

Неалкогольная жировая болезнь печени — болезнь цивилизации или синдром современности?

Д.м.н. О.В. Цыганкова^{1,2}, А.Р. Бадин¹, профессор А.А. Старичков¹, д.м.н. Н.Г. Ложкина¹

¹ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

² НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), согласно прогнозам ВОЗ, к 2020 г. будет занимать первое место в структуре заболеваний печени. Уже сегодня ее распространенность носит пандемический характер и встречается у 37% пациентов, обращающихся к врачам общей практики и терапевтам. Трансплантация печени у пациентов с циррозом в финале НАЖБП в настоящее время занимает второе место после трансплантации при циррозах печени вирусной этиологии. У таких пациентов смертность в первый месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии, наряду с повышением риска других посттрансплантационных осложнений, в частности, сепсиса, отторжения трансплантата, сердечно-сосудистых катастроф. В данном литературном обзоре приведены сведения о патогенезе заболевания, значении кишечной микробиоты, связи НАЖБП с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом 2 типа. Уделено внимание фенотипу НАЖБП у пациентов без сопутствующего ожирения, а также концепции метаболического синдрома с позиций локальных висцеральных жировых депо. Представлены данные о методах коррекции с опорой на клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Европейской и Американской ассоциаций по изучению печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность, кишечный микробиом, сахарный диабет, дислипидемия.

Для цитирования: Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старичков А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени — болезнь цивилизации или синдром современности? // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 3. С. 23–28.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease: a disease of civilization or a syndrome of modern age?

Tsygankova O.V.^{1,2}, Badin A.R.¹, Starichkov A.A.¹, Lozhkina N.G.¹

¹ Novosibirsk State Medical University

² Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, branch of the Federal Research Center of Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

According to WHO prognoses, by 2020 non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) will occupy the first place in the structure of liver diseases. Pandemic character of its prevalence today is proved by the fact that it is found in 37% of the patients who visit general practitioners and therapists. Cirrhosis at the last stage of NAFLD is the second most common cause of the liver transplantation after the cirrhoses of viral etiology. The death rate among these patients is significantly higher than the death rate of those who suffers from cirrhoses of other etiology, along with other transplantation complications, including sepsis, graft rejection and cardiovascular events. This literature review provides information on the pathogenesis of the disease, the importance of the gut microbiota, the relationship between NAFLD and cardiovascular diseases, type 2 diabetes. The article considers the phenotype of NAFLD in patients without concomitant obesity, as well as the concept of metabolic syndrome from the standpoint of local visceral fat depots. The data on the methods of correction is based on clinical guidelines of Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Liver Society, European Association for the Study of the Liver and American Association for the Study of Liver Diseases.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, insulin resistance, gut microbiome, diabetes, dyslipidemia.

For citation: Tsygankova O.V., Badin A.R., Starichkov A.A., Lozhkina N.G. Non-alcoholic fatty liver disease: a disease of civilization or a syndrome of modern age? // RMJ. Medical Review. 2018. № 3. P. 23–28.

Дефиниции и эпидемиология

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — термин, объединяющий различные патологические состояния печени, при которых происходит отложение жировых капель в ее паренхиме, что в дальнейшем может приводить к формированию гепатита, фиброза, цирроза и, в некоторых случаях, гепатоцеллюлярной карциномы.

Наиболее частыми формами заболевания являются неалкогольный стеатогепатоз, характеризующийся стеатозом печени, затрагивающим более 5% паренхимы, без признаков повреждения гепатоцитов. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляет собой воспалительный процесс, при котором происходит повреждение гепатоцитов на фоне стеатоза [1].

Согласно эпидемиологическим исследованиям DIREG 1 и DIREG 2 (обследовано более 50 тыс. человек), у 37% пациентов, обращающихся к врачам общей практики, имеется НАЖБП. Распространенность неалкогольной нецирротической жировой болезни печени прогрессивно возрастала по мере увеличения возраста пациентов с 2,9% (12–17 лет) до 42,96% (60–69 лет). Максимальная распространенность неалкогольного стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26%), НАСГ — у пациентов 50–59 лет (10,95%). Особую обеспокоенность вызывает неуклонный рост распространенности НАЖБП у детей и подростков, что связано с увеличением числа детей, страдающих ожирением, — в этой когорте НАЖБП встречается в 40–70% случаев [2].

Наиболее частыми причинами смерти на фоне НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (смертность от 13 до 30%), онкологические заболевания (смертность от 6 до 28%) и смерть, связанная с заболеваниями печени (заболеваемость от 2,8 до 19%). Однако НАЖБП не только предиктор сердечно-сосудистых событий — она вовлечена в их патогенез путем секреции гепатокинов — белков, которые влияют на метаболические процессы при помощи аутокринного, паракринного и эндокринного сигналинга. НАЖБП может сочетаться с алкогольным поражением печени у пациентов с метаболическим синдромом (МС) при приеме алкоголя более 40 г/сут для мужчин и более 20 г/сут для женщин, что может привести к более агрессивному течению заболевания [3].

Теория «множественных ударов»

В 1998 г. была предложена гипотеза «двух ударов», получившая широкое распространение. Согласно этой гипотезе, «первый удар» — это формирование стеатоза печени в результате увеличенного поступления в нее свободных жирных

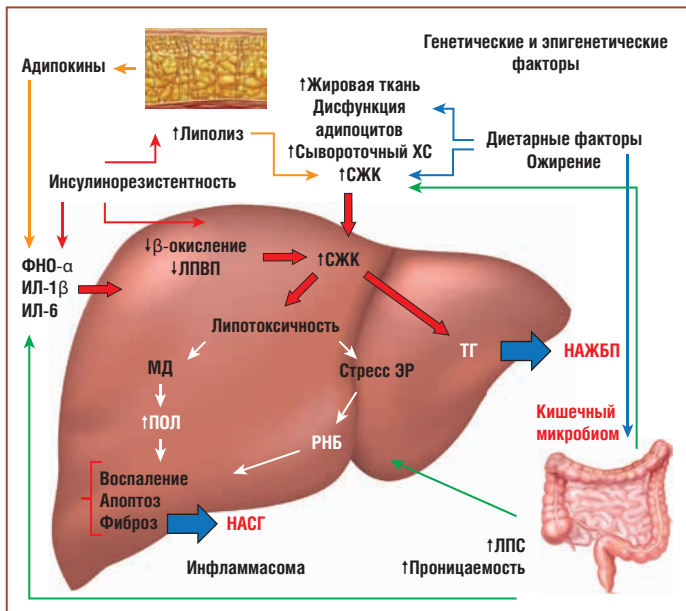


Рис. 1. Теория «множественных ударов».

Сокращения: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, ЛПС — липополисахарид, ФНО — фактор некроза опухоли, ИЛ — интерлейкин, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, СЖК — свободные жирные кислоты, РНБ — реакция на несвернутые белки, МД — митохондриальная дисфункция, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ЭР — эндоплазматический ретикулум [5]

кислот (СЖК) и инсулинорезистентности (ИР). Этот удар повышает чувствительность печени ко «второму удару» — окислительному стрессу, который вызывает воспаление, клеточную гибель и фиброз с формированием НАСГ [4]. В свете новых данных эта теория кажется чересчур упрощенной, и все больше внимания получает гипотеза «множественных ударов» (рис. 1). Под воздействием диетических, экологических факторов, ожирения повышается уровень СЖК и холестерина (ХС), развиваются ИР, пролиферация и дисфункция адипоцитов, а также изменения в кишечном микробиоме. ИР воздействует на жировую ткань, усугубляя дисфункцию адипоцитов, индуцирует липолиз и выброс адипокинов, гепатокинов, провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин (ИЛ)-6, которые, в свою очередь, тоже вносят вклад в поддержание состояния ИР.

Печеночная ИР способствует липогенезу *de novo*. Увеличенный поток СЖК в печень, который провоцируется как вышеназванными процессами, так и изменением активности кишечного микробиома, приводит к двум патогенетическим сценариям: синтезу и аккумуляции триглицеридов (ТГ) и «токсическому» уровню СЖК, свободного ХС и других липидных метаболитов, которые приводят к митохондриальной дисфункции с окислительным стрессом и продукцией реактивных форм кислорода; стрессу эндоплазматического ретикулума с активацией «реакции на несвернутые белки» (unfolded protein response). Эти факторы в совокупности потенцируют воспаление печени. Кроме того, проницаемость тонкого кишечника усиливается, что приводит к повышению уровня ряда циркулирующих молекул, в т. ч. полисахаридов, которые вносят значительный вклад в развитие стресса эндоплазматического ретикулума, активации инфламмосом и выброса провоспалительных цитокинов. Содержание жира в гепатоцитах зависит также от генетических и эпигенетических факторов [1, 3, 5, 6].

В последние годы интенсивно изучаются молекулярно-клеточные механизмы развития НАЖБП, в первую очередь связанные с функциональной активностью печеночных рецепторов, в частности, печеночного фарнезоидного X-рецептора (FXR). FXR — рецептор желчных кислот, который экспрессируется в печени, кишечнике, почках и жировой ткани. Он является регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. FXR также контролирует метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, «метаболическую память» гепатоцита, чувствительность к инсулину периферических тканей (поперечно-полосатых мышц и жировой ткани) [6].

Вопросы диагностики НАЖБП

Диагноз НАЖБП является классическим примером диагноза исключения и правомочен, когда имеются признаки печеночного стеатоза (по данным визуализирующих методов исследования или гистологии) в отсутствие других причин, способствующих накоплению жира в печени, таких как прием алкоголя в гепатотоксичных дозах, гепатотоксичных препаратов, наличие вирусных гепатитов или наследственных заболеваний. Если у пациента предполагается наличие НАЖБП, очень важно исключить другие хронические заболевания печени, такие как гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени и болезнь Вильсона. Небольшое повышение уровня ферритина в крови — распространенный признак у пациентов с НАЖБП, который

не требует дополнительного исследования уровня сывороточного железа. При повышении уровня ферритина и насыщения трансферрина у пациентов с предполагаемой НАЖБП показано проведение дополнительного исследования, исключающего наследственный гемохроматоз. Наличие повышенного титра аутоантител в ассоциации с другими признаками, которые заставляют предположить наличие аутоиммунного заболевания печени (значительное повышение уровня аминотрансфераз, высокий уровень глобулина), должно привести к целенаправленному поиску аутоиммунного заболевания печени.

Биопсия печени является наиболее достоверным методом для выявления наличия НАСГ или фиброза у пациентов с НАЖБП, но общеизвестно, что данный метод ограниченно применяется в практическом здравоохранении в связи с высокой стоимостью, вариабельностью результатов в зависимости от локализации участка забора материала, инвазивностью и риском осложнений. Уровень печеночных аминотрансфераз и визуализирующие методы исследования (ультразвуковой метод, компьютерная томография и магнитно-резонансный метод) не являются надежными для исключения НАСГ и фиброза [3, 7].

В настоящее время повышен интерес к поиску неинвазивных методик исследования печени. Для оценки фиброза неинвазивным методом используются Шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score), расширенная панель фиброза печени (ELF) и транзитная эластография. NAFLD fibrosis score основана на 6 параметрах, которые включают в себя возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие диабета/предиабета, соотношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, уровень альбумина. Значение NAFLD fibrosis score $\leq 1,455$ позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени (стадии 3–4), показатель $>0,676$ свидетельствует в пользу стадии фиброза F3. Транзитная эластография впервые была разработана для оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С, у которых она показала хорошую корреляцию со стадией фиброза по шкале METAVIR. Данный метод исследования позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа [3].

Применение эластографии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4). К преимуществам метода относятся неинвазивность, воспроизводимость (в 100–200 раз большая, чем при биопсии), оцениваемый объем ткани печени, быстрота и удобство применения, немедленный ответ, оценка эффективности терапии, возможность обследования детей. С помощью этих тестов можно также определить субгруппы пациентов с высоким риском развития осложнений и смерти [8]. Интерпретация результатов эластографии затруднена в случаях избыточной массы тела (ИМТ > 35 кг/м²), выраженного стеатоза печени, значительной активности АЛТ и АСТ (выше верхней границы нормы в 3 и более раз). Метод транзитной эластографии является хорошим скрининговым методом для принятия решения о необходимости проведения биопсии печени. Проведение биопсии печени может потребоваться пациентам с упругостью печени $>7,9$ кПа с использованием М-датчика (7,2 кПа с XL-датчиком). Предполагалось, что цитокератин-18 может стать новым биомаркером наличия НАСГ у пациентов с НАЖБП. Необходимо проведение дальнейших исследований для получения достоверных результатов [3].

НАЖБП и кишечный микробиом

В кишечнике взрослого человека находится примерно 10^{13} – 10^{14} бактерий, а их геном более чем в 100 раз больше, чем человеческий. Для понимания роли кишечного микробиома в развитии хронических неинфекционных заболеваний V. Ridaura et al. (2013) провели ряд экспериментов на мышах (рис. 2) [9]. В частности, они брали экскременты 4 пар близнецов, дискордантных по ожирению, и помещали их в кишечник стерильных мышей. Животные, получавшие трансплантаты от близнецов с ожирением, сами в последующем приобретали избыточную массу тела, а мыши, которым пересаживался кал от близнецов с низкой массой тела, оставались худыми [10]. Последовавшие эксперименты на людях также продемонстрировали вовлеченность кишечной микробиоты в патогенетические механизмы развития ожирения и ИР [11–13].

Несмотря на широкое микробное разнообразие, наиболее распространены 4 типа кишечных бактерий: фирмикуты и бактероиды, которые составляют 90% микробиома, а также актинобактерии и протеобактерии [14]. При ожирении увеличивается относительная доля фирмикутов по отношению к бактероидам. Одним из возможных объяснений этого служит то, что фирмикуты, содержащие больше генов, ассоциированных с метаболизмом углеводов и липидов, обеспечивают более полный метаболизм данных энергетических ресурсов и гликолиз трудноперевариваемых полисахаридов, что обуславливает более эффективную абсорбцию калорий и последующий набор массы тела [15, 16]. В последующем эктопированные депозиты висцерального жира приводят к избыточной продукции адипокинов и СЖК, что вносит вклад в развитие ИР и поддержание общего воспалительного фона. Также микробиом инициирует воспалительный процесс за пределами кишки через поступление эндотоксинов, липополисахаридов и короткоцепочечных жирных кислот в кровь, что активизирует ядерный фактор κ B (NF- κ B), который, в свою очередь, способствует повышению уровня многофункциональных провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β [12]. Необходимо также отметить, что кишечная микрофлора участвует в производстве ферментов, катализирующих трансформацию холина в его токсические провоспалительные метаболиты. С другой стороны, дефицит холина сам по себе способствует накоплению ТГ в печени и гепатостеатозу [17].



Рис. 2. Опыт V. Ridaura et al., свидетельствующий о роли кишечной микробиоты в развитии ожирения [9]

Одним из дополнительных механизмов, связывающих ИР с кишечным дисбиозом, является метаболизм желчных кислот. Тонкокишечный дисбиоз приводит к нарушению билиарного обмена ХС, а поврежденные желчные кислоты в тонкой кишке могут ослаблять кишечную микробиоту. FXR — один из главных регуляторов желчного метаболизма, вовлеченный во все фазы их биосинтетического пути. При дефиците FXR у мышей на 1% холестероловой диете увеличивалось содержание печеночного ХС и ТГ, отражая потенциальную роль FXR в превенции НАЖБП. Стимуляция FXR ингибирует NF-κB и уменьшает выраженность печеночного воспаления. В последнее время этому направлению уделяется особое внимание. Едва уловимые изменения в структуре желчных кислот могут привести к значительным изменениям их сигнальных характеристик. Для наглядного примера достаточно указать, что этиловая группа хенодезоксихолевой кислоты в 6-м положении углерода влияет на возможность связи этой молекулы с FXR [3, 18].

КОНЦЕПЦИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО

НАЖБП традиционно рассматривается как печеночная манифестация МС, в основе которого лежат ИР и андройдное ожирение. Хорошо известно, что МС ассоциирован с высоким риском ССЗ, однако в последние годы появились резонансные данные о том, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением I степени живут дольше, чем лица с нормальным весом, имея при этом лучший сердечно-сосудистый прогноз. Этот феномен известен как «парадокс ожирения», признан мировым медицинским сообществом и вошел в ряд клинических рекомендаций для кардиологов, терапевтов и эндокринологов [19, 20].

В связи с этим интересна концепция локальных жировых депо, которые, в отличие от общего ожирения, возможно, обусловленного избытком подкожного жира, ассоциированы с эктопией висцеральной жировой ткани, локализованной в эпикарде, паранефруме, печени и периваскулярно. Такие жировые депо представлены белой жировой тканью и выделяют ряд проатерогенных и провоспалительных хемокинов и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, трансформирующий фактор роста, моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1, регулятор активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток, индуцируемый интерфероном белок, ингибитор активатора плазминогена I типа), что вызывает воспаление сосудистой стенки, эндотелиальную дисфункцию, формирование и прогрессирование атеросклеротических бляшек [21]. Есть мнение, что наличие локального жирового депо в печени как эктопического компартмента белого жира может быть более значимым предиктором ССЗ и нарушений углеводного обмена, чем абдоминальное ожирение *per se*, традиционно считающееся классическим фактором риска сахарного диабета 2 типа (СД2) и ишемической болезни сердца (ИБС) [22]. Эту позицию разделяет и Т.И. Романцова с соавт., много лет глубоко изучающая проблемы ожирения, которая подчеркивает сопряженность наличия жировых отложений в печени с гиперинсулинемией, ИР, оксидативным стрессом, увеличенным уровнем ТГ, сниженными уровнями ХС ЛПВП и адипонектина [23, 24].

ДИССОЦИАЦИЯ ИР И ПЕЧЕНОЧНОГО СТЕАТОЗА

Взаимосвязь между ИР и НАЖБП позволяет предположить, что НАЖБП является маркером и активатором ИР/гиперинсулинемии. Однако стоит вспомнить, что иногда можно увидеть диссоциацию между печеночным стеатозом

и ИР, причины которой на сегодняшний день не до конца понятны. Например, пациенты с липодистрофией, ассоциированной с высокоинтенсивной антиретровирусной терапией, часто имеют выраженную ИР при отсутствии ожирения и НАЖБП [25]. И, напротив, у мышей чрезмерная экспрессия диацилглицеролацетилтрансферазы в печени, блокада секреции липидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и фармакологическая блокада бета-оксидации могут вызывать печеночный стеатоз в отсутствие печеночной и мышечной ИР, в то время как ингибирование синтеза ТГ у мышей с ожирением уменьшает печеночный стеатоз, но не улучшает ИР. Также стоит упомянуть, что печеночный стеатоз, вызванный генетическим дефектом синтеза аполипопротеина В и сниженной секрецией ЛПОНП при семейной гипобеталипопротеинемии, не сопровождается ИР [3].

НАЖБП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Доказана взаимосвязь НАЖБП и высокого риска ССЗ, поэтому осуществлялись попытки включения НАЖБП в калькуляторы кардиоваскулярного риска. Свообразный кардиологический плейотропизм НАЖБП в рамках кардиометаболического континуума продемонстрирован в научных работах, определивших, что у пациентов с НАЖБП, наряду с большей распространенностью традиционных факторов риска развития кардиоваскулярной патологии (ожирение, СД, МС и др.), встречаются «новые» (или «замещающие») маркеры высокого риска, такие как увеличение толщины перикардиального жира, эндотелиальная дисфункция, скорость пульсовой волны, утолщение комплекса интима — медиа, высокая концентрация С-реактивного белка, высокий индекс коронарного кальциноза, а также позиции, объединенные Фремингемской шкалой (пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, курение). По современным представлениям, данные факторы риска ассоциированы с развитием ССЗ не меньше, а в некоторых случаях — даже больше, чем «традиционные» [26–31].

Патогенетические связи НАЖБП и ССЗ можно проследить с детского возраста. S. Madan et al. (2015) провели метаанализ 5 клинических исследований на педиатрической популяции, проводившихся с 2008 г., включавший 1121 участника в возрасте от 10 до 13,3 года. Было установлено, что у детей с НАЖБП частота субклинического атеросклероза сонных артерий достигала 62,5% по сравнению с 12,4% в группе контроля [32].

Новые наблюдательные исследования у взрослых демонстрируют, что пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск нарушений сердечного ритма и проводимости, включая фибрилляцию предсердий, удлинение интервала QT и желудочковые аритмии [30], что может быть ассоциировано с параллелизмом развития фибротических изменений, представляющих аритмогенный субстрат, не только в печени, но и в миокарде. Показано, что избыточная продукция атерогенных липидов и провоспалительных медиаторов коррелирует с ультраструктурными и клеточными изменениями в миокарде, такими как выраженные нарушения диастолической функции, изменения потенциала действия и порога возбудимости кардиомиоцита [33, 34].

Ряд публикаций свидетельствует о наличии гендерных особенностей ассоциаций НАЖБП с факторами риска ССЗ, в частности, более благоприятного липидного спектра у женщин: у мужчин с НАЖБП выше уровень ТГ, отношение ТГ/ХС ЛПВП [35]. Однако клиническая значимость вы-

явленных различий дискуссионна, поскольку повышение уровня ТГ на 1,0 ммоль/л в большей степени влияет на относительный риск развития ИБС у женщин — повышение на 69% в сравнении с 30-процентной эскалацией риска у мужчин [36]. Накопленные на сегодняшний день данные доказательной медицины не вызывают сомнений в вопросах безопасности применения статинов у пациентов с НАЖБП, в т. ч. при повышении уровня печеночных трансаминаз до трех верхних границ нормы. В то же время некоторые исследователи получили результаты, свидетельствующие об их меньшей эффективности при наличии НАЖБП, поскольку экспрессия рецепторов ЛПНП у таких пациентов является менее выраженной [37].

НАЖБП и сахарный диабет 2 типа

НАЖБП в 2–3 раза чаще встречается у пациентов с СД2 [38], а СД2 в 5–9 раз чаще встречается у пациентов с НАЖБП [39]. Наличие стеатогепатоза ассоциировано с худшими исходами в отношении сердечно-сосудистых, почечных и офтальмологических осложнений СД2, худшим гликемическим контролем, более выраженной гиперинсулинемией, дислипидемией, ИР жировой и печеночной ткани [40–42]. Наряду с этим в настоящее время появились убедительные доказательства того, что НАЖБП — не просто сопутствующее заболевание и «печеночная манифестация» МС у пациента с ожирением, а истинный предиктор и решающий фактор развития СД2. В 2016 г. опубликован систематический обзор, посвященный взаимосвязи НАЖБП и риска развития СД2. По данным включенных в этот обзор исследований, наличие НАЖБП связано с повышенным риском развития СД2, причем он варьирует в зависимости от тяжести НАЖБП. Дальнейшие исследования в этой области необходимы ввиду того, что почти все работы были проведены на различных азиатских популяциях [3].

Предполагаемые механизмы, связывающие развитие НАЖБП и СД2, были описаны выше и включают атерогенную дислипидемию, печеночную и системную ИР, дисгликемию, увеличенную секрецию провоспалительных биомаркеров и гемостатико-фибринолитических факторов. В дополнение нужно упомянуть увеличенную продукцию глюкозы печенью и дисбаланс гепатокинов, в частности селенопротеина Р, фетуина А, фактора роста фибробластов 21, ретинол-связывающего протеина 4, ангиопоэтинподобного протеина [43]. Таким образом, печень

наряду с эндотелием и жировой тканью можно рассматривать как эндокринный орган, вырабатывающий разнообразные гормоны, а нарушения в системе их продукции реализуются в манифестацию СД2.

НАЖБП у лиц с дефицитом массы тела

Не все пациенты с ожирением имеют НАЖБП, и, с другой стороны, возможно развитие НАЖБП у лиц с нормальной массой или с ее дефицитом, что вызывает ряд вопросов, ответы на которые пока четко не сформулированы. Интересно, что НАЖБП у лиц с дефицитом массы тела наиболее часто встречается среди лиц азиатской расы, даже с поправкой на более строгие значения ИМТ. По данным D. Kim et al. (2017), у азиатов встречаемость НАСГ и фиброза не отличается у лиц с ожирением и без такового [44]. В то же время у лиц с дефицитом массы тела НАЖБП имеет более мягкую гистологическую картину фибротических изменений [45]. В этом году были опубликованы результаты шведского исследования Н. Hagström et al. (2018), изучавших долгосрочный риск развития тяжелых печеночных осложнений у пациентов с НАЖБП, верифицированной путем биопсии, со средним периодом наблюдения 19,3 года. Около 19% пациентов составляли лица с ИМТ < 25 кг/м². Исследователи обнаружили, что лица с дефицитом массы тела и НАЖБП обычно старше по возрасту и имеют более благоприятный базовый печеночный прогностический профиль (меньший уровень трансаминаз, меньшую выраженность фиброза, более низкую встречаемость НАСГ) по сравнению с таковыми у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Наряду с этим выявлен парадоксально худший прогноз в плане развития тяжелого НАСГ у пациентов с дефицитом массы тела и НАЖБП в долгосрочной перспективе (рис. 3) [46]. В то же время проведенный в 2017 г. крупный метаанализ 15 исследований показал, что НАЖБП у лиц с дефицитом массы тела несет те же метаболические и кардиоваскулярные риски, в конечном итоге приводящие к развитию СД2 и ИБС, что и НАЖБП при наличии ожирения [47].

НАЖБП у пациентов без ожирения и с его наличием может иметь ряд схожих патофизиологических механизмов, однако детальный патоморфоз заболевания не совсем понятен. Возможно, лидирующую роль играют генетические факторы, приверженность диете с повышенным содержанием простых сахаров и ХС, высокий процент висцерального жира (так называемое саркопени-

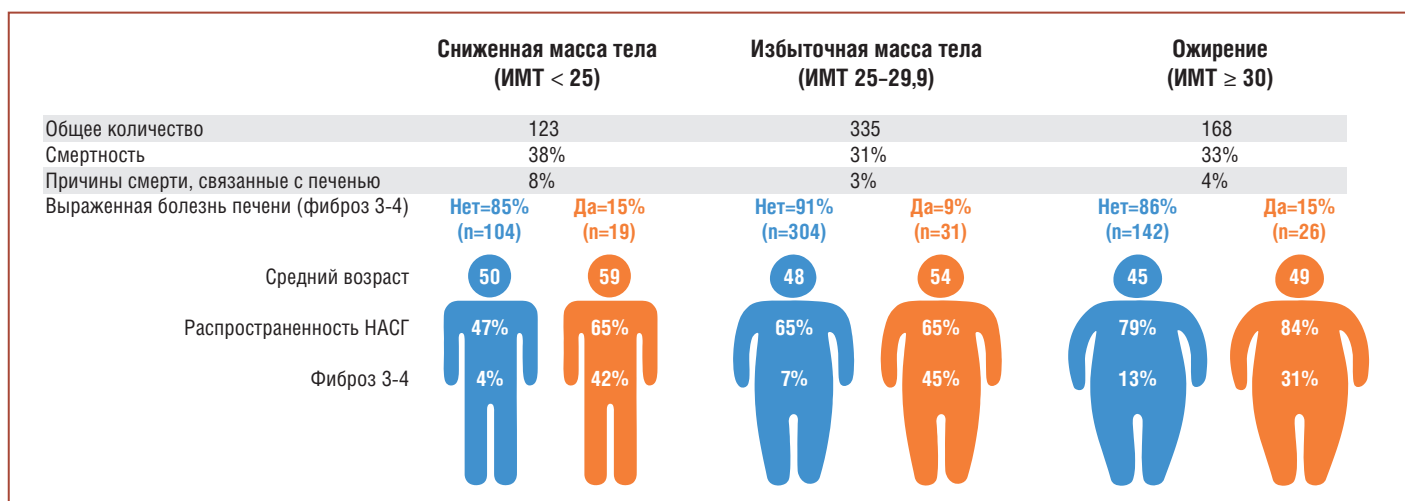


Рис. 3. Риск развития тяжелых печеночных осложнений у пациентов с НАЖБП с учетом индекса массы тела (ИМТ, кг/м²)

ческое ожирение), а также дислипидемия [48–50]. A. Feldman et al. (2017) в недавнем наблюдательном исследовании на лицах европеоидной расы обнаружили, что у пациентов с дефицитом массы тела и НАЖБП чаще отмечаются нарушение толерантности к глюкозе и дисбаланс адипоцитоклинов, в частности, более низкие концентрации адипонектина [51]. Возможно, печеночный стеатоз является маркером метаболического нездоровья, вне зависимости от ИМТ. В пользу этой теории свидетельствует ретроспективное когортное исследование, включившее 14 тыс. японцев, с периодом наблюдения 8 лет. Исходно исследуемые были разделены на 3 группы: метаболически здоровые без ожирения, метаболически здоровые с избыточной массой тела, метаболически здоровые с ожирением; жировая дегенерация печени диагностировалась методом УЗИ. В результате наблюдения было установлено, что НАЖБП является независимым от веса пациента фактором риска развития метаболически нездорового фенотипа, определяемого как наличие двух и более критериев: нарушение толерантности к глюкозе, АГ, гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС ЛПВП [52].

Методы коррекции НАЖБП

До настоящего времени не существует фармакологических интервенций, имеющих прочную доказательную платформу. Пациентам необходимо рекомендовать физическую активность и снижение массы тела, что сложно достигнуть и еще сложнее поддерживать в долгосрочной перспективе. *Метформин* в совокупности с незначительной редукцией веса приводит к деликатному улучшению гистологической картины стеатоза, не влияя на процессы фиброза. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации, метформин исключен из схемы лечения НАЖБП (применяется только при НАСГ у детей) [53].

Тиазолидиндионы показывают положительные результаты в отношении фиброза, но терапия ими сопряжена с набором массы тела и риском переломов [54]. *Витамин Е* является одним из возможных агентов, который снижает оксидативный стресс, обладает умеренной эффективностью в отношении печеночных ферментов и гистологической структуры, но в высоких дозах (≥ 800 мг/сут) обладает проканцерогенным эффектом, в частности, в отношении предстательной железы [55]. Применение *пиоглитазона* и *витамина Е* в дозе 400 мг/сут возможно у пациентов без сопутствующего СД2 при доказанном морфологически НАСГ [53]. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO предлагают медикаментозное лечение тех лиц, у которых верифицировано наличие НАСГ, особенно при выраженном фиброзе (стадия F2 и выше) (умеренное качество доказательств, сильная рекомендация). В этой ситуации рассматриваются пиоглитазон и витамин Е в дозе 800 мг/сут (умеренное качество доказательств, слабая рекомендация). Оптимальная длительность терапии при этом не определена, но лечение следует прекратить, если после 6 мес. приема препаратов уровень АЛТ не снижается у тех пациентов, у которых исходно была повышена ее концентрация (слабое качество доказательств, слабая рекомендация) [56].

Действие *агонистов глюкагоноподобного пептида-1* на течение НАЖБП изучается. В мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано, что подкожные инъекции 1,8 мг лираглутида приводили к разрешению явлений НАСГ

у 39% пациентов по сравнению с 9% в группе плацебо ($p < 0,05$) [57]. Гайдлайны Американской ассоциации по изучению печени (AASLD) 2018 г. ссылаются и на другие РКИ, демонстрирующие положительный эффект лираглутида на течение НАСГ, но все еще считают преждевременным рассматривать этот класс препаратов как специфические агенты для лечения НАЖБП или НАСГ [58].

Есть данные, что применение *урсодезоксихолевой кислоты* в дозе 30 мг/кг массы тела приводит к достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз, однако убедительных данных о ее положительном влиянии на некровоспалительные изменения и фиброз печени, а также на долгосрочный прогноз пациентов с НАЖБП не получено [59]. Видимо, поэтому EASL не рекомендует УДХК для лечения НАЖБП [60]. В 5 РКИ были продемонстрированы положительные результаты долгосрочного применения *эссенциальных фосфолипидов* в дозе 1800 мг/сут до 12 нед. Данные гепатопротекторы рекомендованы российскими руководствами [61, 62] и утверждены Научным обществом гастроэнтерологов России и Российским научно-медицинским обществом терапевтов в 2015 г.

Перспективные агенты для лечения НАЖБП активно изучаются, многие из них находятся в поздних фазах РКИ:

- агонисты фарнезоидных X-рецепторов — обетихолевая кислота;
- конъюгаты жирных и желчных кислот — арамхол;
- агонисты PPAR α/δ — элафибранор;
- антагонисты рецепторов хемокинов типа 2 и 5 — ценикривирок;
- антифибротики — моноклональные антитела к лизилоксидазе (GS 6624) — симтузумаб [63, 64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП — системное заболевание с мультифакторальным патогенезом, которое приобрело в настоящее время характер пандемии. Связь между ИР, центральным ожирением и НАЖБП несомненна, хотя она и не является облигатной, в то же время окончательно не известно, является НАЖБП причиной или следствием метаболической дисфункции. К новым патогенетическим осям формирования печеночного стеатоза и стеатогепатита относят кишечный дисбиоз и дисбаланс гормонов печени — гепатокинов. Помимо классического фенотипа НАЖБП у пациентов с ожирением существует фенотип НАЖБП у лиц с дефицитом массы тела, сопряженный как минимум с аналогичным неблагоприятным прогнозом развития ССЗ и СД2, что требует пристального внимания клиницистов. Лучшее понимание механизмов, вовлеченных в патогенез НАЖБП, будет способствовать поиску новых биомаркеров заболевания, неинвазивных диагностических подходов и мишеней для терапевтической коррекции.

Литература

1. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review // World J Hepatol. 2017. Vol. 9 (16). P. 715–732.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2016. Т. 25. № 6. С. 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2016. T. 25. № 6. S. 31–41 (in Russian)].

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