

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Проблема НАЖБП в последнее десятилетие привлекает интерес не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов и кардиологов. В настоящее время НАЖБП рассматривается в качестве печеночно-го компонента метаболического синдрома. Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированных с ней заболеваний позволяет адекватно оценить прогноз течения заболевания и назначить соответствующее лечение.

Ключевые слова:

неалкогольная жировая болезнь печени
сахарный диабет 2-го типа
фармакотерапия
метформин

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это жировая инфильтрация печени по данным визуальных тестов или гистологии при отсутствии злоупотребления алкоголем, использования стеатогенных медикаментов или врожденных нарушений. Проблема НАЖБП в последнее десятилетие привлекает интерес не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов и кардиологов.

По последним данным, распространенность НАЖБП в Западной Европе составляет 20–30%, в странах Азии – 15% [1]. НАЖБП в настоящее время рассматривается в качестве печеночного компонента метаболического синдрома (МС), поскольку практически у всех пациентов с метаболическим синдромом имеется жировая дистрофия гепатоцитов, а у половины обнаруживается стеатогепатит [2, 3]. Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени по сравнению с пациентами без диабета [4]. Распространенность НАЖБП среди пациентов СД 2-го типа составляет 60–80%, а частота развития НАСГ – 12–40% [5]. Сочетание СД 2-го типа и НАЖБП у пациента увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 53%, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы в 2–2,5 раза. Риск смерти от заболевания печени для пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП в 22 раза выше по сравнению с 2–3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета [6]. Необходимо отметить, что НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа связана с высоким риском ССЗ – основной причины смерти пациентов с СД 2-го типа [6]. Доказано, что среди пациентов с СД 2-го типа частота кардиоваскулярных, цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний, а также нефропатии и ретино-

патии значительно выше в случае сопутствующей НАЖБП [4].

Первые упоминания о болезни относятся к 1884 г., когда Frerichs впервые описал изменения печени у больных «сахарной болезнью». В 70-х гг. XX в. обсуждалась возможность трансформации жировой дистрофии печени в цирроз, а термин «неалкогольный стеатогепатит» был впервые использован в 1980 г. J. Ludwig и соавт. для описания гистологической картины печени, типичной для алкогольного гепатита, в группе женщин, страдавших ожирением, сахарным диабетом, но отрицавших употребление алкоголя.

Понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий: жировую дистрофию (стеатоз печени) и жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит – НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз).

По результатам эпидемиологических исследований установлено, что НАЖБП является значимой проблемой здравоохранения во всем мире, с предполагаемой распространенностью 20–40%, при этом вероятность развития НАЖБП существенно увеличивается с повышением индекса массы тела (ИМТ).

В 2007 г. в России было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG_L_01903, позволившее получить информацию об эпидемиологии заболевания в России [7]. Всего обследовано 30 417 человек в возрасте от 18 до 80 лет, средний возраст которых составил 47,8 года. НАЖБП диагностировалась с помощью критериев, примененных в итальянском исследовании Dionysos [8]. В результате исследования НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась в 15,0%, от 48 лет – у 37,4% пациентов. Было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше,

чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ.

Таким образом, НАЖБП служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и может выступать и в качестве единственного проявления нарушений липидного обмена, и как составляющая МС [9].

Выделяют случаи первичного и вторичного стеатоза печени и неалкогольный стеатогепатит.

Первичная НАЖБП ассоциирована с ожирением и с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Общность патогенеза, тесные ассоциации с другими проявлениями инсулинорезистентности (ИР) позволяют рассматривать НАЖБП как поражение печени при МС.

НАЖБП может развиваться при заболеваниях различной этиологии, не связанных с ожирением или ИР, объединяемых общим патоморфологическим феноменом: жировой инфильтрацией паренхимы печени с присоединением асептического воспаления и последующим фиброгенезом. В этих случаях НАЖБП принято называть вторичной.

Вторичная НАЖБП может индуцироваться внешними воздействиями и развиваться на фоне некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов (амиодарон, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, нестероидные противовоспалительные средства, метотрексат, тетрациклин) и биологически активных добавок, синдрома мальабсорбции.

В настоящее время принята теория двух ступеней (или двух ударов) патогенетического развития НАЖБП.

На первом этапе происходит накопление жира в гепатоцитах и звездчатых клетках в результате повышения поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени, повышения синтеза жирных кислот в митохондриях печени, снижения синтеза или секреции ЛПОНП и экспорта триглицеридов в составе ЛПОНП, что приводит к формированию стеатоза печени («первый удар»). На втором этапе, на фоне уже существующей жировой дистрофии, происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов и реактивные формы кислорода – оксидативный стресс («второй удар»), что приводит к повреждению клеток печени, формированию стеатогепатита, а в последующем и фиброза печени [7].

Главная клиническая особенность течения НАЖБП (стеатоза и НАСГ) – это малосимптомность. Астения является наиболее частым синдромом, выявляемым у пациентов со стеатозом и НАСГ. Выявление при осмотре пациента с НАСГ «бессимптомной» гепатомегалии может достигать, по данным литературы, 75% случаев. Другие симптомы, характерные для хронических заболеваний печени, у большинства пациентов чаще всего отсутствуют. Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет. Большинство пациентов, страдающих стеатозом печени и НАСГ, имеют ИМТ > 30 кг/м².

При первичной НАЖБП в клинической картине присутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена. Характерно наличие симптомокомплекса функциональных расстройств билиарного тракта (дисфункции желчного пузы-

ря и желчевыводящих путей) – до 30% больных предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи.

Повышение печеночных трансаминаз отмечается только у больных с НАСГ, не больше чем в 4 раза от верхней границы нормы. Характерно преобладание повышения уровня аланиновой трансаминазы (АЛТ) над уровнем аспарагиновой трансаминазы (АСТ).

Маркеры холестаза, такие как щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГПТ), повышены не более чем в 2 раза от верхней границы нормы у 30–60%. Повышение уровня билирубина наблюдается у небольшого числа больных, и никогда не бывает яркой выраженной желтухи. Но у пациентов часто определяются лабораторные признаки нарушения углеводного (повышение уровня глюкозы крови или нарушенная толерантность к глюкозе) и жирового (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обмена. Определяются повышенные показатели окислительного стресса (малоновый диальдегид, глутатион).

Для исключения аутоиммунных поражений печени (аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз) проводят исследования специфических антител, таких как антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, антимитохондриальные антитела.

Гематологические нарушения для НАСГ не характерны вплоть до развития гиперспленизма при циррозе печени.

Для уточнения диагноза используются инструментальные методы исследования (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), которые позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. Радионуклидное сканирование позволяет визуализировать очаговый стеатоз. С помощью методов визуализации не представляется возможным провести различия между стеатозом печени и НАСГ.

Проведение фиброгастроскопии позволяет диагностировать варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается пункционная биопсия печени, позволяющая объективно диагностировать НАЖБП, оценить степень активности НАСГ, стадию фиброза, прогнозировать течение заболевания, контролировать эффективность лечения. В соответствии с рекомендациями Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации изучения болезней печени и Американского колледжа гастроэнтерологов (2012) необходимо рассматривать вопрос о проведении пункционной биопсии у пациентов с НАЖБП и высоким риском стеатогепатита и фиброза. Биопсия печени должна проводиться при подозрении на НАЖБП у пациентов в случае, когда другие заболевания печени не могут быть исключены без биопсии печени. Наличие метаболического синдрома может свидетельствовать о высоком риске стеатогепатита и фиброза у пациента, поэтому метаболический синдром может быть критерием отбора пациентов для проведения пункционной биопсии [10]. В тех случаях, когда уровень печеночных аминотрансфераз в норме, биопсия печени не показана.

Необходимо отметить, что, по данным ряда клинических исследований [11], СД является фактором риска развития фиброза (табл.).

К неинвазивным методам оценки фиброза относится шкала фиброза NAFLD Fibrosis Score. Она основана на шести доступных переменных (возраст, индекс массы тела, гипергликемия, тромбоциты, альбумин, АСТ/АЛТ) и рассчитывается по опубликованной формуле:

$$1,675 + 0,037 \times \text{возраст (лет)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{ИФГ/сахарный диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ отношение} - 0,013 \times \text{тромбоциты} (\times 10^9 / \text{л}) - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}.$$

Интерпретация результатов шкалы фиброза: оценка < -1,455 – низкая вероятность выраженного цирроза (F0-F2); оценка -1,455–0,675 – промежуточное значение; оценка > 0,675 – высокая вероятность выраженного фиброза (F3-F4) [12].

ЛЕЧЕНИЕ

Следует отметить, что стандартизированные терапевтические подходы к ведению пациентов с НАЖБП не

Таблица. Факторы риска развития фиброза

Исследование	Популяция пациентов	Факторы риска
Angulo et al., 1999 [34]	144 пациента с НАСГ	Возраст ≥ 45 лет Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²) СД АСТ/АЛТ > 1
Marceau et al., 1999 [37]	551 пациент отделения бариатрической хирургии	Возраст СД Индекс ОТ/ОБ* ИМТ
Ratziu et al., 2000 [35]	93 пациента с избыточной массой тела и синдромом цитолиза	Возраст ≥ 50 лет ИМТ ≥ 28 кг/м ² ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л АЛТ ≥ 2 норм
Dixon et al., 2001 [36]	105 пациентов отделения бариатрической хирургии	Гипертензия АЛТ > 40 ЕД/л ИР $> 5,0$
Angulo et al., 2007 [38]	733 пациента с НАЖБП	Возраст ИМТ НТГ/СД АСТ/АЛТ Тромбоциты Альбумин
Harrison et al., 2008 [39]	827 пациентов с НАЖБП	ИМТ ≥ 28 кг/м ² АСТ/АЛТ $> 0,8$ СД
Miyaaaki et al., 2008 [40]	182 пациента с НАЖБП	Женский пол Возраст ≥ 60 лет СД Гипертензия

определены. Поскольку НАЖБП часто сочетается с ожирением, СД 2-го типа, гиперлипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний [13]. Подходы к лечению НАЖБП включают в себя: снижение массы тела, компенсацию СД 2-го типа, контроль гиперлипидемии, воздействие на патогенетические механизмы развития болезни, уменьшение оксидативного стресса и эндотоксин-опосредованного освобождения цитокинов.

Методы коррекции массы направлены на модификацию образа жизни, которые включают рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки, не менее 3–4 раз в неделю по 30–40 мин.

Пациентам рекомендуется диетическое питание (ограничение жиров до 25–30% от общей энергетической ценности пищи), модифицированное с учетом энерготрат организма, пола, возраста пациента, выраженности метаболических нарушений, уровня физической активности, что является фактором, способствующим оптимальному снижению веса и уменьшению выраженности ИР – основного фактора патогенеза НАЖБП.

Фармакотерапия НАЖБП направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений.

По данным ряда исследований [14], для лечения НАЖБП используются следующие потенциальные препараты:

- Витамин Е.
- Пиоглитазон.
- Метформин.
- Бетаин.
- Пентоксифиллин.
- S-аденозилметионин.
- Силимарин.
- Урсодезоксихолевая кислота (УДХК).
- Липоевая кислота.
- Омега-3-жирные кислоты.
- Блокаторы рецепторов к АПФ.
- Гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб).

Известно, что ведущую роль в патогенезе НАЖБП играет ИР, что послужило предпосылкой к изучению эффективности применения инсулиновых сенситайзеров при НАЖБП. Эффекты бигуанидов обусловлены уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого через активизацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что приводит к снижению синтеза триглицеридов из жирных кислот и митохондриального окисления, накоплению жира в печени. Метформин обладает анорексигенным эффектом, механизм которого до конца не изучен. Предполагают, что этот эффект связан с влиянием препарата на метаболизм глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), регулирующего пищевое поведение [15]. У больных с ожирением метформин после нагрузки глюкозой вызывал существенное увеличение концентрации ГПП-1 на 30-й и 60-й мин теста при неизменном базальном уровне пептида. В смешанной плазме и в растворе буфера, содержащем дипептидил-пептидазу-4, метформин ингибировал деградацию ГПП-1. Согласно

результатам экспериментальных исследований на животных моделях, анорексигенный эффект метформина, по-видимому, также связан с центральным действием препарата на уровне гипоталамических нейронов [16]. Модулируя экспрессию анорексигенного нейропептида-гамма, метформин способствует снижению массы тела.

В последнее время особое внимание уделяется возможности применения метформина при НАЖБП, развитие которой также связано с ИР. В исследовании S.Q. Chen было выявлено уменьшение гепатомегалии, стеатоза и нормализация печеночных ферментов на фоне приема метформина [17]. Уменьшение ИР на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАСГ.

Исследования с метформином свидетельствуют о том, что его назначение приводит к снижению выраженности стеатоза, некровоспалительной активности. В исследовании Bugianesi и соавт. (2005) сравнивали эффективность метформина 2 г/сут, витамина Е 800 МЕ/сут и диеты. Во всех 3 группах было отмечено снижение активности АЛТ, однако в группе метформина оно было более выраженным, а лечение метформином сопровождалось уменьшением стеатоза ($p = 0,004$), воспаления ($p = 0,012$) и фиброза ($p = 0,012$).

Метформин – препарат выбора в лечении СД 2-го типа. В 2007 г. метформин был одобрен International Diabetes Federation (IDF) в качестве единственного препарата, применение которого возможно с целью профилактики СД 2-го типа у лиц с избыточной или нормальной массой тела, имеющих признаки ИР.

Метформин принимают внутрь во время или сразу после еды. Дозу следует увеличивать постепенно. Начинают с суточной дозы 500–1 000 или 850 мг. Затем в течение двух недель ее увеличивают с интервалами в несколько дней до 1 700–2 500 мг/сут.

Относительно применения тиазолидинионов в лечении НАЖБП, согласно рекомендациям американского консенсуса по лечению НАЖБП (2012 г.), пиоглитазон рекомендован для применения у больных НАСГ и может быть

использован для лечения НАСГ, подтвержденного биопсией. Нет данных по эффективности и безопасности у пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП [10].

Учитывая, что большинство пациентов, страдающих НАЖБП, имеют ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, рекомендовано назначение медикаментозных методов коррекции массы тела. Фармакологические препараты для лечения ожирения могут назначаться при ИМТ ≥ 30 или при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний у пациентов с ИМТ 27–29,9 кг/м^2 .

В настоящее время для длительной фармакотерапии ожирения (год и более) разрешен только ингибитор кишечной липазы. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продолжительностью от 1 года до 4 лет показал, что терапия орлистатом за вычетом эффекта плацебо позволяет добиться дополнительного уменьшения массы тела менее чем на 5 кг [18, 19].

Рекомендовано также применение эссенциальных фосфолипидов, которые показали свою эффективность в терапии НАЖБП в отношении снижения уровня лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП). Важно, что эссенциальные фосфолипиды могут корректировать и повышенный уровень липидов, снижать уровень холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

В качестве антиоксидантов также применяют α -липоевую кислоту, витамин Е, цинктерал, селенит. Альфа-липоевая кислота является метаболическим стимулятором, способствует утилизации углеводов, оказывает противовоспалительное, антифибротическое, антиоксидантное действие.

В условиях сочетания атерогенной дислипидемии НАЖБП гипоплипидемическая терапия требует дифференцированного подхода.

Таким образом, понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированных с ней заболеваний позволяет врачу адекватно оценить ее прогноз, выбрать необходимую тактику ведения пациента. Следует отметить, что лечебные мероприятия при НАЖБП следует проводить как можно раньше, на стадии стеатоза.



ЛИТЕРАТУРА

- Bellentani S, Scaglioli F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*, 2010. 28: 155–161.
- Драпкина О.М. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. *Справочник поликлинического врача*, 2009. 10: 64–67.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. 20 с.
- Sinha A, Ragan M, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequence associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010. 33: 695–700.
- Lazo M, Solga S, Horska A et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010. 33: 2156–2163.
- Musso G, Gambino et al R. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes. Rev.*, 2010. 11: 430–445.
- Драпкина О.М., Гацалаева Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вестни*, 2010. 2: 72–78.
- Bellentani S, Pozzato G. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in general population: report from the Dyonsos study. *Gut*, 1999. 44, 3: 874–80.
- Chen SH, He F, Zhou HL, Wu HR, Xia C, Li YM. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Journal of Digestive Diseases*, 2011. 12: 125–130.
- AGA. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 2012. 142: 1592–1609.
- Grandison GA, Angulo P. Can NASH be diagnosed, graded, and staged noninvasively? *Clin Liver Dis*, 2012. 16(3): 567–85.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007. 45(4): 846–854.
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009. 182 с.
- Rafiq N, Younossi ZM. Clin Liver Dis. *Hepatology*, 2009. 49, 1. 13(2): 249–66.
- Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 2001. 24(3): 489–494.
- Chau-Van C, Gamba M, Salvi R et al. Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology*, 2007. 148 (2): 507–511.
- Chen SQ, Liu Q, Sun H, Tang L, Deng JC. Effects of metformin on fatty liver in insulin-resistant rats. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2005. 13 (12): 915–918.
- Avenell A, Broom J, Brown T et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess*, 2004. 8: III–IV, 1–182.
- Rucker D, Padwal R, Li S et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight updated meta-analysis. *British Medical Journal*, 2007. 335: 1194–1199.