

О.М. СМЕРНОВА, д.м.н., профессор,
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Представлен литературный обзор по проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), включающий данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических особенностях, диагностике и лечении при сахарном диабете. Приведены данные о влиянии сахароснижающей терапии на прогрессирование или обратное развитие НАЖБП.

Ключевые слова: сахарный диабет, неалкогольная болезнь печени, гепатопротекторы, сахароснижающие препараты

Впервые Ludwig с соавт. в 1980 г. опубликовали данные исследования биоптатов печени с типичной морфологической картиной алкогольного гепатита у больных без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах и сформулировали понятие «неалкогольный стеатогепатит» [1].

В течение последнего десятилетия жировая болезнь печени (НАЖБП) стала одной из наиболее обсуждаемых тем гастроэнтерологической и терапевтической практики. Этот термин обозначает феномен, при котором в печени происходит накопление жира, преимущественно триглицеридов и ЛПОНП, в меньшей степени холестерина и ЛПНП. Жировая болезнь печени не имеет шифра в МКБ-10 и, по сути, является клинико-морфологическим понятием, объединяющим целый ряд социально значимых заболеваний, при которых жировая инфильтрация является ранним и чувствительным маркером глубоких нарушений метаболизма [2].

■ НАЖБП – самая частая причина нарушения печеночных проб; у взрослых лиц в США данное заболевание является причиной 70% бессимптомного повышения уровня трансаминаз

Наиболее частыми причинами являются злоупотребление алкоголем, сахарный диабет и морбидное ожирение с нарушением толерантности к глюкозе [2]. Бессимптомное течение заболевания, трудности его диагностики, отсутствие единой концепции лечения НАЖБП – актуальные проблемы, требующие более углубленного изучения и заслуживающие пристального внимания широкого круга специалистов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени – распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жировых капель, не связанное с употреблением алкоголя.

НАЖБП включает спектр состояний, начиная от простого стеатоза через воспалительный стеатогепатит (НАСГ) с повышенным фиброзом, затем к развитию цирроза и печеночной недостаточности в финале [1].

Безопасным количеством алкоголя в сутки считается:

- 30 г алкоголя для мужчин и 20 г для женщин
- 350 мл пива
- 120 мл вина
- 45 мл крепких напитков

Современное понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий в себя три ее основные формы: жировой гепатоз (ЖГ), неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) и цирроз (как исход прогрессирующего НАСГ). Редко исходом НАСГ может являться гепатоцеллюлярная карцинома. Морфологическим критерием жирового гепатоза является содержание триглицеридов в печени свыше 5–10% сухой массы. Содержание ТГ при НАЖБП может достигать 40% от массы печени (при норме около 5%).

НАЖБП зачастую является компонентом других заболеваний, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, и вносит свой вклад в распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

НАЖБП – самая частая причина нарушения печеночных проб; у взрослых лиц в США данное заболевание является причиной 70% бессимптомного повышения уровня трансаминаз. В популяционном исследовании, в котором использовалась высокочувствительная методика – МР-спектроскопия, с включением 2 287 пациентов (США) было показано, что распространенность НАЖБП составляет 32%.

Менее чувствительные методы, такие как ультразвуковое обследование, в популяционных исследованиях в Японии, Китае и Италии выявили показатель распространенности на уровне от 13 до 25%. НАЖБП не ограничивается только взрослыми; 10% детей и подростков в США также страдают НАЖБП.

Распространенность ожирения среди пациентов с НАЖБП находится в диапазоне 61–100%, а дислипидемии – 27–67%. Среди тяжело больных пациентов с ожирением, которым планируется проведение бариатрических вмешательств, НАЖБП выявляется в 90% случаев. Истинная распространенность НАЖБП неизвестна, однако, по оценкам последних

исследований, распространенность НАЖБП и НАСГ среди общего числа населения может достигать 20–24 и 3% соответственно. Проведенные исследования показали, что при заболеваниях, сочетающихся с инсулинорезистентностью, характерные изменения со стороны печени выявляются в 74% случаев.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – заболевание, для которого характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите, – жировая дистрофия (ЖД) с воспалительной реакцией и фиброзом; однако больные с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызвать повреждение печени. До сих пор не выяснены точные механизмы фиброгенеза печени. Фиброз выявляется у 20–37% пациентов с НАЖБП. У 20% из них в течение 20 лет формируется цирроз с развитием печеночно-клеточной недостаточности. Популяционные исследования позволяют предположить, что 60–80% криптогенных циррозов печени являются исходами НАСГ. Установлено, что сочетание сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и неалкогольного стеатогепатита в 2–2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, у больных с НАЖБП в сочетании с СД и без диабета установлена более высокая распространенность ССЗ, чем у пациентов без НАЖБП вне зависимости от тучности и традиционных факторов риска ССЗ.

Вторичное поражение печени возможно под воздействием многих причин: приема ряда лекарственных препаратов, нутрициологических факторов, хирургических вмешательств, метаболических или генетических, токсических и др.

ПАТОГЕНЕЗ

В норме печень только перерабатывает поступающие с пищей ингредиенты и осуществляет их разрушение, синтез новых соединений и выделение (рис. 1).

У здоровых в печени не должно задерживаться более 5% триглицеридов. Однако при патологии происходит отложение избыточного количества липидов в печени.

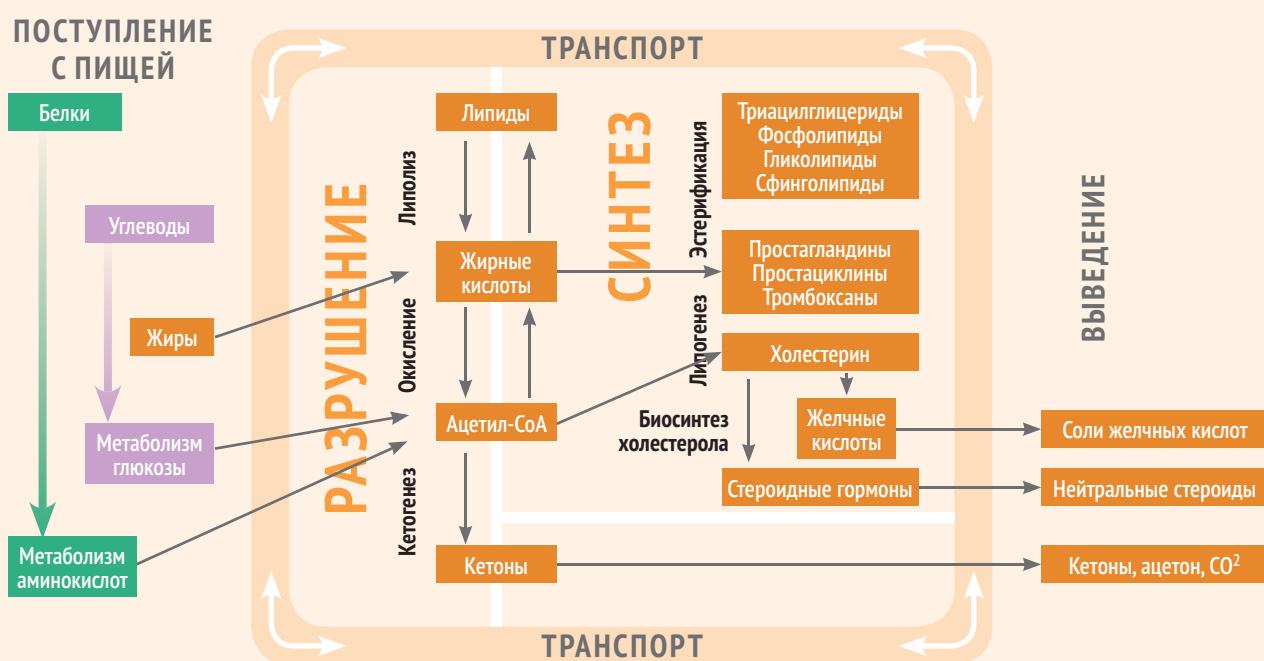
Существует несколько моделей патогенеза НАЖБП. Наиболее распространенная модель патогенеза – это теория «двух ударов»:

- первым ударом служит печеночная аккумуляция триглицеридов,
- вторым – ответ гепатоцита гибелью и формированием рубца.

Альтернативной гипотезой является гипотеза «множественных параллельных ударов» с участием воспаления [3]. Согласно ей в развитии НАЖБП последовательно принимают участие многие факторы:

- инсулинорезистентность (дисбаланс движения липидов между печенью и жировой тканью),
- липотоксичность (результат повреждения и гибели гепатоцита под действием СЖК и их метаболитов),
- стресс эндоплазматического ретикулума (дефицит «упаковывающих» белков в ЭПР приводит к гепатоцеллюлярному воспалению и активации продукции свободных радикалов кислорода),
- взаимосвязи адипоцитов и гепатоцитов,
- адипоцитокينات (TNF, IL-6, Leptin, Adiponectin – белки воспаления, генерируемые висцеральным жиром),
- генетика (испанцы, жители азиатских стран, более предрасположены к НАЖБП, чем кавказоиды и афроамериканцы) [4].

Рисунок 1. Обмен липидов в норме



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина обычно скудная. Жалобы на дискомфорт в области эпигастрия. Выявляется бессимптомное повышение уровней аминотрансфераз. Необъяснимое существование постоянной гепатомегалии. Обращает на себя внимание наличие ожирения, acanthosis nigricans (обязательный признак инсулинорезистентности).

У небольшого количества могут быть признаки цирроза печени в виде спленомегалии, варикозного расширения вен и т. п.

Для постановки диагноза НАЖБП необходимо исключение всех других причин, приводящих к гепатомегалии (алкоголь, лекарства, недостаток белкового питания, ядовитые грибы, органические растворители и др.).

Главными в постановке диагноза НАЖБП являются лабораторные данные (показатели цитолиза) и инструментальные методы исследования.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Показатели синдромов цитолиза:

- Повышение активности АЛТ- и АСТ-аминотрансфераз не более чем в 4–5 раз, индекс АСТ/АЛТ не более 1, чаще повышена активность АЛТ; более высокие уровни могут наблюдаться при некростроительных формах.

- Показатели холестаза.

- Повышение активности щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы обычно не более чем до 2 норм.

- Повышение прямого билирубина.

- Показатели обмена железа.

- Повышение ферритина у 20–50% больных.

- Повышение трансферрина в 5–10% случаев.

Другие изменения:

- Гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия.

- Гипергликемия (НТГ или СД 2-го типа).

- Гипоальбуминемия, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени у пациентов с далеко зашедшей стадией НАЖБП.

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ

- Ультразвуковая диагностика

- Компьютерная томография

- Магниторезонансная томография

- Магниторезонансная спектроскопия

- Биопсия печени

Золотым стандартом диагностики и определения стадии развития НАЖБП по-прежнему является пункционная биопсия печени.

Показаниями для выполнения биопсии печени являются: возраст старше 45 лет и хронический цитолиз неустановленной этиологии; сочетание хронического цитолиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями МС, независимо от возраста [4].

Биопсия печени не показана в тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме [5].

Лица с НАЖБП имеют более высокий риск смерти по сравнению с общей популяцией (относительный риск выше на 34%). Прогноз у лиц с НАЖБП зависит от подтипа болезни. Отмечают более низкую смертность при установленном при биопсии стеатозе без воспаления и фиброза. НАСГ, в противоположность этому, более часто прогрессирует с исходом в цирроз или гепатоцеллюлярную карциному, печеночную недостаточность, требующую трансплантации печени. Лица с НАСГ имеют повышенный риск заболеваний сердца и сердечной смертности [6].

■ Неалкогольный стеатогепатит – заболевание, для которого характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите, – жировая дистрофия (ЖД) с воспалительной реакцией и фиброзом

ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП

Многочисленные данные о влиянии снижения массы тела на состояние печени весьма противоречивы. Показано, что быстрая потеря массы тела закономерно приводит к нарастанию активности воспаления и прогрессии фиброза. В то же время ее снижение на 11–20 кг/год положительно влияет на выраженность стеатоза и воспаления, степень фиброза печени. Безопасной считается потеря веса до 1 600 г в неделю для взрослых и до 500 г в неделю для детей, достигаемое при суточном калораже 25 кал/кг и активных физических упражнениях. Необходимыми условиями для устранения главного патогенетического фактора НАЖБП – инсулинорезистентности также являются действия, направленные на снижение веса: изменение образа жизни, гипокалорийное питание, расширение двигательной активности. Для лиц с избыточной массой тела и ожирением реально достижимая цель – снижение массы тела примерно на 7–10% за 6–12 мес.

Физическая нагрузка играет определенную роль в лечении и метаболического синдрома (МетС), и НАЖБП. Тренировки на кардиореспираторную выносливость модулируют взаимоотношения между МетС и фатальными состояниями, обеспечивая мощный защитный эффект против общей смертности и смертности вследствие сердечно-сосудистых осложнений, а также накопления жиров в печени и степени его выраженности [7, 8].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Бариатрическая хирургия как метод снижения веса у пациентов с НАЖБП показала снижение смертности в долго-

срочной перспективе, в частности у пациентов с СД 2-го типа. Снижение веса после бариатрических операций также связывается с улучшением проявлений гепатостеатоза и воспаления; однако не было показано, что при этом достигается улучшение показателей фиброза. Опубликован метаанализ 15 рандомизированных исследований, включавших 766 пар биопсий печени у больных с НАЖБП, опубликованных до 2008 г. Улучшение гистологической картины отмечено по стеатозу – у 92%, по стеатогепатиту – у 81%, фиброзу – у 65,5%. Полное разрешение НАСГ было достигнуто у 69,5% пациентов. Однако при наблюдении через 1 год и 5 лет после бариатрической операции было доказано на биопсии улучшение картины стеатоза, но не было достоверного улучшения показателей воспаления или фиброза [9].

■ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Особый интерес представляют данные о влиянии на развитие НАЖБП пероральных сахароснижающих препаратов-сенситайзеров, снижающих инсулинорезистентность.

Тиазолидиндионы (пиоглитазон и розиглитазон) – это агонисты γ -рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, которые обеспечивают перераспределение жира из мышц и печени в периферическую жировую ткань и, таким образом, снижают проявления инсулинорезистентности, однако стимулируют набор веса. В пяти относительно небольших рандомизированных контролируемых исследованиях длительностью от 6 до 24 мес. была показана эффективность тиазолидиндионов у пациентов с НАСГ. Эта группа препаратов имеет сегодня ограниченное применение в силу ряда причин: высокий риск развития сердечной недостаточности, выраженные отеки и риск переломов.

Эффекты бигуанидов [10] обусловлены уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого через активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что приводит к снижению синтеза ТГ из жирных кислот и митохондриального β -окисления. Кроме того, бигуаниды подавляют экспрессию ФНО- α в печени и индуцированных этим цитокином механизмов, приводящих к стеатозу, а также экспрессию SREBP-1 в гепатоцитах. Основным механизмом действия метформина на повышение фибринолиза является снижение уровня PAI-1, что имеет место у больных СД 2 вне зависимости от его дозы. Помимо снижения PAI-1, метформин уменьшает также и пролиферацию гладкомышечных

клеток в сосудистой стенке *in vitro* и скорость атерогенеза у животных [10]. Потенциальные эффекты метформина представлены в *таблице 1*.

■ Золотым стандартом диагностики и определения стадии развития НАЖБП по-прежнему является пункционная биопсия печени

Проведены исследования, сравнивающие эффективность применения метформина и диетотерапии. В исследование было включено 20 пациентов (без СД и ожирения). Проводилась оценка функции печени и уровня инсулина и инсулинорезистентности (в эугликемии и гиперинсулинемии при проведении клэмп-теста). Биопсия печени была проведена 14 больным, которые получали метформин (500 мг \times 2 раза в день), и шести пациентам, находившимся на диетотерапии в течение четырех месяцев. Оценка гистологического улучшения не проводилась. Единственное существенное различие между двумя группами было в уровне АЛТ. Группы пациентов не отличались значимо по показателям снижения веса. Хотя проводимое активное лечение вызвало повышение уровня молочной кислоты (до 30% активно леченых пациентов), но только у одного пациента показатель лактата выходил за рамки нормального диапазона более 2 ммоль/л (2,2 ммоль/л). Угупи с соавт. проводили исследования, включавшие 36 пациентов с НАСГ, разделенных на 2 группы: одна группа получала метформин в дозе 850 мг вместе с диетой, контрольная группа была ограничена в питании (1 600–1 800 калорий в день). По сравнению с группой контроля, в первой группе были выявлены улучшения по следующим показателям: снижение уровня АЛТ (с $83,5 \pm 24,6$ до $46,4 \pm 23,3$ Ед/л, соответственно $p = 0,0001$) и АСТ ($57,9 \pm 17,3$ против $35,8 \pm 10,5$ Ед/л, $p = 0,0001$). В контрольной же группе: АЛТ (с $72,8 \pm 31,2$ до $55,4 \pm 16,3$ Ед/л, $p = 0,001$) и АСТ (с $48,1 \pm 26,3$ до $41,3 \pm 13,5$ Ед/л, $p = 0,06$). Изменений в печени, при биопсии у пациентов после лечения не наблюдалось [10]. В других исследованиях по оценке эффективности метформина было показано улучшение показателей индекса инсулинорезистентности (по оценке QUICKI, НОМА или КИТТ методов). В трех исследованиях сообщалось о снижении показателей функции печени и одно исследование показало незначительное увеличение этих показателей. Изучение эффективности

Таблица 1. Потенциальные эффекты метформина

Механизм действия	Уровень доказательности	Комментарии
Снижение печеночной продукции глюкозы	Подтверждено в клинических исследованиях	Вероятно, основной клинический механизм действия метформина
Усиление периферического действия инсулина	Наблюдается часто (но данные клиники переменчивы)	Вероятно, способствует действию метформина в клинически значимой степени
Снижение липолиза в адипоцитах	Наблюдается при сахарном диабете 2-го типа	Доказательная база слабее, чем у первых двух эффектов
Повышение утилизации глюкозы в кишечнике	Экспериментальные данные	Экспериментальные данные доказывают статистически значимое участие этого механизма
Улучшение работы β -клеток	Долгосрочные эффекты (по данным UKPDS)	Клиническая значимость отсутствует

метформина (1 500 мг/сут или 20 мг/кг/сут) в терапии (4–6 мес.) больных НАСГ показало, что на фоне снижения массы тела (около 1,5 кг/мес) происходит нормализация трансаминаз, уменьшаются гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и гепатомегалия. Верифицирована аналогичная экспериментальным данным положительная гистологическая динамика [10].

Агонисты ГПП-1 разрешены к применению как препараты 1-го и 2-го ряда при диабете 2-го типа. Они работают не как препараты, непосредственно повышающие чувствительность к инсулину, но, нормализуя уровень глюкозы и индуцируя клинически значимое снижение веса, они в итоге позволяют повысить чувствительность к инсулину.

С учетом таких благоприятных эффектов агонисты ГПП-1 могут быть отличными кандидатами на роль препарата, применяемого для лечения и НАЖБП. В исследованиях на животных было показано, что агонисты ГПП-1 обладают прямым действием на метаболизм липидов в гепатоцитах. В клинических условиях в рамках открытого клинического исследования эксенатида у больных СД был показан благоприятный эффект в отношении чувствительности к инсулину и возврат повышенных показателей аминотрансфераз к нормальным значениям в 41% случаев [11].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП развивается у значительной доли пациентов с СД 2-го типа. При этом данное состояние зачастую остается недиагностированным. У пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП заболевание протекает более агрессивно по сравнению с пациентами с НАЖБП, но без СД 2-го типа, и у них выше риск развития цирроза печени, терминальной стадии печеночной

недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. У пациентов с диабетом и НАЖБП выше риски смерти от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, что может говорить о присутствии системной воспалительной реакции.

■ **Необходимыми условиями для устранения главного патогенетического фактора НАЖБП – инсулинорезистентности также являются действия, направленные на снижение веса: изменение образа жизни, гипокалорийное питание, расширение двигательной активности**

Выявление и четкий контроль метаболических факторов риска остается основным направлением для терапевтических мероприятий. Хотя фармакотерапия и имеет некоторые перспективы, необходимо проведение дальнейших клинических исследований для оценки эффективности разных препаратов и их возможности повлиять на течение НАЖБП. В связи с отмечающимся неуклонным ростом распространенности среди населения ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета проблема диагностики и лечения НАЖБП будет приобретать еще большую актуальность. Слабое освещение в медицинской литературе приводит к малой информированности врачей о возможных исходах этого состояния и представляет огромную проблему. Сложность верификации диагноза, поиск достоверных и высокоинформативных маркеров заболевания и новых неинвазивных методов диагностики делает необходимым проведение дальнейших многоцентровых исследований, которые планируются в настоящее время.



ЛИТЕРАТУРА

1. Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlison JW, Newsome PN. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Diab. Obes. And Met.*, 2011, 13: 692-702.
2. Вовк Е.И. Жировая болезнь печени в практике терапевта. *ПМЖ*, 2009, 11 (2): 33-47.
3. Jacqueminet S et al. Screening for liver fibrosis by using a noninvasive biomarker in patients with diabetes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 6: 828-831.
4. Smith BW & Adams LA. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2011, 7: 456-465; published online 10 May 2011; doi:10.1038/nrendo.2011.72
5. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Браценкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. *Лечащий врач*, 2008, 2: 29-32.
6. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christofferse P, Jensen LB, Sorensen TI, Becker U, Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*, 2004, 53: 750-755.
7. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 289: 1799-804.
8. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*, 2009, 50: 1105-12.
9. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патоморфология, клиника и подходы к лечению. *Фарматека*, 2003, 10: 31-39.
10. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Mel-chionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*, 2001, 358: 893-894.
11. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 275-86.