожирением. НАЖБП сопровождается накоплением патологического эктопического жира в сочетании с хроническим системным воспалением. Это приводит к нескольким пагубным патофизиологическим процессам, включая аномальный метаболизм глюкозы, жирных кислот и липопротеинов, повышенный окислительный стресс, измененный профиль адипокина, эндотелиальную дисфункцию и быстрое развитие системного атеросклероза. В конечном итоге развивается дисфункциональный кардиометаболический фенотип с сердечно-сосудистой патологией, являющейся основной причиной преждевременной смерти. Этот обзор предназначен для клинических кардиологов, которые ведут пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с НАЖБП. В статье проанализированы имеющиеся на настоящий момент данные о связи НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, разобраны вероятные механизмы, лежащие в основе этой ассоциации. Актуальность работы определяется необходимостью оптимального выбора из существующих и разработки будущих вариантов лечения этого распространенного заболевания.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

**Для цитирования:** Плотникова Е.Ю. Дислипидемия при неалкогольной жировой болезни печени как маркер сердечно-сосудистого риска. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(II):64–69.

## ABSTRACT

Dyslipidemia as a marker of cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease

E.Yu. Plotnikova

Kemerovo State Medical University

A third of the world's population is affected by a nonalcoholic fatty liver disease which leads to dyslipidemia with subsequent adverse cardiovascular outcomes, regardless of traditional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome, which is characterized by insulin resistance and significantly associated with type 2 diabetes mellitus and obesity. Nonalcoholic fatty liver disease is accompanied by the pathological ectopic fat accumulation in combination with chronic systemic inflammation. This leads to several detrimental pathophysiological processes: abnormal metabolism of glucose, fatty acids, and lipoproteins, increased oxidative stress, altered adipokine profile, endothelial dysfunction, and accelerated systemic atherosclerosis development. A dysfunctional cardiometabolic phenotype with cardiovascular disease (the main cause of premature death) develops in the final stage. This review is intended for clinical cardiologists who have patients with nonalcoholic fatty liver disease in addition to cardiovascular disease. Besides, the article analyzes the obtained to date data on the association of the nonalcoholic fatty liver disease with cardiovascular diseases and probable mechanisms underlying this association. The work relevance is determined by the necessity to choose the best and develop possible options for future treatment of this ever more common disease.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases, insulin resistance, metabolic syndrome.

**For citation:** Plotnikova E.Yu. Dyslipidemia as a marker of cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. RMJ. Medical Review. 2019;1(II):64–69.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время известно около 500 метаболических функций печени, главными из которых являются:

- белковый обмен — в печени осуществляются как анаболические (синтетические), так и основные катаболические процессы обмена белков;
- углеводный обмен;
- липидный обмен — печени принадлежит ведущая роль в обмене нейтральных жиров, жирных кислот, фосфолипидов, холестерина;
- ферментный обмен и обмен витаминов;

- пигментный обмен;
- регуляция объема крови.

В нашей статье мы подробнее остановимся на функциях печени в обмене жиров. Печень больше участвует в метаболизме и транспорте жиров, чем в их хранении. В жировом обмене клетки печени выполняют следующие функции: превращают в жиры избыток углеводов, поглощают из крови и расщепляют холестерин и фосфолипиды, в случае надобности синтезируют их, образуют глобулины для транспорта липидов.

Термин «липиды» объединяет вещества, обладающие общим физическим свойством — гидрофобностью. По структуре липиды настолько разнообразны, что не имеют общности химического строения. Липиды разделяют на классы, в которые объединяют молекулы со сходным химическим строением и общими биологическими свойствами. Жиры — наиболее компактная форма запасания энергетического материала, поэтому избыточное количество углеводов, поступающих с пищей, перерабатывается в жиры и запасается в адипоцитах. Синтез жиров происходит в абсорбтивный период пищеварения и стимулируется инсулином. Наиболее активно синтез жиров происходит в печени, жировой ткани и лактирующей молочной железе. Основную массу липидов в организме составляют триацилглицеролы (ТАГ), служащие формой депонирования энергии. Жиры, располагаясь преимущественно в подкожной жировой ткани, выполняют также функции теплоизоляционной и механической защиты [1].

Содержание и соотношение разных классов липидов существенно различаются в зависимости от вида ткани. В жировой ткани жиры составляют до 75% сухого веса. В печени общее количество липидов в норме не превышает 10–13%. В нервной ткани липидов содержится до 50% сухого веса, основные из них фосфолипиды и сфингомиелины (30%), холестерин (10%), ганглиозиды и цереброзиды (7%). Основной компонент легочного сурфактанта — дипальмитоилфосфатидилхолин, составляющий до 80% всех фосфолипидов, входящих в состав сурфактанта [2]. Липиды разных классов существенно различаются по структуре и функциям. Большинство липидов имеют в своем составе жирные кислоты, связанные сложноэфирной связью с глицеролом, холестерином или амидной связью с аминокислотой сфингозином. Липидный обмен разделяется на два основных метаболических пути: эндогенный и экзогенный. Если источником происхождения липидов является пища, то речь идет об экзогенном метаболическом пути, а если печень — об эндогенном.

Липиды, в частности жиры, холестерол (холестерин) и его эфиры, не растворяются в водных фазах организма, поэтому транспортируются кровью и лимфой в виде комплексов с белками и фосфолипидами, которые называются липопротеинами. Холестерин — химическое соединение, естественным образом вырабатываемое в организме, — это комбинация липидов (жиров) и стероидов. В организме человека содержится около 140 г холестерина, в основном в клетках нервной, мышечной ткани и в клетках печени. Количество синтезированного в организме холестерина колеблется от 0,5 до 1,0 г и зависит от его содержания в пище. Холестерин выполняет важную роль в организме, являясь строительным материалом для клеточных мембран, участвуя в синтезе гормонов эстрогена и тестостерона. Примерно 70% холестерина в организме синтезируются в печени, а остальные 30% — поступают с пищей. Холестерин, который поступает с пищей, в основном содержится в мясе, птице, рыбе и молочных продуктах, особенно много его в печени. Растительная пища не содержит холестерина. После еды холестерин всасывается в кишечнике и поступает в печень, где накапливается и хранится, выделяясь в кровь в необходимых количествах. Печень выполняет важную роль в обмене холестерина, регулируя его уровень в крови. Синтез холестерина происходит в клетках разных типов, однако основное количество его синтезируется в печени (~75–80%), тонкой кишке (~15%),

коже и железах, продуцирующих стероидные гормоны (коре надпочечников и половых железах). Печень является главным органом, поставляющим холестерин в другие ткани. Синтез холестерина регулируется несколькими механизмами. В частности, по принципу отрицательной обратной связи холестерин как конечный продукт тормозит активность или угнетает синтез регуляторного фермента метаболического пути —  $\beta$ -окси- $\beta$ -метилглутарил-КоА-редуктазы, первого специфического на этом пути фермента. Далее  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА под действием регуляторного фермента никотинамидадениндинуклеотидфосфат(НАДФ)-зависимой гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) в результате восстановления одной из карбоксильных групп и отщепления кофермента А (HS-КоА) превращается в мевалоновую кислоту. ГМГ-КоА-редуктазная реакция — первая практически необратимая реакция в цепи биосинтеза холестерина. Она протекает со значительной потерей свободной энергии (около 33,6 кДж). Установлено, что данная реакция лимитирует скорость биосинтеза холестерина. Наряду с классическим путем биосинтеза мевалоновой кислоты имеется второй путь, роль которого недостаточно изучена. ГМГ-КоА-редуктаза испытывает регуляторное воздействие ряда факторов. В частности, скорость ее синтеза в печени подвержена четким суточным колебаниям: максимум приходится на полночь, а минимум — на утренние часы. Активность ГМГ-КоА-редуктазы возрастает при введении инсулина и тиреоидных гормонов. Это приводит к усилению синтеза холестерина и повышению его уровня в крови. При голодании, тиреоидэктомии, введении глюкагона и глюкокортикоидов, напротив, отмечается угнетение синтеза холестерина, что прежде всего связано со снижением активности ГМГ-КоА-редуктазы.

## СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ

Перенос холестерина в крови осуществляется липопротеинами. Выделяют различные классы липидов, каждый из которых характеризуется отдельной функцией: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины средней плотности и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Метаболизм отдельных классов липопротеинов тесно взаимосвязан. Из печени холестерин выносится вместе с жиром в составе ЛПОНП. В капиллярах, жировой и других тканях липопротеинлипаза катализирует гидролиз жиров, и жирные кислоты захватываются клетками. После потери значительного количества жира ЛПОНП превращаются в плазме крови в ЛПНП, поскольку содержание жира в них снижается с 50 до 7%, а содержание холестерина возрастает от 20 до 45–50%. В липопротеинах содержатся в основном эфиры холестерина, а не свободный холестерин [3].

Все липопротеины имеют сходное строение: ядро состоит из гидрофобных молекул: ТАГ, эфиров холестерина, а на поверхности находится монослой фосфолипидов, полярные группы которых обращены к воде, а гидрофобные погружены в гидрофобное ядро липопротеина (рис. 1).

Кроме фосфолипидов, на поверхности находятся белки — аполипопротеины, которые выполняют различные функции. Интегральные аполипопротеины являются структурными компонентами. Периферические аполипопротеины в плазме крови могут передаваться от одного типа

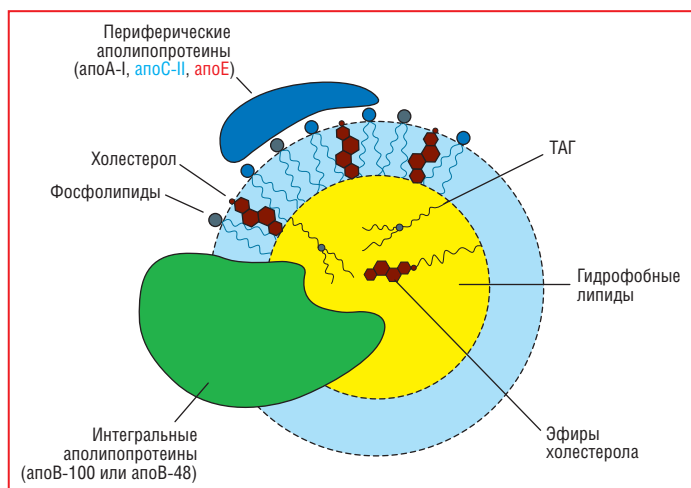


Рис. 1. Строение липопротеинов плазмы крови [3]

липопротеинов к другим, что определяет дальнейшие превращения последних. Основной аполипопротеин ХМ — белок В-48, который синтезируется в клетках слизистой оболочки тонкой кишки, — необходим для формирования структуры ХМ. Образовавшиеся в энтероцитах липопротеины представляют собой незрелые ХМ, в которые включаются ресинтезированные жиры и всосавшиеся гидрофобные вещества: холестерин, жирорастворимые витамины. Незрелые ХМ сначала попадают в лимфу, затем в кровоток. В крови незрелые ХМ получают от ЛПВП, образующихся в печени, апопротеины С-II и Е (apoC-II и apoE) и превращаются в зрелые ХМ. Поступающие в кровь в абсорбтивный период ХМ (довольно крупные частицы) придают сыворотке крови опалесцирующее свойство.

В крови зрелые ХМ подвергаются действию фермента липопротеинлипазы, который локализуется на поверхности эндотелия сосудов, в основном в жировой и мышечной тканях. Липопротеинлипаза «узнает» ХМ, взаимодействуя с apoC-II, который активирует этот фермент. Липопротеинлипаза гидролизует жиры, входящие в состав ХМ, до глицерола и свободных жирных кислот. Глицерол переносится в печень, а жирные кислоты могут или окисляться в тканях, становясь источником энергии, или депонироваться в виде ТАГ в жировой ткани. Структуры, которые образуются из ХМ после удаления основной части ТАГ, называются остаточными ХМ и захватываются печенью через рецепторы, связывающие apoE. ApoC-II после удаления ТАГ из ХМ переносится обратно на ЛПВП. В составе остаточных ХМ содержатся холестерин и его эфиры, жирорастворимые витамины, апопротеины. Остаточные ХМ в клетках печени подвергаются гидролитическому действию ферментов лизосом. В результате освобождаются холестерин, жирные кислоты и аминокислоты. Таким образом, функцию ХМ можно охарактеризовать как транспорт экзогенных пищевых липидов, в основном жиров, из кишечника в ткани.

В «обратном» транспорте холестерина, т. е. выведении избытка холестерина из тканей и крови в печень, главную роль играют ЛПВП. Они синтезируются в виде предшественников ЛПВП в печени и, в небольшом количестве, в тонкой кишке. Таким образом, ЛПВП выполняют функцию удаления избытка холестерина из крови и тканей с последующей доставкой его в печень, поэтому ЛПВП оказывают антиатерогенное действие на организм. Благодаря этому свойству врачи часто называют холестерин, находящийся

в ЛПВП — «хорошим», а находящийся в ЛПНП — «плохим», т. к. повышенное содержание ЛПНП в крови является фактором развития атеросклероза.

Избыток холестерина, поступившего в печень, удаляется из организма с фекалиями частично в виде желчных кислот, частично в неизменном виде. Количество холестерина, который всасывается в кишечнике, ограничено до 0,5 г в день. Избыток холестерина, поступающего с пищей, под действием ферментов микроорганизмов кишечника преобразуется в копростанол и выводится с калом. В клетках слизистой кишечника холестерин эстерифицируется, а эфиры холестерина в составе ХМ транспортируются к тканям. Лишь небольшое количество холестерина выводится из организма другими путями [3].

Печень активно участвует в обмене как простых липидов, так и сложных. Важную роль печень играет в синтезе липопротеинов и патогенезе атерогенной дислипидемии. Однако в гепатологии известны многие хронические патологические состояния, клиническая картина которых характеризуется нарушением липидного обмена. К таким заболеваниям, при которых печень выступает в роли органа-мишени, относятся:

- алкогольная болезнь печени;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- хронический гепатит С;
- хронические холестатические заболевания (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, муковисцидоз, лекарственные поражения, билиарная атрезия и т. д.);
- болезни накопления липидов (ксантомадоз, болезнь накопления эфиров ХС, болезнь Гоше и др.) [4].

## Нарушения обмена и физиологических показателей при НАЖБП

Наиболее выраженные нарушения липидного обмена (гиперлипидемия, повышенное содержание желчных кислот, холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, реже — триглицеридов) наблюдаются при холестазах. Среди заболеваний печени особого внимания заслуживает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Пациенты с НАЖБП подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно при сопутствующем НАСГ [5, 6]. Важно отметить, что ССЗ являются основной причиной смерти пациентов с НАЖБП [7]. Классические факторы риска ССЗ часто выявляются при НАЖБП [8], которая сочетается с резистентностью к инсулину и метаболическим синдромом [9], роль факторов, способствующих развитию НАЖБП, обычно не учитывают в оценках риска ССЗ [10]. Изменения жировой ткани при НАЖБП не менее точно, чем стандартные функциональные показатели, прогнозируют риск развития ССЗ, поэтому НАЖБП сама по себе может быть фактором риска ССЗ [11, 12].

В литературе рассматриваются несколько основных механизмов, обуславливающих повышенный сердечно-сосудистый риск: субклиническое воспаление, связанное с ожирением, и состояние метаболической липотоксичности [13], высокая резистентность к инсулину [14], эндотелиальная дисфункция [15], гиперинсулинемия в основном из-за снижения клиренса инсулина [16], эпикардиальный и миокардиальный стеатоз [17]. Тем не менее конкретные базовые механизмы ассоциации НАЖБП и ССЗ остаются не вполне понятными.

# ТРОЙНАЯ ЗАБОТА О ПЕЧЕНИ

Эссенциале®  
форте Н

ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

КЛЕТОК<sup>1</sup>

ДЛЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ

ФИБРОЗА<sup>2</sup>

ДЛЯ АНТИОКСИДАНТНОГО  
ДЕЙСТВИЯ<sup>3</sup>

**2** капсулы  
во время еды

**3** раза  
в день

**3** месяца

При стеатозе<sup>4</sup>



Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

Краткая информация по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Эссенциале® форте Н (фосфолипиды), капсулы 300 мг. РУ П N011496/01. Показания: жировая дистрофия печени, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, хронические гепатиты, цирроз печени. Способ применения: капсулы принимать внутрь во время еды, запивая стаканом воды, 2 капсулы 3 раза в день. Противопоказания: детский возраст до 12 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата, сое, соевым бобам. Побочное действие: желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, аллергические реакции, зуд. С полным списком нежелательных эффектов ознакомьтесь в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Эссенциальные фосфолипиды способствуют естественному восстановлению клеток печени. Инструкция по медицинскому применению Эссенциале® форте Н.

2. Действие эссенциальных фосфолипидов в конечном итоге препятствует формированию соединительной ткани. Инструкция по медицинскому применению Эссенциале® форте Н.

3. Эссенциальные фосфолипиды, превосходя эндогенные фосфолипиды по активности за счет более высокого содержания в них полиненасыщенных жирных кислот, ингибируют перекисное окисление липидов, обладая антиоксидантным действием. Инструкция по медицинскому применению Эссенциале® форте Н.

Балукова Е.В. и соавт. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени, РМЖ, 2011, 19 (28), 1766-1769.

4. Сас Е.И. и соавт. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики, Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2015, №1, 9-17.

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)  
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

SARU.PCH.18.12.2321

Реклама

НАЖБП характеризуется атерогенным липидным профилем, состоящим из высокого уровня триглицеридов, холестерина с низкой концентрацией ЛПВП, увеличения количества ЛПНП и ЛПОНП и повышенной концентрации апоВ-100. Этот тип атерогенной дислипидемии сильно связан с неблагоприятным течением ССЗ [18]. Повышенный синтез триглицеридов и ЛПОНП обеспечивает ограниченный компенсационный механизм для снижения содержания жира в печени [19]. Однако это также приводит к аномальному метаболизму, вызывающему снижение ЛПВП, и в целом к изменениям липидограммы. Фактически количество жира в печени имеет значительную отрицательную корреляцию с субфракциями ЛПВП, которые, как известно, являются атеропротективными и снижаются при НАЖБП независимо от чувствительности к периферическому инсулину [20].

Во многих исследованиях доказано, что у пациентов с НАЖБП более высокая распространенность заболеваний коронарных сосудов, гипертонии, центрального ожирения, дислипидемии, а также плохой гликемической контроль и увеличенная толщина каротидной интимы. Кроме того, с развитием стеатогепатита тяжесть ССЗ становится прямо пропорциональной уровню воспаления при биопсии печени. Смертность от ССЗ при НАСГ также увеличивается как минимум в 2 раза. Наличие большого количества жира в печени связано с низким уровнем адипонектина и повышенным — фибриногена, С-реактивного белка и ингибитора активатора плазминогена 1 — маркеров воспаления и факторов риска ССЗ, не зависящих от индекса массы тела и абдоминального ожирения. Исследования показывают, что гистологическая тяжесть НАСГ коррелирует с более высокими концентрациями этих воспалительных цитокинов. Многовариантный регрессионный анализ показал, что при НАСГ повышается содержание воспалительных биомаркеров в плазме независимо от наличия висцерального ожирения и других факторов риска ССЗ [21, 22]. Эти находки показывают, что НАСГ, являясь маркером ССЗ, одновременно может участвовать в их патогенезе.

Пациенты с НАЖБП также имеют значительно повышенные средние значения толщины интимы сонной артерии и большую распространенность атеросклеротических бляшек [23, 24]. Исследования показали, что прогрессирование НАЖБП коррелировало с нарушением систолической и диастолической функции левого желудочка [25, 26]. Достоверность результатов сохранялась после корректировки кардиометаболических факторов риска. Несмотря на малую выборку пациентов в некоторых из этих исследований (менее 100), результаты очень показательны. Эти результаты подтверждаются последующими исследованиями. У пациентов с НАСГ отмечены изменения показателей функции левого желудочка даже при отсутствии очевидного уменьшения фракции выброса, дисфункция левого предсердия и субклиническая дисфункция миокарда [27, 28]. Кроме того, НАЖБП может влиять на состояние сердечных клапанов и значимо связана с повышенным риском распространенного склероза аортального клапана [29]. S. Ballestri et al. пишут об увеличении частоты застойной сердечной недостаточности в этой популяции пациентов. Кроме того, очевидно, что из-за этих изменений повышается риск возникновения аритмий, особенно фибрилляции предсердий [30].

## КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ НАЖБП

Коррекция дислипидемии у пациентов с НАЖБП должна осуществляться по тем же принципам, которые применяются в других популяциях с дислипидемией. Существует несколько практических рекомендаций в помощь практикующим врачам в ведении пациентов с дислипидемией [31, 32]. Активное выявление и коррекция дислипидемии играют ключевую роль в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Назовем основные моменты в работе врача с больными НАЖБП:

- диагностика дислипидемии;
- определение степени риска ССЗ (высокий, средний, низкий);
- установление целевых показателей сывороточных липидов;
- рекомендации по модификации образа жизни;
- фармакотерапия.

Для коррекции дислипидемии и снижения общего сердечно-сосудистого риска пациентам с НАЖБП рекомендуется соблюдение ежедневных правил:

- придерживаться диеты с низким содержанием натрия и простых углеводов, замещением ненасыщенных жиров насыщенными и достаточным потреблением несладких фруктов и овощей;
- включать в рацион продукты, обогащенные омега-3 жирными кислотами;
- ограничить употребление высококалорийной пищи для поддержания оптимальной массы тела;
- выполнять умеренные физические упражнения от 30 до 60 мин в день в большинство дней недели;
- отказаться от курения;
- применять психологический стресс-менеджмент;
- резко ограничить употребление алкоголя за исключением торжественных случаев.

Фармакотерапия дислипидемии при НАЖБП включает статины, фибраты или фенофибраты, эзетимиб, омега-3 жирные кислоты и никотиновую кислоту [33]. Статины являются мощными агентами, снижающими уровень липидов, они действуют путем ингибирования активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы в печени. В зависимости от дозы и типа статины в среднем снижают уровень холестерина ЛПНП на 20–60%, уменьшают уровень триглицеридов на 10–33% и повышают уровень холестерина ЛПВП на 5–10% [34–38].

Фибраты действуют как мощные агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR $\alpha$ ), и могут значительно увеличивать печеночное окисление свободных жирных кислот [39]. Агонисты PPAR $\alpha$  обладают дополнительными преимуществами, улучшая микроциркуляцию в печени и насыщение ткани кислородом [40]. В контролируемом исследовании у 46 пациентов с НАСГ применение гемфиброзила в дозе 600 мг/сут приводило к значительному снижению уровня триглицеридов и улучшению печеночных тестов по сравнению с плацебо [41]. Два исследования действия фенофибрата у пациентов с НАЖБП показали эффект препарата в коррекции дислипидемии [42, 43]. В одном из этих исследований также сообщается о восстановлении ткани печени по результатам гистологического исследования [43].

Препарат эзетимиб применяется как ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике [44, 45]. Несколько небольших исследований, в которых оценивали действие эзетимиба у пациентов с НАЖБП, показали неоднозначные результаты [46–50].

Омега-3 жирные кислоты рекомендованы для лечения гипертриглицеридемии. Интересны результаты рандомизированного исследования, в котором из 144 пациентов с НАЖБП и дислипидемией одни получали до 2 г/сут омега-3 жирных кислот, другие — плацебо в течение 24 нед. [51]. Через 24 нед. в группе, получавшей омега-3 жирные кислоты, наблюдалось значительное улучшение уровней сывороточных аминотрансфераз, триглицеридов и уменьшение стеатоза печени.

Ниацин (никотиновая кислота) снижает уровень липидов, препятствуя печеночной продукции липопротеинов. Его использование понижает уровень триглицеридов и смертность от ССЗ [52]. Однако ниацин следует использовать с осторожностью при сахарном диабете, поскольку он может нарушать толерантность к глюкозе. Так как толерантность к глюкозе может быть связана с развитием и прогрессированием НАЖБП, ниацин не применяется в качестве первой линии терапии гипертриглицеридемии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные позволяют говорить о независимой корреляции между НАЖБП и дислипидемией. Пациенты с НАЖБП имеют высокий риск развития системного атеросклероза и ССЗ [53–57]. Осведомленность о такой коморбидности важна для клиницистов, когда на практике выявляются различные показатели, маркирующие субклинический атеросклероз. У пациентов с НАЖБП необходимо раннее выявление и оценка дислипидемии, что облегчает прогнозирование заболеваемости и стратификацию риска, позволяет принять соответствующие меры и уменьшить смертность от ССЗ, улучшить долгосрочные клинические исходы.

## Литература

- Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Липиды: гепатопротекторы, точки приложения, фармакологические эффекты. *Consilium Medicum. Gastroenterologia*. 2016;1:5–12. [Plotnikova E.Yu., Suihik A.S. Dry Ampere-second. Lipids: hepatoprotector, points of application, pharmacological effects. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2016;1:5–12 (in Russ.)].
- Burr M.L. Lessons from the story of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1):397S–398S.
- Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник. Под ред. чл.-корр. РАМН С.Е. Северина; 2011. [Biological chemistry with exercises and tasks: the textbook. Under the editorship of the member correspondent of the Russian Academy of Medical Science S.E. Severina; 2011 (in Russ.)].
- Драпкина О.М. Атерогенная дислипидемия и печень. *Consilium Medicum. Gastroenterologia (Прил.)*. 2013;1:52–55. [Atherogenous dislipidemiya and liver. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Enc.)* 2013;1:52–55 (in Russ.)].
- Vanwagner L.B., Bhave M., Te H.S. et al. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology*. 2012;56:1741–1750.
- Kim D., Kim W.R., Kim H.J., Therneau T.M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013;57:1357–1365.
- Chatrath H., Vuppalanchi R., Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis*. 2012;32:22–29.
- Treeparsertuk S., Leverage S., Adams L.A. et al. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32:945–950.
- Choi S.H., Ginsberg H.N. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab*. 2011;22:353–363.
- Tilg H., Hotamisligil G.S. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2006;131:934–945.
- Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med*. 2010;363:1341–1350.
- Musso G., Cassader M., Gambino R. Diagnostic accuracy of adipose insulin resistance index and visceral adiposity index for progressive liver histology and cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;56:788–789.
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012;142:711–725.
- Kim S.K., Choi Y.J., Huh B.W. et al. Nonalcoholic Fatty liver disease is associated with increased carotid intima-media thickness only in type 2 diabetic subjects with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1879–1884.

- Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42:473–480.
- Bril F., Lomonaco R., Orsak B. et al. Relationship between disease severity, hyperinsulinemia, and impaired insulin clearance in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014;59:2178–2187.
- Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Smit J.W. et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1793–1799.
- Gaziano J.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. et al. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96:2520–2525.
- Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51:679–689.
- Kantartzis K., Rittig K., Cegan A. et al. Fatty liver is independently associated with alterations in circulating HDL2 and HDL3 subfractions. *Diabetes Care*. 2008;31:366–368.
- Targher G., Bertolini L., Rodilla S. et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(6):1394–1399.
- Siddiqui M.S., Fuchs M., Idowu M. et al. Sanyal Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Cirrhosis Associate With Atherogenic Lipoprotein Profile. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):1000–1008.e3.
- Monsour H., Frenette C.T., Wyne K. Fatty Liver: A Link To Cardiovascular Disease — Its Natural History, Pathogenesis, And Treatment. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2012;8(3):21–25.
- Cohen D.E., Fisher E.A. Lipoprotein Metabolism, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2013;33(4):380–388.
- Bonapace S., Perseghin G., Molon G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:389–395.
- Fotbolcu H., Yakar T., Duman D. et al. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiol J*. 2010;17:457–463.
- Baktir A.O., Şarlı B., Altekin R.E. et al. Non-alcoholic steatohepatitis is associated with subclinical impairment in left ventricular function measured by speckle tracking echocardiography. *Anatol J Cardiol*. 2015;15:137–142.
- Karabay C.Y., Kocabay G., Kalayci A. et al. Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:325–331.
- Bonapace S., Valbusa F., Bertolini L. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9:e88371.
- Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S. et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1724–1745.
- National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. ATP III Final Report. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; Bethesda, MD: 2002. (Electronic resource). URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp-3-cholesterol-full-report.pdf> (access date: 20.02.2019).
- Genest J., McPherson R., Frohlich J. et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society. Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult — 2009 recommendations. *Can J Cardiol*. 2009;25(10):567–579.
- Chatrath H., Vuppalanchi R., Chalasani N. Dyslipidemia in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):22–29.
- Kiyici M., Gulen M., Gurel S. et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2003;17(12):713–718.
- Hyogo H., Tazuma S., Arihiro K. et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism*. 2008;57(12):1711–1718.
- Georgescu E.F., Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(1):39–46.
- Abel T., Fehér J., Dinya E. et al. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit*. 2009;15(12):MS6–MS11.
- Nelson A., Torres D.M., Morgan A.E. et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(10):990–994.
- Harano Y., Yasui K., Toyama T. et al. Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, reduces hepatic steatosis and lipid peroxidation in fatty liver Shionogi mice with hereditary fatty liver. *Liver Int*. 2006;26(5):613–620.
- Kondo K., Sugioka T., Tsukada K. et al. Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, improves hepatic microcirculatory patency and oxygen availability in a high-fat-diet-induced fatty liver in mice. *Adv Exp Med Biol*. 2010;662:77–82.
- Basaranoglu M., Acbay O., Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(2):384.
- Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Didangelos T.P. et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(5):873–883.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>