

Фосфолипиды при неалкогольной жировой болезни печени

В.В. Скворцов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

М.В. Луньков², <https://orcid.org/0000-0001-8815-2794>, lunkovmax93@mail.ru

Р.Ш. Тинаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-1296-9073>, tinaeva2001@yandex.ru

Е.М. Скворцова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8309-7244>, kat.sqo@gmail.com

¹ Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это патология, которая обычно имеет метаболическую причину и не вызвана чрезмерным употреблением алкоголя. НАЖБП является наиболее частым хроническим заболеванием печени во всем мире и сопровождается высокими финансовыми затратами для пациента и системы здравоохранения. НАЖБП обычно считается «доброкачественным заболеванием» с низким уровнем прогрессирования до фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Тем не менее из-за большого числа заболевших распространенность цирроза печени постепенно увеличивалась, и НАЖБП фактически стала третьей причиной трансплантации печени в мире. Более того, даже если частота ГЦК у пациентов с НАЖБП ниже, чем у пациентов с циррозом в исходе вирусного гепатита С или В, абсолютное число ГЦК, связанной с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), выше из-за более высокого числа пациентов с НАЖБП. Вполне вероятно, что значимость этого заболевания будет продолжаться расти в будущем, когда новые методы лечения и программы профилактики гепатита С и В уменьшат размер вирусных инфекций печени. Многие аспекты НАЖБП еще предстоит исследовать. Необходимо изучить механизмы, лежащие в основе возникновения и развития заболевания, особенности клиники и диагностики, а также тактики ведения и лечения пациентов. Больным важно иметь полное представление о НАЖБП, чтобы они могли принимать активное участие в лечении заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, фосфолипиды, стеатоз, фиброз

Для цитирования: Скворцов В.В., Луньков М.В., Тинаева Р.Ш., Скворцова Е.М. Фосфолипиды при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2022;16(6):92–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-92-99>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Phospholipids in non-alcoholic fatty liver disease

Vsevolod V. Skvortsov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

Maxim V. Lunkov², <https://orcid.org/0000-0001-8815-2794>, lunkovmax93@mail.ru

Riana Sh. Tinaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-1296-9073>, tinaeva2001@yandex.ru

Ekaterina M. Skvortsova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8309-7244>, kat.sqo@gmail.com

¹ Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

² Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease, or NAFLD – is a pathology that usually has a metabolic cause and is not caused by excessive alcohol consumption. NAFLD is the most frequent chronic liver disease worldwide and is accompanied by a high financial burden for the patient and the healthcare system. NAFLD is generally considered a “benign disease” with low progression to fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). Nevertheless, due to the large number of affected patients, the prevalence of cirrhosis of the liver has gradually increased, and in fact it represents the third cause of liver transplantation in the world. Moreover, even if the frequency of HCC in patients with NAFLD is lower than in patients with HCV/HBV cirrhosis, the absolute number of HCC associated with NASH is higher due to the higher number of patients with NAFLD. It is likely that the importance of this disease will continue to grow in the future, when new treatments and prevention programs for hepatitis C and B reduce the size of viral liver infections. Many aspects of the disease have yet to be solved. It is very important to understand the mechanisms underlying the occurrence and development of NAFLD, the features of the clinic and diagnosis, as well as the tactics of management and treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. It is important for patients to get a complete understanding of NAFLD so that they can play an active role in the treatment of their disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, phospholipids, steatosis, fibrosis, treatment, clinical case

For citation: Skvortsov V.V., Lunkov M.V., Tinaeva R.Sh., Skvortsova E.M. Phospholipids in non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-92-99>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является основной причиной заболеваний печени во всем мире и определяется как накопление жира в печени у лиц, не употребляющих чрезмерное количество алкоголя. НАЖБП может прогрессировать до неалкогольного стеатогепатита, цирроза или непосредственно до гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

В настоящее время распространенность НАЖБП во всем мире постоянно растет параллельно с глобальной пандемией ожирения и оценивается примерно в 25% среди населения в целом, причем самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке и США, а самые низкие – в Африке. Быстрое и массовое увеличение распространенности НАЖБП также наблюдается в Китае в результате роста ожирения из-за урбанизации и изменения образа жизни. Было обнаружено, что заболеваемость НАЖБП увеличилась в 7 раз даже у молодых людей [1]. Важно отметить, что в связи с ростом детского ожирения и большой уязвимостью детей к генетическим факторам и факторам окружающей среды НАЖБП в настоящее время поражает до 20% детей в целом [2, 3]. НАЖБП у пациентов без ожирения, т. н. тощая НАЖБП, также увеличивается, особенно у азиатских пациентов. Этот вид заболевания до конца не изучен, но возможные детерминанты могут включать генетический фон, различное распределение жира, высокое потребление фруктозы и измененную микробиоту кишечника. Как эпидемиологические, так и доклинические исследования показали, что НАЖБП чаще встречается у мужчин, чем у женщин до наступления менопаузы [4], однако частота заболеваемости НАЖБП увеличивается у женщин после менопаузы, что свидетельствует о защитной роли эстрогенов [5]. Недавно в печени человека были идентифицированы специфичные для пола признаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), что позволяет предположить, что НАСГ является заболеванием с половым диморфизмом [6].

В настоящее время НАЖБП является основной причиной хронических заболеваний печени во всем мире, однако сведения об этом заболевании остаются весьма ограниченными, к тому же осложнения цирроза не учитываются в публичных дискуссиях о национальной эпидемии ожирения. Существует острая необходимость в более глубоком изучении патогенеза НАЖБП и поиске эффективных терапевтических средств, которые могут ее облегчить.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология НАЖБП сложна и включает этнические, генетические, метаболические и экологические факторы:

1. Этническая принадлежность. Сообщается, что этнические различия связаны с риском НАЖБП. Например, латиноамериканцы имеют более высокую распространенность и тяжесть заболевания [7]. Этнические различия еще недостаточно изучены, но генетические факторы и факторы окружающей среды, вероятно, влияют на состояния, связанные с НАЖБП (например, резистентность к инсулину).

2. Генетические факторы. Наиболее подтвержденные гены участвуют в метаболизме липидов в печени и включают *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7* и *GCKR*. Наиболее распространен и подробно описан полиморфизм *PNPLA3*. Вариант I198M (rs738409, замена изолейцина на метионин в положении 148) *PNPLA3* тесно связан с развитием и прогрессированием НАЖБП. Он имеет пониженную гидролазную активность, что приводит к накоплению ТГ и ретиниловых эфиров в липидных каплях. На молекулярном уровне *PNPLA3* (I148M) накапливается на липидных каплях из-за дефектного убиквитилирования, что приводит к снижению деградации протеазами. *PNPLA3* (I148M) присутствует в больших количествах у латиноамериканцев и может представлять собой основную детерминанту этнических различий в накоплении жира в печени [8]. В недавнем обзоре представлена новая прогностическая модель, которая описывает обогащенные генетические пути при НАЖБП, определяемые как НАЖБП-реактом [9].

3. Метаболические факторы. Метаболический синдром определяется как наличие трех из пяти следующих состояний: высокий уровень ТГ в сыворотке крови, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, повышенное системное артериальное давление, гипергликемия и центральное ожирение. Метаболический синдром признан значимым фактором риска развития и прогрессирования НАЖБП.

4. Экологические факторы. Факторы окружающей среды, особенно факторы питания, также способствуют развитию и прогрессированию НАЖБП [10]. Некоторые питательные вещества влияют на метаболические пути, ведущие к накоплению липидов, что характеризует стадию инициации НАЖБП, в то время как другие модулируют ключевые особенности патогенеза НАСГ, такие как окислительный стресс и воспаление.

5. Микробиота кишечника. В последние годы микробиота кишечника и производные микробиоты соединения стали важными участниками патогенеза НАЖБП [11, 12]. Тяжесть НАЖБП связана с дисбактериозом кишечника, обогащением *Bacteroides* у пациентов с НАСГ по сравнению со здоровыми людьми [13]. Предполагаемые механизмы, с помощью которых микробиота кишечника влияет на НАЖБП и ее прогрессирование, включают повышенную проницаемость кишечника [14], что приводит к высвобождению бактериальных эндотоксинов (липополисахарида (ЛПС) и факторов микробиоты (короткоцепочечные жирные кислоты), которые могут вызывать воспалительные реакции и влиять на метаболизм в печени посредством модуляции экспрессии метаболических генов [15].

Накопление жира в печени при НАЖБП в большинстве случаев связано с сочетанием потребления большого количества калорий, чем необходимо организму, и малоподвижного (неактивного) образа жизни. Поэтому чаще всего, но не всегда, заболевание связано с избыточным весом/ожирением. [16]. Другая группа людей, подверженных риску, – это больные сахарным диабетом, чаще всего диабетом 2 типа (СД 2), или лица с более ранними стадиями измененного обмена глюкозы в организ-

ме. Аномальные уровни липидов в крови или высокое кровяное давление (артериальная гипертензия) также связаны с повышенным риском развития НАЖБП [17].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез НАЖБП и ее осложнений сложен и до конца не изучен. Несколько факторов, действующих совместно или синергически, способствуют развитию НАЖБП и ее прогрессированию в НАСГ, что приводит к гипотезе множественных параллельных попаданий прогрессирования НАЖБП.

Патологическое прогрессирование НАЖБП, предположительно, основывается на «гипотезе двух ударов». «Первый удар» – накопление триглицеридов в печени или стеатоз – повышает восприимчивость печени к повреждениям, предопределенным «вторыми ударами», такими как окислительный стресс, воспалительные цитокины/адипокины и митохондриальная дисфункция, которые, в свою очередь, приводят к стеатогепатиту и/или фиброзу.

Стеатоз возникает в результате взаимодействия между особенностями питания, кишечной микрофлорой, генетическими факторами и липогенезом *de novo* через активацию липогенных факторов транскрипции, таких как стерол-регуляторный связывающий белок-1с (SREBP-1с), углевод-чувствительный элемент-связывающий белок (chREBP) и гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR-γ). В первую очередь, жирная кислота (ЖК) хранится в жировой ткани в виде триацилглицерола (ТАГ). Тем не менее у пациентов с ожирением жирные кислоты, по-видимому, неправильно направляются из своего первичного хранилища в эктопические участки (скелетные и печеночные ткани) для переэтерификации в диацилглицерину (ДАГ), возможно, в результате повышенного липолиза адипоцитов. Поглощению жирных кислот этими органами, вероятно, способствуют белки транспорта жирных кислот (FATP) и транслоказа жирных кислот (FAT/CD36), которые повышены у лиц с ожирением и пациентов с НАЖБП.

Стеатоз приводит к усилению передачи сигналов транскрипционного фактора NF-κβ (ядерного фактора каппа-β) посредством восходящей активации IKKβ (ингибитора ядерного фактора каппа-β [NF-κβ]). Активация NF-κβ индуцирует выработку провоспалительных медиаторов, таких как TNF-α (фактор некроза опухоли-альфа), IL-6 (интерлейкин-6) и IL-1β (интерлейкин-1β). Эти цитокины способствуют рекрутированию и активации клеток Купфера (резидентных макрофагов печени) для опосредования воспаления в НАСГ. Кроме того, сообщалось, что TNF-α и IL-6 играют значимую роль в печеночной резистентности к инсулину посредством усиления регуляции SOCS3 (супрессор передачи сигналов цитокинов 3).

Избыток жира в печени вызывает липотоксичность и приводит к недостаточности органелл, главным образом, к дисфункции митохондрий и стрессу эндоплазматического ретикула. Дисфункциональный митохондрий обладает повышенной способностью окислять ЖК, что приводит к выработке активных форм кислорода (АФК) и вызывает окислительный стресс из-за дисбаланса между выработ-

кой АФК и защитными окислителями. Вследствие этого с целью отразить неадекватную пролиферацию гепатоцитов был добавлен дополнительный компонент – «третий удар». Окислительный стресс у пациентов с НАЖБП рассматривается как тот самый «третий удар», который в конечном итоге приводит к смерти гепатоцитов.

Инсулин обладает мощным действием по подавлению липолиза жировой ткани. Однако в ситуации с НАЖБП это подавление нарушается, что приводит к повышенному оттоку СЖК из жировой ткани [18]. Гиперинсулинемия, связанная с инсулинорезистентностью (ИР), приводит к усилению транскрипционного фактора стерол-регуляторного элемента, связывающего белок-1с (SREBP-1с), который является ключевым регулятором транскрипции генов, участвующих в DNL, и ингибированию β-окисления СЖК, что дополнительно способствует накоплению липидов в печени. Многие из аномалий, о которых сообщают при НАЖБП, нарушают сигнальный каскад инсулина и способствуют развитию ИР.

Таким образом, патогенез НАЖБП представляет собой порочный круг стеатоза, липотоксичности и воспаления, что приводит к сложным изменениям гистопатологических и биохимических параметров печени [19].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клинко-морфологические формы НАЖБП:

- неалкогольный стеатоз печени – наличие стеатоза при отсутствии воспалительной инфильтрации, баллонной дегенерации гепатоцитов и фиброза;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – наличие стеатоза в сочетании с воспалительной инфильтрацией, баллонной дегенерации гепатоцитов с фиброзом печени или без него;
- цирроз печени в исходе НАСГ;
- ГЦК.

Морфологически различают три степени стеатоза:

- 1-я степень – жировая инфильтрация <33% гепатоцитов в поле зрения;
- 2-я степень – жировая инфильтрация 33–66% гепатоцитов в поле зрения;
- 3-я степень – жировая инфильтрация >66% гепатоцитов в поле зрения.

Эпидемиологически различают первичную (метаболическую) и вторичную НАЖБП [20]. К первичной форме относят состояния, развивающиеся при различных метаболических нарушениях (ожирение, инсулиннезависимый сахарный диабет). К вторичной форме относят состояния, которые формируются алиментарными нарушениями (голодание, переедание), лекарственными воздействиями, гепатотропными ядами и болезнями печени.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Как правило, пациенты с НАЖБП не имеют заметных симптомов, и болезнь выявляется только во время анализов крови, визуализации брюшной полости или биопсии

печени, не связанных с заболеванием [21, 22]. Может наблюдаться легкое желтое обесцвечивание кожи, хотя это случается редко. В некоторых случаях НАЖБП может вызывать симптомы, связанные с дисфункцией печени: усталость, сонливость в дневное время, недомогание и дискомфорт в правом верхнем квадранте живота. Усталость, по-видимому, представляет серьезную проблему при НАЖБП, а тяжесть утомления не связана с тяжестью НАЖБП или какими-либо другими параметрами повреждения печени. Утомляемость у этих пациентов показывает сильную связь с симптомом дневной сонливости и вегетативной дисфункцией. Дневная сонливость часто может быть связана с обструктивным апноэ во сне у пациентов с НАЖБП.

Недавние исследования подтвердили наличие дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с ранними стадиями НАЖБП, что проявляется таким симптомам, как постуральное головокружение и обмороки, а также связано с рядом клинических последствий при печеночных и непеченочных заболеваниях (когнитивная дисфункция, падения и сопутствующие травмы). Пациенты с НАЖБП часто имеют проблемы с памятью и концентрацией внимания.

Исследования функции печени можно разделить на инвазивные и неинвазивные. К инвазивным процедурам относится биопсия печени, а к неинвазивным – рентгенологические исследования и различные биохимические тесты.

Подозрение на НАЖБП вызвано аномалиями биохимических анализов печени, которые обычно проводятся по причинам, не связанным с заболеванием. Около 50% пациентов с простым стеатозом имеют более высокие уровни биохимических тестов печени, которые встречаются у 80% пациентов с прогрессирующей НАЖБП [23]. Кроме того, уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови обычно повышен в 1,5–4 раза и редко превышает верхний предел нормы в 10 раз. Однако уровни гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы могут быть повышены, но сывороточное протромбиновое время, уровни билирубина и сывороточного альбумина остаются нормальными, за исключением пациентов с НАЖБП-ассоциированным циррозом печени. Более того, примерно у четверти пациентов с НАЖБП могут быть обнаружены антинуклеарные антитела (АНА) в низких титрах (менее 1:320). Уровень ферритина в сыворотке может быть выше у 20–50% пациентов с НАЖБП и может считаться маркером прогрессирующего заболевания. Гипергликемия и дислипидемия могут быть обнаружены у 30–50% пациентов с НАЖБП. Лабораторные и клинические данные не коррелируют с гистологической тяжестью НАЖБП.

Рентгенологические признаки НАЖБП обусловлены повышенным содержанием жира в паренхиме печени. Пространственный паттерн может быть диффузным, однородным или гетерогенным с очаговым отложением жира в нормальной в остальном печени или участками очагового сбережения жира в печени с диффузным ожирением. Гомогенная форма является наиболее распространенной, гетерогенные и очаговые формы могут имитировать нару-

шения перфузии, диффузно-инфильтративное заболевание, узловые поражения или образования. В связи с этим важно не только распознать ожирение печени при визуализации, но и отличить его от других патологических процессов.

Наиболее важными методами, используемыми для оценки стеатоза печени, являются ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и МР-спектроскопия. Однако обычная рентгенография не играет существенной роли в оценке НАЖБП.

КТ широко используется для оценки НАЖБП у взрослых. Использование ионизирующего излучения не позволяет использовать его в качестве инструмента исследования у детей, хотя жировая дистрофия печени может наблюдаться у детей при сканировании, проведенном в клинических целях. Отложение жира в печени характеризуется уменьшением затухания печеночной паренхимы. На КТ без усиления нормальная паренхима печени имеет несколько большее затухание, чем селезенка или кровь. Однако при нарастании стеатоза печени снижается затухание печени, и печень может стать менее плотной, чем внутривенные сосуды, что имитирует внешний вид при сканировании с контрастным усилением. Сообщаемая чувствительность и специфичность неконтрастной КТ для выявления умеренного/тяжелого стеатоза (>30% по гистологии) колеблется от 73 до 100% и от 95 до 100% соответственно.

МРТ более чувствительна для оценки стеатоза печени, чем КТ. В последнее время МР-визуализация обеспечивает высоковалидированное и воспроизводимое измерение содержания триглицеридов в печени. МРТ обычно считается наиболее точным, но относительно дорогостоящим методом для качественной и количественной оценки жировой болезни печени. Тем не менее протонная МР-спектроскопия развивается для обнаружения не только полного спектра стеатоза, но и др. признаков, таких как степень фиброза.

Трансабдоминальное УЗИ является наиболее распространенным методом визуализации для диагностики стеатоза печени из-за его широкой доступности, неинвазивности и низкой стоимости. При УЗИ диффузная жировая дистрофия печени характеризуется гиперэхогенностью паренхимы печени по отношению к прилежащей правой почке или селезенке (т. н. светлая печень) [24]. Очаговое отложение жира проявляется как гиперэхогенная область в нормальной печени, в то время как очаговое сбережение жира представлено гипоэхогенной областью в пределах диффузно гиперэхогенной паренхимы печени. Другие часто описываемые ультразвуковые признаки жировой дистрофии печени включают снижение визуализации сосудистых краев, затухание ультразвукового луча, потерю четкости диафрагмы и гепатомегалию.

Биопсия печени является единственным общепринятым тестом (золотым стандартом) для окончательной диагностики и дифференциации НАЖБП от др. форм заболевания печени и может использоваться для оценки тяжести воспаления и возникающего в результате фиброза [25].

Однако поскольку у большинства людей, страдающих НАЖБП, заболевание, вероятно, протекает бессимптомно, биопсия печени представляет слишком высокий риск для рутинной диагностики, поэтому предпочтение отдается другим методам: УЗИ или МРТ. Основные гистологические признаки НАЖБП аналогичны алкогольным заболеваниям печени и включают стеатогепатит (жировая дистрофия печени в сочетании с паренхиматозным воспалением с очаговым некрозом или без него), стеатоз (жировая дистрофия печени) и различные степени фиброза, включая цирроз. Стеатоз, преимущественно макровезикулярный, обычно диффузно распределяется по дольке печени, хотя иногда сообщается о выраженном микровезикулярном стеатозе и стеатозе зоны 3 (перивенулярный стеатоз). Также могут наблюдаться умеренные нейтрофильные, лимфоцитарные или смешанные воспалительные инфильтраты, часто встречаются гликогенизированные ядра. НАСГ, являющийся запущенной формой НАЖБП, гистологически неотличим от алкогольного гепатита.

При диагностированной НАЖБП рекомендуется пользоваться кодом K76.0. При доказанном НАСГ или циррозе рекомендуется устанавливать код K74.6.

ЛЕЧЕНИЕ

Модификация образа жизни и бариатрическая хирургия. Снижение массы тела представляет собой основную эффективную стратегию лечения НАЖБП. Потеря веса может быть достигнута с помощью различных вмешательств, включая изменение образа жизни, фармакотерапию и хирургические процедуры [26]. В отсутствие одобренной лекарственной терапии НАЖБП/НАСГ лечением первой линии остается снижение веса за счет изменения образа жизни (физическая нагрузка, диета). Бариатрическая хирургия, которая может быть выполнена с использованием минимально инвазивных методов, также представляет собой эффективный вариант.

Аэробные упражнения относятся к физическим упражнениям, обычно выполняемым с интенсивностью от легкой до умеренной в течение относительно длительного периода, во время которых учащенное дыхание доставляет в организм кислород для поддержания аэробного метаболизма. 8 нед. аэробных упражнений в различных формах уменьшают печеночный жир независимо от дозы и интенсивности упражнений. Содержание жира в печени также снижается у преддиабетических пациентов с НАЖБП, которые занимаются скандинавской ходьбой в течение 8 мес. [27]. Эти результаты подтверждаются недавним метаанализом, который показал, что только физические упражнения оказывают благотворное влияние на содержание жира в печени даже при отсутствии значительной потери веса.

Диетические модификации остаются наиболее эффективным физиологическим вмешательством для похудения. В настоящее время для лечения НАЖБП рекомендуется средиземноморская диета [28]. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия показала, что средиземноморская диета уменьшает стеатоз печени у пациентов

с ожирением с НАЖБП без изменения массы тела. Соблюдение средиземноморской диеты снижает тяжесть заболевания печени у пациентов с НАЖБП и связано с более низкой резистентностью к инсулину.

Фармакотерапия. Большинство современных фармакологических вмешательств направлено на снижение факторов метаболического риска, таких как ожирение, резистентность к инсулину, дислипидемия и артериальная гипертензия.

Все антигипергликемические средства оказывают благотворное влияние, по крайней мере, на ферменты печени в сыворотке крови [29]. Среди этих антидиабетических средств пиоглитазон рекомендуется пациентам с НАЖБП и СД 2. Тем не менее эффективность пиоглитазона при фиброзе еще предстоит выяснить из-за противоречивых результатов. В некоторых исследованиях сообщается об уменьшении фиброза, тогда как в других данных об изменении фиброза нет. Витамин Е, обладающий антиоксидантной активностью, является еще одной современной стратегией лечения НАСГ у пациентов без СД 2. Таким образом, указанные два классических метода лечения оказывают благотворное влияние на стеатоз и воспаление. Витамин Е не улучшает фиброз печени, который является самым сильным показателем смертности у пациентов с НАЖБП, а влияние пиоглитазона на фиброз варьируется от исследования к исследованию. Кроме того, побочные эффекты и неопределенные долгосрочные преимущества, связанные как с пиоглитазоном, так и с витамином Е, ограничивают их клиническое применение при НАЖБП.

Орлистат представляет собой ингибитор кишечной липазы, показанный для лечения ожирения. Статины являются ингибиторами фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, которые используются для лечения дислипидемии из-за их гиполипидемического действия. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) повышают уровень инкретинных гормонов и одобрены для лечения пациентов с диабетом. Все эти препараты эффективны в уменьшении стеатоза печени, но об изменениях воспаления или фиброза печени не сообщалось [30]. Поскольку НАЖБП характеризуется нарушением гомеостаза липидов и глюкозы, препараты, направленные на липогенез *de novo* и метаболизм глюкозы (ингибиторы стеарил-КоА-десатуразы 1 (SCD1) и ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), натрий-глюкозный котранспортер-2 (SGLT2), ингибиторы и аналоги фактора роста фибробластов), в настоящее время проходят клинические испытания.

Перспективные методы лечения (проходят испытания фазы) включают обетихоловую кислоту (агонист рецептора X), хемокиновый лиганд рецепторов 2 и 5 ([CCR 2/5] антагонист), PPAR α/δ -агонист и селонсертиб (ингибитор апоптоз-регулирующей киназы [ASK]).

Исследования показывают, что эссенциальные фосфолипиды обладают хорошо зарекомендовавшим себя способом действия, терапевтической эффективностью и отсутствием токсичности, что обеспечивает клинически значимое соотношение эффективности и безопасности. Они влияют на мембранозависимые клеточные функции

и проявляют противовоспалительные, антиоксидантные, антифиброгенные, антиапоптотические, мембранопротекторные и липидрегулирующие эффекты. Благодаря своему положительному влиянию на состав и функции мембран фосфолипиды ускоряют улучшение или нормализацию субъективных симптомов, клинических и биохимических результатов. Обычная дозировка для взрослых и детей старше 12 лет (весом не менее 43 кг) составляет 600 мг 3 раза в сутки.

На данный момент на российском рынке есть доступный к приобретению и хорошо зарекомендовавший себя препарат Эсслиал Форте. Это препарат, содержащий полиненасыщенные фосфолипиды из соевого лецитина, основной механизм биологической активности которых заключается в восстановлении клеточных мембран печени. Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эсслиал Форте, соответствуют по своей химической структуре эндогенным фосфолипидам, но превосходят эндогенные фосфолипиды по активности за счет более высокого содержания в них ПНЖК (эссенциальных). Встраивание этих высокоэнергетических молекул в поврежденные участки клеточных мембран гепатоцитов восстанавливает целостность печеночных клеток, способствует их регенерации. Цис-двойные связи ПНЖК предотвращают параллельное расположение углеводородных цепей в фосфолипидах клеточных оболочек, фосфолипидная структура клеточных оболочек гепатоцитов «разрыхляется», что обуславливает повышение их текучести и эластичности, улучшает обмен веществ. Образующиеся функциональные блоки повышают активность фиксированных на мембранах ферментов и способствуют нормальному физиологическому пути протекания важнейших метаболических процессов. Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эсслиал Форте, регулируют метаболизм липопротеинов, перенося нейтральные жиры и холестерин к местам окисления. При экскреции фосфолипидов в желчь происходит снижение литогенного индекса и стабилизация желчи. Биодоступность препарата достигает 90%. Применение препарата Эсслиал Форте при беременности не рекомендуется без наблюдения у врача. На сегодняшний день не выявлено каких-либо рисков при применении препарата в период грудного вскармливания, однако ввиду отсутствия соответствующих исследований применение Эсслиал Форте в период лактации не рекомендуется. Детям до 12 лет также противопоказано применение лекарственного средства из-за недостатка доказательной базы.

Основные преимущества препарата Эсслиал Форте:

- зачастую не вызывает побочных реакций и хорошо переносится пациентами;
- не требует холодильного хранения (условия хранения – 25 °С);
- в составе присутствует минимальное количество вспомогательных веществ.

Таким образом, Эсслиал Форте оказывает нормализующее действие на метаболизм липидов и белков, на детоксикационную функцию печени, на восстановление и сохранение клеточной структуры печени и фосфолипи-

дозависимых ферментных систем, что в результате препятствует формированию соединительной ткани в печени и способствует естественному восстановлению ее клеток.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 32 года, при обращении предъявлял следующие жалобы: беспокойство по поводу периодической тяжести в правом подреберье, горечь во рту утром или после еды, повышенная слабость и утомляемость. При профилактическом медицинском осмотре были выявлены изменения при проведении УЗИ ОБП в виде повышения эхогенности и обеднения сосудистого рисунка печени, билиарный сладж (в виде мелкодисперсной взвеси и хлопьев). В биохимических анализах крови уровень АЛТ превышал нормальные значения на 2 ЕД/л, остальные показатели функции печени не были изменены. При объективном осмотре было отмечено наличие избыточной массы тела (ИМТ = 31,2 кг/м², 1-я степень ожирения) и абдоминального ожирения (объем талии – 92 см). При пальпации отмечалась чувствительность в проекции желчного пузыря, нижний край печени не выступал из-под реберной дуги. Синдром малых печеночных признаков не был выявлен. Артериальное давление – 115/80 мм рт. ст.

Анамнез жизни: всегда имел лишний вес, в течение последних 8 лет прибавил 24 кг. Указаний на возможный токсический генез поражения печени (лекарственный, алкогольный) не было выявлено. В ходе дифференциальной диагностики были исключены аутоиммунные и вирусные поражения печени.

В результате дополнительных лабораторных и инструментальных исследований были выявлены признаки нарушения липидного обмена (повышение ЛПНП до 4,2 ммоль/л и снижение ЛПВП до 0,9 ммоль/л). По данным амбулаторной карты, в течение последних 1,5 лет отмечалась гипергликемия натощак (5,9–6,0 ммоль/л), но уровень гликированного гемоглобина оставался в пределах референсных значений. Расчетные показатели распространенности фиброза (NAFLD Fibrosis, BARD Score) и результаты эластометрии печени (степень фиброза F2) свидетельствовали о невысокой степени распространенности фиброзных изменений печеночной ткани.

На основании проведенной дифференциальной диагностики, наличия компонентов метаболического синдрома у пациента была диагностирована НАЖБП на стадии стеатоза. Пациенту была разъяснена суть заболевания и даны рекомендации по изменению образа жизни. Поскольку кроме стеатоза печени у больного имелись билиарный сладж и дислипидемия, то помимо немедикаментозных методов был назначен Эсслиал Форте в дозе 1800 мг в сутки. Пациент увеличил физическую нагрузку (ежедневная ходьба пешком не менее 30 мин в день и занятия аквааэробикой 2 раза в неделю), что в сочетании с рекомендованной медикаментозной терапией привело к положительным результатам. За год масса тела пациента снизилась на 20 кг, объем талии уменьшился на 28 см и составил 64 см. При проведении УЗИ ОБП в динамике через 6 и 12 мес. исчез билиарный сладж, эхогенность

печени стала нормальной, сосудистый рисунок прослеживался до периферии. Нормализовался липидный профиль: уровень ЛПНП составил 2,0 ммоль/л, ЛПВП – 1,0 ммоль/л.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует благоприятное течение НАЖБП на ранних стадиях, когда высокая мотивация пациента, сочетание немедикаментозных и лекарственных методов лечения позволили добиться хороших результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП представляет собой прогрессирующее заболевание, характеризующееся накоплением жира в гепатоцитах, начиная от стеатоза печени до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), с дополнительным воспалением с фиброзом или без него. Последний является самым сильным гистологическим предиктором смертности, связанной с заболеванием. Хотя стеатоз ранее считался доброкачественным заболеванием, у некоторых пациентов с НАФЛ прогрессирует НАСГ с фиброзом или без него, в то время как у других развивается фиброз без НАСГ.

Патогенез НАЖБП сложен, он зависит от взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды и включает несколько различных путей во многих органах, в т. ч. метаболические и воспалительные пути. Инсулинорезистентность и окислительный стресс играют решающую роль в патогенезе НАЖБП.

Клинические, биохимические и визуализирующие исследования важны для диагностической оценки пациентов с НАЖБП, но биопсия печени остается наиболее чув-

ствительным и специфичным средством получения важной диагностической и прогностической информации.

На текущий момент не существует эффективной медикаментозной терапии для всех пациентов с НАЖБП. Пациентам с СД и гиперлипидемией всегда рекомендуется соответствующий метаболический контроль, но он редко эффективен для разрешения заболевания печени. Снижение веса, если оно достигается и сохраняется, может улучшить течение болезни печени, хотя результаты снижения веса были противоречивыми. Также является перспективной фармакологическая терапия, направленная на основное заболевание печени.

В настоящее время несколько препаратов с различными механизмами действия и потенциальной пользой проходят клинические испытания. Эссенциальные фосфолипиды обладают хорошо зарекомендовавшим себя способом действия, терапевтической эффективностью и отсутствием токсичности, что обеспечивает клинически значимое соотношение эффективности и безопасности. Эсслиал Форте – препарат, содержащий полиненасыщенные фосфолипиды из соевого лецитина, который оказывает нормализующее действие на метаболизм липидов и белков, на дезинтоксикационную функцию печени, на восстановление и сохранение ее клеточной структуры и фосфолипидозависимых ферментных систем, что в результате препятствует формированию соединительной ткани в печени и способствует естественному восстановлению ее клеток.

Поступила / Received: 28.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised: 14.03.2022

Принята в печать / Accepted: 15.03.2022



Список литературы / References

- Allen A.M., Thorneau T.M., Larson J.J., Coward A., Somers V.K., Kamath P.S. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology*. 2018;67(5):1726–1736. <https://doi.org/10.1002/hep.29546>.
- Goldner D., Lavine J.E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Unique Considerations and Challenges. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1967–1983. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.048>.
- Temple J.L., Cordero P., Li J., Nguyen V., Oben J.A. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):947. <https://doi.org/10.3390/ijms17060947>.
- Lonardo A., Bellentani S., Argo C.K., Ballestri S., Byrne C.D., Caldwell S.H. et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):997–1006. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.08.004>.
- Lonardo A., Nascimbeni F., Ballestri S., Fairweather D., Win S., Than T.A. et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology*. 2019;70(4):1457–1469. <https://doi.org/10.1002/hep.30626>.
- Vandel J., Dubois-Chevalier J., Gheeraert C., Derudas B., Raverdy V., Thuillier D. et al. Hepatic molecular signatures highlight the sexual dimorphism of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Hepatology*. 2021;73(3):920–936. <https://doi.org/10.1002/hep.31312>.
- Rich N.E., Oji S., Mufti A.R., Browning J.D., Parikh N.D., Odewole M. et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):198–210.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.041>.
- Martinez L.A., Larrieta E., Kershenovich D., Torre A. The Expression of PNPLA₃ Polymorphism could be the Key for Severe Liver Disease in NAFLD in Hispanic Population. *Ann Hepatol*. 2017;16(6):909–915. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5282>.
- Sookoian S., Pirola C.J., Valenti L., Davidson N.O. Genetic pathways in non-alcoholic fatty liver disease: Insights from systems biology. *Hepatology*. 2020;72(1):330–346. <https://doi.org/10.1002/hep.31229>.
- Berná G., Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int*. 2020;40(Suppl 1):102–108. <https://doi.org/10.1111/liv.14360>.
- Leung C., Rivera L., Furness J.B., Angus P.W. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):412–425. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.85>.
- Schwenger K.J., Clermont-Dejean N., Allard J.P. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: The clinical evidence revised. *JHEP Reports*. 2019;1(3):214–226. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.04.004>.
- Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizzanne L., Araujo-Perez F. et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764–775. <https://doi.org/10.1002/hep.28356>.
- Luther J., Garber J.J., Khalili H., Dave M., Bale S.S., Jindal R. et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):222–232. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.001>.
- Kolodziejczyk A.A., Zheng D., Shibolet O., Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med*. 2019;11(2):e9302. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809302>.
- Mazzotti A., Caletti M.T., Sasdelli A.S., Brodosi L., Marchesini G. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease: lifestyle-gut-gene interaction. *Dig Dis (Basel, Switzerland)*. 2016;34 Suppl 1:3–10. <https://doi.org/10.1159/000447275>.
- Malhotra P., Gill R.K., Saksena S., Alrefai W.A. Disturbances in cholesterol homeostasis and non-alcoholic fatty liver diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:467. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00467>.
- Polyzos S.A., Kang E.S., Boutari C., Rhee E.-J., Mantzoros C.S. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2020;115:154203. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154203>.
- Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C. et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–315. <https://doi.org/10.7326/m15-1774>.
- AlKhater S.A. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *Obesity Reviews*. 2015;16(5):393–405. <https://doi.org/10.1111/obr.12271>.
- Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>.

22. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*. 2018;24(7):908–922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>.
23. Smart N.A., King N., McFarlane J.R., Graham P.L., Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(13):834–843. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096197>.
24. Gundermann K.-J., Gundermann S., Drozdik M., Prasad V.G.M. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:105–117. <https://doi.org/10.2147/ceg.s96362>.
25. Shiha G., Ibrahim A., Helmy A., Sarin S.K., Omata M., Kumar A. et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int*. 2017;11(1):1–30. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9760-3>.
26. Koutoukidis D.A., Astbury N.M., Tudor K.E., Morris E., Henry J.A., Noreik M. et al. Association of Weight Loss Interventions with Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(9):1262–1271. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2248>.
27. Cheng S., Ge J., Zhao C., Le S., Yang Y., Ke D. et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):15952. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16159-x>.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.002>.
29. Mantovani A., Byrne C.D., Scorletti E., Mantzoros C.S., Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):427–441. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.007>.
30. BasuRay S., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. The PNPLA₃ variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology*. 2017;66(4):1111–1124. <https://doi.org/10.1002/hep.29273>.

Информация об авторах:

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; vskvortsov1@ya.ru

Луньков Максим Владимирович, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; lunkovmax93@mail.ru

Тинаева Риана Шамильевна, студентка, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; tinaeva2001@yandex.ru

Скворцова Екатерина Михайловна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; kat.sqo@gmail.com

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Maxim V. Lunkov, Clinical Resident, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; lunkovmax93@mail.ru

Riana Sh. Tinaeva, Student, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; tinaeva2001@yandex.ru

Ekaterina M. Skvortsova, Assistant of the Department of Theoretical Biochemistry with the course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; kat.sqo@gmail.com