

Неалкогольная жировая болезнь печени как ключевое звено кардиометаболического континуума

Г.В. Семикова¹, Ю.Ш. Халимов^{1, 2}, О.А. Мехтиева¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерство обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме

Основные положения. НАЖБП является самым частым хроническим заболеванием печени (в развитых странах — до 25–30% населения). НАЖБП — значимый фактор риска инсулинорезистентности, нарушений углеводного обмена, дислипидемии и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Лечение НАЖБП включает в себя воздействие на основные элементы кардиометаболического континуума. Основные терапевтические стратегии — изменение образа жизни, снижение массы тела и устранение инсулинорезистентности, а также назначение гепатопротекторов.

Заключение. НАЖБП должна быть своевременно выявлена, поскольку она является мультифакторным заболеванием, приводящим к повышению сердечно-сосудистого риска. Лечение НАЖБП позволяет замедлить прогрессирование заболевания печени и снизить риски кардиометаболических нарушений.

Ключевые слова: [S-аденозилметионин](#), [инсулинорезистентность](#), [неалкогольная жировая болезнь печени](#), [сердечно-сосудистый риск](#), [стеатоз печени](#)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — поражение печени, при котором более 5% гепатоцитов аккумулируют жир вне связи с чрезмерным употреблением алкоголя. НАЖБП является самым частым хроническим заболеванием печени — согласно литературным данным, среди жителей развитых стран распространенность НАЖБП достигает 25–30% [1]. В отечественном многоцентровом исследовании DIREG2 (n = 50145) у пациентов, посещающих терапевта или гастроэнтеролога, вне зависимости от причины обращения частота НАЖБП составила 37,3% [2].

Клиническая важность своевременной диагностики и лечения НАЖБП определяется существенным вкладом данного заболевания в структуру общей смертности, причем в первую очередь за счет значительного увеличения сердечно-сосудистого риска, а не вследствие печеночных осложнений. Данный вывод был сделан на основании крупных метаанализов и ретроспективных исследований; при этом установлено, что при возрастании выраженности НАЖБП увеличивается и сердечно-сосудистый риск [3, 4]. В частности, у пациентов с НАЖБП риск развития ИБС повышается вдвое вне зависимости от наличия АГ и дислипидемии [5].

Выделяют две основные формы НАЖБП — стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. Стеатоз печени выявляется более чем в 70% случаев НАЖБП и, несмотря на отсутствие воспаления, может приводить к развитию фиброза и ассоциирован с увеличением сердечно-сосудистого риска [6]. При неалкогольном стеатогепатите, в свою очередь, на

морфологическом уровне определяются баллонная дегенерация гепатоцитов, признаки прогрессирующего фиброза; активно выражены воспалительные процессы. При неалкогольном стеатогепатите существенно возрастает риск исхода НАЖБП в цирроз печени, а также возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (указанные состояния, согласно литературным данным, развиваются у 20% пациентов с неалкогольным стеатогепатитом).

По данным М. Povich и соавт., неалкогольный стеатогепатит формируется у 3–5% населения [7]. На сегодняшний день Национальный Консенсус по НАЖБП рассматривает указанное состояние как мультисистемное заболевание, которое требует соответствующего клинического подхода: проведения скрининга и ранней диагностики, лечения и профилактики повреждения печени, а также основных ассоциированных состояний.

Патогенез

Патогенез НАЖБП достаточно сложен. В настоящее время принято рассматривать НАЖБП как часть мультифакторного процесса, в котором компоненты взаимно влияют друг на друга, формируя ряд порочных патогенетических кругов. Основными компонентами этого процесса являются инсулинорезистентность, воспаление и липотоксичность на фоне генетической предрасположенности, особенностей кишечной микробиоты, характера питания и адипоцитокинового профиля. Нельзя не отметить, что большинство этих факторов вносят вклад в развитие СД 2 типа. Более того, существует точка зрения, согласно которой НАЖБП предшествует развитию СД 2 типа и чем более выражена НАЖБП, тем выше риск нарушений углеводного обмена [8, 9].

В типичном случае увеличение массы тела приводит к постепенному формированию инсулинорезистентности, особенно при наличии некоторых генетических детерминант и в условиях рациона, богатого простыми углеводами и насыщенными жирами.

Механизм реализации инсулинорезистентности несколько различается в зависимости от ткани. В частности, на адипоцитах происходит нарушение передачи сигнала от инсулинового рецептора, вследствие чего перестает подавляться липолиз (инсулин, являясь анаболическим гормоном, ему препятствует). Свободные жирные кислоты (СЖК), попадая в общий кровоток, связываются с альбуминами и транспортируются в печень, где захватываются гепатоцитами. Кроме того, определенный вклад в накопление липидов в гепатоцитах вносит липогенез из простых углеводов — процесс, наиболее активно протекающий при нарушениях углеводного обмена и высокоуглеводной диете, содержащей большое количество сладких фруктов. Таким образом, чрезмерное употребление простых углеводов, особенно у пациентов с инсулинорезистентностью, значительно повышает риск НАЖБП [10].

В свою очередь, инсулинорезистентность на уровне гепатоцитов приводит к активации глюконеогенеза, что усугубляет нарушения углеводного обмена и приводит к глюкотоксичности. Глюкотоксичность замыкает первый порочный круг, поскольку поджелудочная железа при определенной степени гипергликемии теряет способность адекватно реагировать на колебания гликемии.

Таким образом, связь между НАЖБП и СД 2 типа прослеживается с первых этапов общего патогенеза, а инсулинорезистентность можно считать как причиной, так и следствием НАЖБП [11].

Вторым феноменом в рамках рассматриваемых патологий является липотоксичность. СЖК, попадая в гепатоциты, могут быть либо окислены в митохондриях, либо эстерифицированы с образованием триглицеридов (своеобразная «миграция» триглицеридов из подкожного депо в

печень). Триглицериды могут покинуть печень в виде липопротеинов очень низкой плотности, что способствует развитию дислипидемии и существенно повышает риск атеросклероза.

Инструментально это подтверждается увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с НАЖБП по сравнению с таковой у лиц без нее, а выраженность НАЖБП коррелирует с выраженностью атеросклероза (рис. 1) [12].

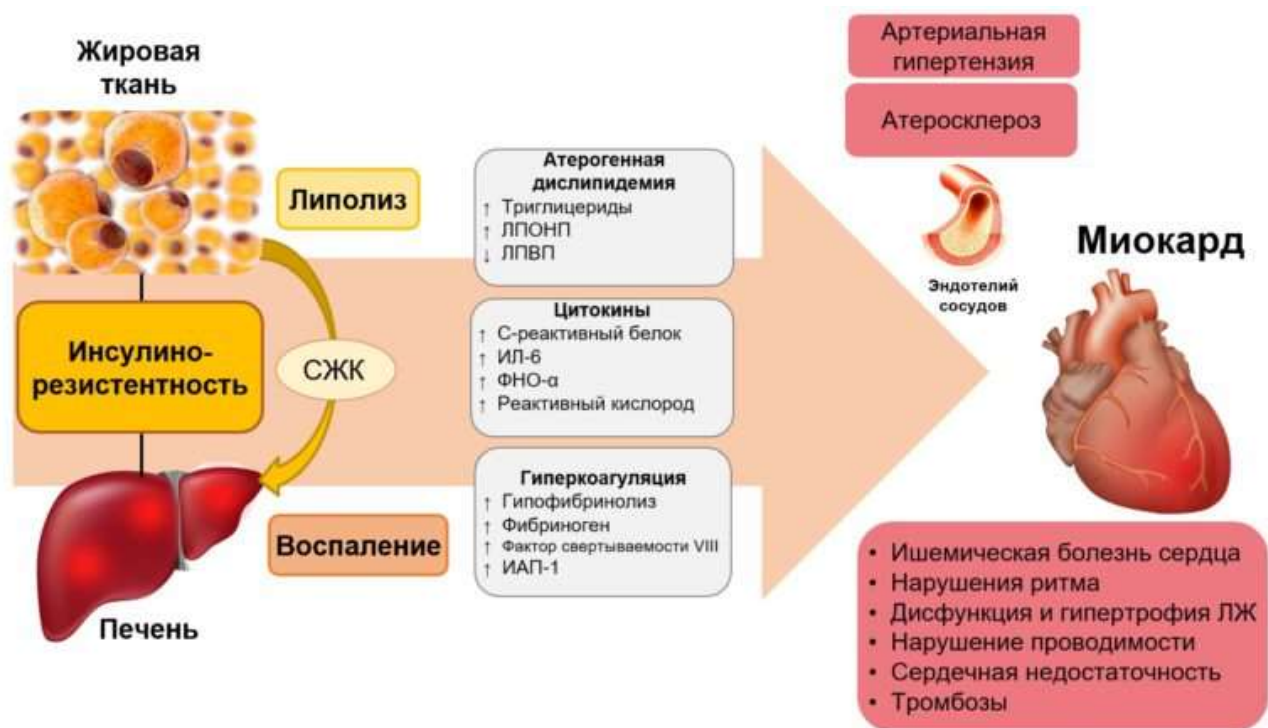


Рис. 1. Патогенез сердечно-сосудистых осложнений при неалкогольной жировой болезни печени (по С.D. Byrne, G. Targher [13]). Примечание: ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, СЖК — свободные жирные кислоты, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α

Кроме того, триглицериды могут продолжать депонироваться в гепатоцитах. Липолиз внутрипеченочных триглицеридов приводит к локальному повышению уровней СЖК и активации воспалительных процессов, а при преобладании фракции насыщенных СЖК начинает возрастать риск дальнейшего прогрессирующего поражения печени (экзогенное поступление насыщенных жирных кислот усугубляет НАЖБП схожим образом).

Стоит отметить, что под воздействием высокой концентрации СЖК происходит нарушение процессов митохондриального окисления, а это влечет за собой усиление процесса перекисного окисления липидов и развитие оксидативного стресса. Действие ряда лекарственных препаратов направлено именно на гепатопротекцию в условиях оксидативного стресса, что может препятствовать развитию неалкогольного стеатогепатита.

Избыток СЖК захватывается купферовскими клетками печени, что после специфической активации иммунных клеток приводит к лавинообразному повышению уровней провоспалительных цитокинов; частично в этот процесс вовлекаются и макрофаги жировой ткани, особенно при наличии абдоминального ожирения. Таким образом, формируется

нарастающий каскад биохимических реакций, поддерживающих локальное воспаление на уровне печени и поражающее отдаленные системы и органы вследствие развития атерогенной дислипидемии.

В случае снижения уровня адипонектина (противовоспалительного цитокина, обладающего протективной активностью) инсулинорезистентность существенно усугубляется — так замыкается второй порочный круг общего патогенеза инсулинорезистентности, НАЖБП и углеводных нарушений.

В патогенез НАЖБП вносят вклад кишечная микрофлора, обмен желчных кислот, феномен аутофагии. Многие патогенетические механизмы, вероятно, на сегодняшний день остаются неизученными.

С учетом вышеизложенного представляется закономерной ассоциация НАЖБП, ожирения и СД 2 типа. Так, в исследовании J.C. Simeone и соавт. участвовали 18 754 пациента с НАЖБП (у 69,9% — стеатоз печени); ИМТ составил $38,2 \pm 10,2$ кг/м², почти у 40% больных выявлялся СД 2 типа [14]. Согласно ряду исследований, НАЖБП является самостоятельным фактором риска развития СД 2 типа даже у пациентов без ожирения, а разрешение стеатогепатоза значительно снижает риск развития нарушений углеводного обмена.

Сердечно-сосудистый риск

Как указывалось ранее, патогенез НАЖБП неразрывно связан с состояниями, каждое из которых независимо повышает риск сердечно-сосудистых событий. Согласно клиническим рекомендациям Европейских ассоциаций по изучению болезней печени, диабета, ожирения по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистые осложнения часто определяют исход НАЖБП, всем пациентам необходимо проводить скрининг сердечно-сосудистых патологий или по крайней мере подробную оценку факторов риска (A1) [15].

Нередко для пациента с НАЖБП и различными компонентами метаболического синдрома характерно сочетание следующих анамнестических особенностей: малоподвижный образ жизни, питание повышенной калорийности с высоким содержанием транс-жиров, простых углеводов и поваренной соли (что вносит вклад в развитие АГ), курение, хронический психоэмоциональный стресс. Как известно, вышеперечисленные компоненты образа жизни являются модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Закономерное в таком случае развитие ожирения, инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена приводит к дальнейшему ухудшению сердечно-сосудистого прогноза: в частности, абдоминальное ожирение увеличивает риск синдрома обструктивного апноэ сна, что существенно повышает симпатoadреналовую активность и усугубляет течение АГ. Развитие НАЖБП связано с 5-кратным увеличением риска СД 2 типа, а сочетание НАЖБП и СД 2 типа существенно увеличивает риск смерти от острых коронарных событий [8].

Некоторые генетические особенности также ассоциированы с риском развития НАЖБП и выраженностью воспалительного процесса: в частности, установлена роль полиморфизма гена *PNPLA3* (22q13)-пататин-подобного домена, содержащего 3 фосфолипазу. Данный ген кодирует белок, состоящий из 481 аминокислоты, ответственный за функцию эндоплазматического ретикулума, структуру и функцию мембран митохондрий и липидных включений в гепатоцитах и мембран адипоцитов. G-аллель гена *PNPLA3* ассоциирована с повышенным содержанием триглицеридов в ткани печени и активностью воспалительного процесса. Ген *TM6SF2*, в свою очередь, кодирует [мембранный белок](#), [рецептор](#) из

надсемейства рецептора факторов некроза опухоли («рецепторы смерти», death receptor), также значимо влияя на характеристики воспалительного процесса.

Связь полиморфизма данных генов с развитием НАЖБП установлена, однако относительно их роли в повышении сердечно-сосудистого риска единого мнения в литературе на настоящий момент нет [16]. Соответственно, существующее отношение к генетическому анализу в современных рекомендациях следующее: носители аллеля I148M гена *PNPLA3* и аллеля E167K гена *TM6SF2* имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития неалкогольного стеатогепатита. Эти генетические aberrации при НАЖБП не всегда ассоциируются с инсулинорезистентностью. У некоторых пациентов, а также в рамках клинических исследований, возможно генотипирование, но его регулярное проведение не рекомендовано (B2) [15].

Описанные выше особенности липидного метаболизма при НАЖБП способствуют развитию атерогенной дислипидемии. Стоит также отметить, что в условиях НАЖБП трансформация холестерина в желчные кислоты нарушена вследствие ухудшения функции печеночных ферментов холестерол-7 α -гидроксилазы (CYP7A1) и стерол-27-гидроксилазы (CYP27A1). Это усугубляет стеатоз печени и затрудняет лечение дислипидемии.

Большое значение имеет и изменение секреторной активности жировой ткани. У пациентов с НАЖБП повышена секреция профиброгенных и провоспалительных адипоцитокинов (ИЛ 6 и 8, лептина, висфатина, ретинол-связывающего протеина A, химерина, резистина), а уровень антиатерогенных адипоцитокинов снижен (адипонектина, оментина) [17].

Важным фактором сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП является состояние кишечной микробиоты. Согласно мнению ряда исследователей, воспаление, возникающее вследствие кишечного дисбиоза, является одним из ключевых факторов развития атеросклероза и, возможно, вносит свой вклад в развитие АГ [18, 19].

Говоря о сердечно-сосудистом риске, нельзя не упомянуть и эпикардальную жировую ткань — относительно новый маркер сердечно-сосудистых осложнений, обладающий собственной гормональной активностью. У пациентов с ожирением и НАЖБП (как во взрослой, так и в детской популяции) выявлена связь между степенью стеатоза, эпикардальным жиром и ранним развитием [20, 21]. В работе A.L. Frascanzani и соавт. установлено, что у пациентов с НАЖБП эпикардальный жир толщиной более 6 мм указывает на очень высокий риск тяжелого поражения печени и сосудов [22].

Понятие о метаболически ассоциированной жировой болезни печени

В связи с выраженной мультифакторностью описанного процесса в последние годы рядом специалистов предлагается термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП), она включает в себя стеатоз печени и как минимум одно из следующих заболеваний (состояний): ожирение/избыточную массу тела (ИМТ > 25 кг/м² у европеоидов и > 23 кг/м² у азиатов), СД 2 типа, а также ряд метаболических нарушений (рис. 2).

Метаболической дисфункцией, по мнению авторов, следует считать сочетание двух и более из нижеприведенных факторов риска:

- окружность талии $\geq 102/88$ см у белых мужчин и женщин, $\geq 90/80$ см у азиатских мужчин и женщин;
- предиабет;
- воспаление при повышенном уровне сывороточного СРБ;

- повышенное АД (в том числе контролируемое приемом лекарственных препаратов);
- снижение уровня ЛПВП;
- увеличенный уровень триглицеридов в плазме крови;
- значение индекса НОМА $\geq 2,5$ баллов.

В литературных источниках рассматриваются и другие гетерогенные факторы, ассоциированные с МАЖБП. В частности, по данным S. Lin и соавт. ($n = 13\,083$), МАЖБП критериально выявлялась у более молодых пациентов, чем НАЖБП: $44,58 \pm 13,60$ и $49,17 \pm 15,13$ года соответственно ($p < 0,001$), а также чаще у мужчин, чем у женщин (75,87 против 48,18%, $p < 0,001$). Рассматривается и роль этнической принадлежности, пищевых привычек, генетической предрасположенности, характера микробиоты кишечника и ряда метаболических параметров [23].

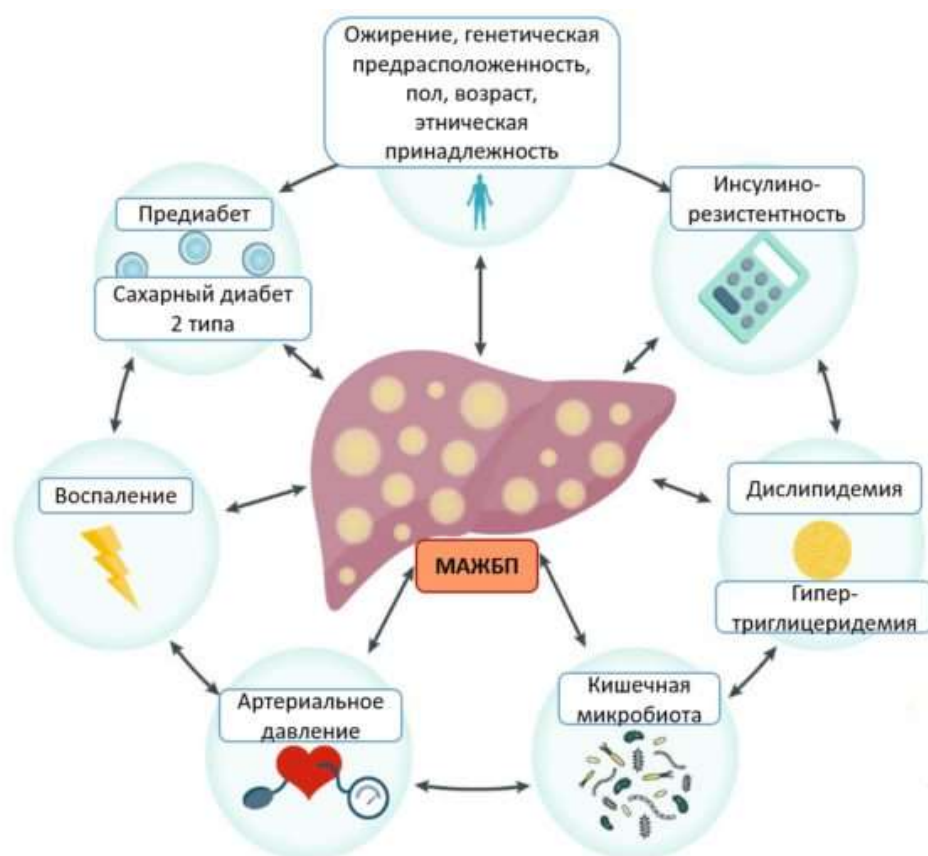


Рис. 2. Патогенетические механизмы формирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП). Адаптировано из M. Eslam и соавт. (2020) [24]

Клиническая картина

Опасность НАЖБП в том, что специфические клинические проявления в большинстве случаев отсутствуют вплоть до развития значимого цитолиза и фибротических процессов. Как правило, диагноз устанавливается на основании УЗИ и некоторого повышения активности ГГТП и АЛТ, он является случайной находкой. При высокой биохимической активности неалкогольного стеатогепатита пациенты могут предъявлять жалобы на тяжесть и дискомфорт в области правого подреберья. Нередко причиной для обращения к врачу являются клинические проявления цирроза печени.

В связи с тем, что НАЖБП редко встречается изолированно от других коморбидных состояний, причинами первичного обращения к врачу могут быть АГ, СД 2 типа, различные проявления ИБС и других форм атеросклероза, а также гиперурикемия и подагра в рамках метаболического синдрома. Соответственно, врач любой клинической специальности должен проявлять определенную настороженность в отношении возможной патологии печени у описанных категорий пациентов, особенно если больной имеет избыточную массу тела.

Согласно существующим рекомендациям, у пациентов с инсулинорезистентностью и/или метаболическими факторами риска (ожирение или метаболический синдром, МС) необходимо обследовать на НАЖБП, которую диагностируют на основе выявления избыточного жира в печени (A1). С другой стороны, всех пациентов со стеатозом необходимо обследовать на наличие проявлений МС независимо от уровня ферментов печени. Больным с постоянным повышенным содержанием ферментов следует проводить скрининг для выявления НАЖБП, поскольку она является основной причиной неожиданного повышения активности печеночных ферментов (A1).

Поскольку нездоровый образ жизни — главная причина развития и прогрессирования НАЖБП, поэтому оценка режима питания и физической активности является важной частью комплексного скрининга заболевания (A1). Кроме того, относительно пациентов с СД 2 типа рекомендуется особая тактика: необходимо обследовать на наличие НАЖБП вне зависимости от содержания печеночных ферментов, поскольку у них высок риск прогрессирования заболевания (A2) [15].

Диагностика

Поскольку биопсия печени является инвазивным вмешательством, в рутинной клинической практике используются визуализирующие методы и ряд расчетных критериев, основанных на ключевых биохимических и клинических показателях.

Основной визуализирующий метод диагностики НАЖБП — УЗИ печени в связи с его доступностью и достаточно высокими чувствительностью и специфичностью: 85% и 94% соответственно, согласно метаанализу F. Bril и соавт. (n = 2815 в 34 исследованиях, результаты сопоставлялись с данными биопсии) [25]. Стоит отметить, что ультразвуковые изменения выявляются при стеатозе более 20%, а у тучных пациентов точность исследования может быть значительно снижена. Помимо этого, качество исследования существенно зависит от оператора.

Указанных недостатков лишена МРТ, позволяющая рассчитать количество жира (FF — fat fraction) в печени в процентном отношении. Наиболее точно морфологическую характеристику печени отражает исследование протонной плотности фракции жира (Proton Density Fat Fraction — PDFF). Несмотря на высокую чувствительность и специфичность, его использование в рутинной практике ограничено высокой стоимостью исследования.

Еще одним перспективным вариантом является измерение затухания ультразвуковой эховолны методом CAP (controlled attenuation parameter), имеющее высокие чувствительность и специфичность в отношении выявления стеатоза печени, однако оценка степени стеатоза с помощью этой методики в настоящее время затруднена [26].

Согласно Национальному Консенсусу для врачей по ведению взрослых пациентов с НАЖБП и ее основными коморбидными состояниями (2022), диагностика стеатоза печени основывается не на клинической картине (в связи с неспецифической симптоматикой или ее отсутствием) и не на данных биопсии (в связи с инвазивностью процедуры), а на данных УЗИ печени. В свою

очередь, диагноз неалкогольного стеатогепатита может быть верифицирован только на основании гистологического исследования.

При этом существуют расчетные показатели, которые позволяют оценить степень выраженности стеатоза и фиброза.

Для диагностики стеатоза могут использоваться нижеприведенные индексы:

- FLI (Fatty Liver Index — индекс жировой дистрофии печени; рассчитывается на основании окружности талии, ИМТ, уровней триглицеридов, ГГТП);
- HSI (Hepatic Steatosis Index — индекс стеатоза печени: $8 \times [\text{АЛТ}/\text{АСТ}] + \text{ИМТ}$ [+2 для женщин; +2, если есть СД 2 типа]);
- LAP (Lipid Accumulation Product — продукт накопления липидов, при расчете учитываются такие параметры, как окружность талии и концентрация триглицеридов);
- NAFLD Liver Fat Score (индекс стеатоза, при его расчете учитываются наличие метаболического синдрома, СД 2 типа, активность АЛТ и АСТ).

Для диагностики фиброза чаще всего используются NFS и FIB-4, в отношении которых определены пороговые значения, ассоциирующиеся с тяжелым фиброзом.

- NFS (NAFLD Fibrosis Score — шкала оценки фиброза при НАЖБП, основана на комбинации 6 параметров: возраста, ИМТ, отношения АСТ/АЛТ, количества тромбоцитов, наличия гипергликемии и уровня альбумина).
- FIB-4 (Index for Liver Fibrosis — индекс для оценки фиброза печени, включает 4 параметра: возраст, активность АСТ, АЛТ и количество тромбоцитов).

Комбинация неинвазивных биомаркеров и методов транзientной эластометрии или фиброэластометрии печени со сдвиговой волной повышает достоверность данных индексов и может быть использована для выявления лиц с высоким риском прогрессирующего течения НАЖБП. Важно отметить, что именно фиброз печени и связанная с ним эндотелиальная дисфункция в настоящее время рассматриваются как самые значимые прогностические факторы течения НАЖБП, приводящие не только к развитию цирроза печени, но и к повышению рисков сердечно-сосудистых катастроф в 3–5 раз [6].

Лечение

Лечение НАЖБП направлено на профилактику печеночных осложнений и снижение сердечно-сосудистого риска. С учетом вышеизложенных патогенетических связей НАЖБП, ожирения и СД 2 типа представляется крайне важным воздействие на максимальное количество компонентов патогенеза. Таким образом, основными аспектами лечения является модификация традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений: достижение и поддержание оптимальной массы тела, борьба с абдоминальным ожирением, нормализация гликемии и липидного спектра крови.

Снижение массы тела оказывает влияние на основные этапы патогенеза НАЖБП и ассоциированные с ожирением состояния, снижая сердечно-сосудистый риск. В связи этим коррекции образа жизни становится необходимым направлением лечения. В частности, установлено, что для значимого улучшения течения НАЖБП лицам без ожирения нужно снизить массу тела на 5%, а пациентам с ожирением — на 10%. Помимо этого, чем тяжелее НАЖБП, тем больше необходимо снижать массу тела: согласно данным S. Kenneally и соавт., регресс стеатоза достигается при похудении на 5%, стеатогепатита — на 7%, фиброза печени — на 10% и более [27].

Из немедикаментозных методов лечения на первом месте стоят снижение калорийности рациона и физическая активность. Питание при НАЖБП должно быть рациональным, с ограничением простых углеводов и насыщенных жиров и повышением количества нерастворимой растительной клетчатки. В последние годы активно изучается средиземноморская диета. Согласно данным М.С. Ryan и соавт., при соблюдении средиземноморской диеты выраженность стеатоза печени уменьшается еще до значимого снижения массы тела [28].

Физическая активность у пациентов с НАЖБП должна включать регулярную аэробную нагрузку: скандинавскую ходьбу, велосипед и т. д. Согласно метаанализу N.A. Smart и соавт., аэробные упражнения также способствуют уменьшению содержания липидов в печени даже при отсутствии существенного снижения массы тела [29].

Медикаментозная терапия

На настоящий момент ни для одного лекарственного средства не была доказана достаточная эффективность в лечении НАЖБП. Тем не менее, воздействуя на разные компоненты патогенеза описанного комплекса коморбидных состояний (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию), можно добиться значимого улучшения течения заболевания.

На фоне применения препаратов для лечения ожирения (орлистата), СД 2 типа (агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1), дислипидемии (ряда статинов), согласно S.A. Polyzos и соавт., у пациентов с НАЖБП отмечаются снижение выраженности стеатоза печени и улучшение печеночных показателей; но значимое влияние на фиброз не выявлено [30].

Действие агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на течение НАЖБП требует дальнейшего изучения — пока не установлено, вследствие чего оказывается эффект: за счет нормализации гликемии и снижения массы тела или данная группа препаратов обладает прямым воздействием на гепатоциты. Однако известно, что лираглутид в исследовании LEAN и семаглутид значимо улучшали течение неалкогольного стеатогепатита [31, 32].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и их влияние на НАЖБП активно изучаются; установлено положительное действие терапии на печеночные маркеры, однако работы с убедительными данными гистологического исследования на момент написания данной статьи не опубликованы.

Тиазолидиндионы, (пиоглитазон), по данным G. Musso и соавт., способствуют улучшению биохимических печеночных показателей и гистологической картины даже у пациентов без СД 2 типа — таким образом, можно заключить, что эффект реализуется не за счет нормализации гликемии. Вероятно, ведущую роль играет снижение степени инсулинорезистентности [33].

Витамин Е, по данным исследования PIVENS, при длительном приеме (22 и более месяцев) улучшает течение стеатоза и уменьшает выраженность баллонной дистрофии (но не фиброза). Предполагается, что наиболее значимый эффект достигается при применении витамина Е в комбинации с пиоглитазоном [34]. В связи с этим монотерапия препаратами витамина Е назначается редко.

Помимо вышеперечисленных препаратов, существует ряд соединений с потенциальным положительным эффектом в отношении НАЖБП, которые на настоящий момент находятся на различных стадиях клинических исследований: сеникривирок (антагонист рецепторов хемокинов CCR2/CCR5), селонсертиб (GS-4997, селективный низкомолекулярный ингибитор

киназы-1), обетихолева кислота (полусинтетическое производное хенодезоксихолевой кислоты), элафибранор (GFT-505, сильный агонист PPAR α с умеренной активностью для PPAR β/δ), сароглитазар (агонист PPAR α с высокой активностью и умеренной активностью для PPAR γ), пемафибрат (K-877, селективный и высокопотентный модулятор PPAR α), ланифибранор (IVA337, пан-PPAR агонист) [8].

Продолжается поиск новых препаратов, обладающих антифибротическим эффектом. Наиболее подробно изучены в настоящее время лекарственные средства, содержащие глицирризиновую кислоту [35, 36].

Гепатопротекторы — группа препаратов, действие которых направлено в большей степени на защиту мембран гепатоцитов и предотвращение развития окислительного стресса. Наиболее хорошо изученным представителем данной группы является S-аденозилметионин — донатор метиловых групп в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран и предшественник тиоловых соединений — цистеина, таурина, глутатиона (элементов антиоксидантной системы клетки). Преимущество данного соединения — его способность значительно ослаблять холестатический синдром за счет активной конъюгации желчных кислот с таурином в гепатоцитах и улучшения пассажа желчи.

В экспериментальном исследовании S-аденозилметионин значительно сокращал отложение жиров и снижал выраженность окислительного стресса в гепатоцитах, в основном за счет стимуляции поступления жирных кислот в митохондрии для β -окисления и выведения триглицеридов [37].

По данным ряда авторов, применение S-аденозилметионина у пациентов с НАЖБП оказывает значимый эффект в отношении уменьшения активности трансаминаз, ГГТП, уровней общего билирубина, холестерина и триглицеридов [38, 39].

Как известно, снижение липидных параметров, таких как холестерин и триглицериды, статистически значимо связано с уменьшением рисков сердечно-сосудистых заболеваний [40]. В отечественном исследовании прием оригинального S-аденозилметионина у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом ($n = 90$) ассоциировался не только со значимым снижением показателей цитолиза, общего холестерина, но и с тенденцией к уменьшению степени стеатоза, по данным УЗИ, а также со статистически значимым понижением ИМТ [41]. Таким образом, S-аденозилметионин может давать дополнительные преимущества у пациентов с НАЖБП и метаболическими нарушениями.

Заключение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) требует особого внимания врачей разных специальностей (терапевтов, гастроэнтерологов, кардиологов, эндокринологов) в связи с ее широкой распространенностью, значимым влиянием на ключевые механизмы патогенеза метаболического синдрома и развитие сердечно-сосудистых осложнений. Выявление НАЖБП в настоящее время не представляет трудности, при этом важно оценивать риски ее прогрессирования при помощи определения стадии фиброзных изменений в печени и выраженности вовлечения сердечно-сосудистой системы.

Лечение НАЖБП требует комплексного подхода с обязательной коррекцией диеты, образа жизни и применением гепатопротекторов с универсальным антиоксидантным действием (таких как S-аденозилметионин), что позволяет замедлить прогрессирование заболевания печени и снизить риски кардиометаболических нарушений

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(2): 24–42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian Gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016; 26(2): 24–42. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
2. Luo J., Xu L., Li J., Zhao S. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 27(3): 193–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000254
3. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. J. Hepatol. 2016; 65(3): 589–600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
4. Mahfood Haddad T., Hamdeh S., Kanmanthareddy A., Alla V.M. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. Syndr. 2017; 11(suppl.1): S209–16. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.033
5. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., Nagata C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. World J. Gastroenterol. 2007; 13(10): 1579–84. DOI: 10.3748/wjg.v13.i10.1579
6. Povsic M., Wong O.Y., Perry R., Bottomley J. Structured literature review of the epidemiology and disease burden of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Adv. Ther. 2019; 36(7): 1574–94. DOI: 10.1007/s12325-019-00960-3
7. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачёва О.Н. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022; 94(2): 216–53. [Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. Therapeutic Archive. 2022; 94(2): 216–53. (in Russian)]. DOI: 126442/00403660.2022.02.201363
8. Targher G., Marchesini G., Byrne C.D. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: causal association or epiphenomenon? Diabetes Metab. 2016; 42(3): 142–56. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.04.002
9. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., Nadeau K.J. et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2018; 68(5): 1063–75. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
10. Brar G., Tsukamoto H. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: global perspective and emerging science. J. Gastroenterol. 2019; 54(3): 218–25. DOI: 10.1007/s00535-018-01542-w
11. Madan S.A., John F., Pyrsopoulos N., Pitchumoni C.S. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: a meta-analysis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 27(11): 1237–48. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000429
12. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J. Hepatol. 2015; 62(1 suppl): S47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
13. Simeone J.C., Bae J.P., Hoogwerf B.J., Li Q. et al. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes. Clin. Epidemiol. 2017; 9: 679–88. DOI: 10.2147/CLEP.S144368
14. 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): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
15. Lauridsen B., Stender S., Kristensen T., Kofoed K.F. et al. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic heart disease: mendelian randomization and meta-analysis of 279 013 individuals. *Eur. Hear J.* 2018; 39(5): 385–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx662
 16. Драпкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(5): 645–50. [Drapkina O.M., Yafarova A.A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 13(5): 645–50. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650
 17. Tang W., Bäckhed F., Landmesser U., Hazen S. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73: 2089–105. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.024
 18. Ma J., Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1082. DOI: 10.3389/fphar.2018.01082
 19. Alp H., Karaarslan S., Selver Eklioğlu B., Atabek M.E. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29(9): 1118–25. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.07.846
 20. Iacobellis G., Barbarini G., Letizia C., Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity.* 2014; 22(2): 332–6. DOI: 10.1002/oby.20624
 21. Fracanzani A.L., Pisano G., Consonni D., Tiraboschi S. et al. Epicardial adipose tissue (EAT) thickness is associated with cardiovascular and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2016; 11(9): e0162473. DOI: 10.1371/journal.pone.0162473
 22. Lin S., Huang J., Wang M., Kumar R. et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int.* 2020; 40(9): 2082–9. DOI: 10.1111/liv.14548
 23. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020; 158(7): 1999–2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
 24. Bril F., Ortiz-Lopez C., Lomonaco R., Orsak B. et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int.* 2015; 35(9): 2139–46. DOI: 10.1111/liv.12840
 25. Petroff D., Blank V., Newsome P.N., Shalimar et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 6(3): 185–98. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5
 26. Kenneally S., Sier J.H., Moore J.B. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017; 4(1): e000139. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000139
 27. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G. et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2013; 59(1): 138–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.012
 28. Smart N.A., King N., McFarlane J.R., Graham P.L. et al. 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): 834–43. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096197
 29. Polyzos S.A., Kang E.S., Boutari C., Rhee E.-J. et al. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism* 2020; 111S: 154203. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154203
 30. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D. et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebocontrolled phase 2 study. *Lancet.* 2016; 387(10019): 679–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X

31. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M. et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(12): 1113–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395
32. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2017; 177(5): 633–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607
33. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(18): 1675–85. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929
34. Rockey D.C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3(2): 95–107. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00445-8
35. Zois C.D., Baltayiannis G.H., Karayiannis P., Tsianos E.V. Systematic review: hepatic fibrosis — regression with therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28(10): 1175–87. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03840.x
36. Vergani L., Baldini F., Khalil M., Voci A. et al. New perspectives of S-adenosylmethionine (S-AdMet) applications to attenuate fatty acid-induced steatosis and oxidative stress in hepatic and endothelial cells. *Molecules.* 2020; 25(18): 4237. DOI: 10.3390/molecules25184237
37. Shankar R., Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014; 4(suppl.2): S33. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.02.071
38. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(3): DOI: 10.1371/journal.pone.0122124
39. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 1(38): 7–42. [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2020; 1(38): 7–42. (in Russian)]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
40. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 9(1): 3–10. [Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V. Application of S-adenosylmethionine (Heptral) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology.* 2010; 9(1): 3–10. (in Russian)]

Авторы

Семикова Галина Владимировна (*автор для переписки*) — к. м. н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 4534-0974. <http://orcid.org/0000-0003-0791-4705>. 89516403948 E-mail: Semikovagv@yandex.ru

Халимов Юрий Шавкатович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; начальник кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. 197022, Россия, г. Санкт-

Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 7315-6746. <http://orcid.org/0000-0002-7755-7275>. E-mail: yushkha@gmail.com

Мехтиева Ольга Александровна — к. м. н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 9456-6933. <http://orcid.org/0000-0002-0842-855X>. E-mail: olgampantera@mail.ru

Для цитирования

Семикова Г.В., Халимов Ю.Ш., Мехтиева О.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как ключевое звено кардиометаболического континуума // Вестник терапевта. 2022. № 4 (55). URL: <http://therapyedu.su/statyi/nealkogolnaja-zhirovaja-bolezn-pecheni-kak-kljuchevoe-zveno-kardiometabolicheskogo-kontinuuma/> (дата обращения: дд.мм.гггг)