

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Зав. Кафедрой, ДМН, профессор

Гринштейн Юрий Исаевич
Руководитель ординатуры ДМН, профессор
Грищенко Елена Георгиевна

Реферат

Тема: «Неалкогольная жировая болезнь печени с позиции современной медицины»

Выполнила: Шаржанова Юлия
Игоревна
Ординатор 1-го года
обучения специальности Терапия

Красноярск, 2021

Содержание

1. Введение

2. Определение

3. Эпидемиология

4. Этиология и патогенез

5. Факторы риска развития и прогрессирования

6. Клиническая картина

7. Диагностика

8. Классификация

9. НАЖБП-как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

10. Лечение

11. Литература

1. Введение.

Хронические заболевания печени представляют собой серьезную проблему мирового общественного здравоохранения, что обусловлено не только широкой распространенностью этой группы заболеваний, но и летальностью, связанной с осложненным течением этих болезней в исходе в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. На настоящий момент неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире. Согласно последним эпидемиологическим данным, распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, поэтому важным является современная ранняя диагностика и эффективное лечение НАЖБП как социально значимого заболевания.

2. Определение.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) - Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (напр., экзогенный этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой.

3. Эпидемиология

Средняя распространенность НАЖБП в общей мировой популяции варьирует от 6,3 до 37,3%. У лиц с ожирением распространенность значительно выше, чем в общей популяции (62-93%). НАЖБП рассматривается как компонент метаболического синдрома (МС) и как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы. У 90% пациентов с НАЖБП выявляются не менее одного компонента МС, у 30% - все составляющие МС. Частота НАЖБП у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением, по данным различных исследований, варьирует от 70 до 100%, при этом СД II типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявляют у 10-75%, ожирение - у 30-100%, гипертриглицеридемию - у 20-92% пациентов с НАЖБП. Однако имеются наблюдения, показывающие, что среди пациентов с НАЖБП 22% не имели избыточной массы тела и не страдали СД, 64% - не соответствовали минимальным критериям МС, а в 12% случаев не было выявлено ни одного критерия МС. Имеются мнения, что даже незначительное увеличение массы тела может сопровождаться перераспределением содержания липидов в тканях и нарушением их нормального метаболизма. Например, в одном из исследований (Y. Chang и соавт., 2006) показано, что стеатоз печени может развиваться при повышении массы тела, не сопровождающемся повышением индекса массы тела.

В России имеются благоприятные предпосылки для развития НАЖБП: до 30% трудоспособного населения имеет избыточную массу тела и 25% страдает ожирением. Согласно результатам национального эпидемиологического исследования DIREG 2 (2015) распространенность НАЖБП составляет 37,3%, при этом у 5% больных выявлен цирроз печени в исходе НАЖБП.

4. Этиология и патогенез

Известно, что в основе развития МС и НАЖБП лежит инсулинорезистентность (ИР) - нарушение чувствительности и количества рецепторов к инсулину. Развивающиеся вследствие этих изменений выраженные нарушения жирового и углеводного обмена сопровождаются повышением поступления свободных жирных кислот в печень, снижением скорости β -окисления жирных кислот в митохондриях, избыточным их синтезом, снижением синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). В таких условиях нарушается процесс упаковки ТГ в липопротеиды очень низкой плотности в целях выведения из печени, поэтому избыток ТГ откладывается в виде жировых вакуолей в гепатоцитах, что приводит к формированию жировой инфильтрации печени - стеатоза.

Повышение продукции активной жировой тканью провоспалительных цитокинов и прежде всего фактора некроза опухоли- α , прогрессирующее увеличение концентрации жирных кислот, оказывающих прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов, активация цитохрома Р450 и перекисного окисления липидов, накопление свободнорадикальных форм кислорода с развитием оксидативного стресса и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков способствуют развитию хронического воспаления и трансформации стеатоза в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Компенсаторно-регенеративный процесс при НАСГ - стимуляция коллагенообразования и прогрессирующий фиброз в печени. По данным различных авторов, риск трансформации в цирроз печени имеется у 11-30% больных НАЖБП, описаны единичные случаи формирования гепатоцеллюлярной карциномы.

В качестве патогенетических механизмов развития НАЖБП (например, у больных без МС) обсуждаются синдром избыточного бактериального роста в кишечнике и/или эндотоксемия, которые также сопровождаются активацией ПОЛ и развитием окислительного стресса на фоне нарушения синтеза аполипопротеинов классов А и С, являющихся транспортной формой для ТГ в процессе образования липопротеидов очень низкой плотности. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике будет также причиной повышенного выброса эндотоксина, который, в свою очередь, повреждает гепатоцит и сосудистый эндотелий. Дисбаланс в долях выводимого через основной и

дополнительный пути холестерина (ХС) сопровождается формированием атерогенной дислипидемии, НАЖБП, холестероза желчного пузыря, желчнокаменной болезни.

5. Факторы риска развития и прогрессирования

Первичные факторы: малоподвижный образ жизни, низкая физическая активность, метаболический синдром, сахарный диабет, висцеральное ожирение, нарушения липидного обмена, синдром избыточного бактериального роста.

Вторичные факторы: прием различных лекарственных препаратов (например, глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, антибиотики), нарушение питания (голодание, резкое сокращение или увеличение калорийности пищи, чрезмерное потребление углеводов, парентеральное питание, недостаток белков, витаминов и микроэлементов), нарушение процессов пищеварения и всасывания на фоне хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, болезни обмена (Вильсона-Коновалова, Вебера-Крисчена, подагра), эндокринные расстройства (гипотиреоз), беременность, нарушение микробиоценоза кишечника.

6. Клиническая картина

Для НАЖБП характерно длительное бессимптомное течение, поэтому заболевание выявляют чаще всего при обращении пациента к врачу по поводу другого заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических сосудов, ожирение, СД 2-го типа, желчнокаменная болезнь и др.). Подозрения на наличие НАЖБП возникает при наличии синдрома цитолиза и/или гепатомегалии.

При тщательном опросе можно выявить у больного наличие неспецифических симптомов, таких как: астенический синдром (слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна), диспепсический синдром (метеоризм, тошнота, нарушения стула), болевой синдром (тупые боли и/или тяжесть в правом подреберье).

Показатели биохимического анализа крови у пациентов на стадии стеатоза печени обычно не изменены, на стадии стеатогепатита повышаются уровни аминотрансфераз различной степени, при этом преобладает подъем АЛТ. Кроме этого, часто повышается уровень γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), реже - щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина. У больных с МС определяются гиперхолестеринемия и дислипидемия (проатерогенный сывороточный липидный профиль, включающий низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), высокий уровень ТГ, ЛПНП и аполипопротеина В100), гипергликемия (имеется нарушение толерантности к углеводам (НТГ) или СД 2-го типа). Прогрессирование НАЖБП к стадии цирроза печени (ЦП) характеризуется преобладанием АСТ над АЛТ, нарушением белково-синтетической функции печени (гипопротеинемия,

гипоальбуминемия), ХС, холинэстеразы и протромбинового индекса, повышением уровня билирубина. Наличие и прогрессирование фиброза характеризуются нарушением баланса соответствующих сывороточных маркеров: гиалуроновой кислоты, проколлагена III типа, N-терминального пептида проколлагена III, ламинина и др. Расширение воротной и селезеночной вен, варикозное расширение вен пищевода и желудка, отечно-асцитический синдром свидетельствуют о формировании портальной гипертензии.

Корреляция между выраженностью клинических симптомов, жалоб, данными лабораторно-инструментального обследования со степенью активности процесса чаще всего не прослеживается, особенно на ранних стадиях патологии. В то же время отсутствие изменений лабораторных показателей, являющихся маркерами функционального состояния печени, не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

7. Диагностика

Согласно международным и национальным стандартам, у больных с подозрением на НАЖБП необходимо прежде всего исключить конкурирующие этиологические факторы и сопутствующие хронические заболевания печени: алкогольную болезнь печени, хронический вирусный гепатит, болезнь Вильсона-Коновалова гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени, врожденную недостаточность α -1-антитрипсина. Необходимо оценить также наличие вторичных факторов развития НАЖБП: прием лекарственных препаратов, парентеральное питание, голодание, быстрое снижение массы тела, воспалительные и аутоиммунные заболевания кишечника, хирургические вмешательства (гастропластика, еюно-илеальное шунтирование, обширная резекция тонкой кишки и др.).

Инструментальные методы

Наличие избыточного содержания жира в печени, по данным инструментальных и/или морфологических исследований, - основное условие диагностики НАЖБП.

Среди визуальных методов диагностики наибольшее распространение получило ультразвуковое исследование (УЗИ). Стеатоз констатируется при наличии дистального затухания эхосигнала, диффузного повышения эхогенности печени, существенном увеличении эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткости и обеднении сосудистого рисунка.

Наличие перечисленных выше УЗИ-признаков стеатоза признано достаточным критерием для постановки диагноза НАЖБП даже при неизмененных лабораторных тестах, поскольку результаты биохимического анализа крови не всегда отражают состояние печени.

В целях верификации наличия и степени выраженности жировой инфильтрации печени и портальной гипертензии рекомендовано также проведение компьютерной томографии. Метод выявляет стеатоз печени по таким критериям, как снижение рентгеноплотности печени до 3-5 единиц (при норме до 50-75 единиц), уменьшение рентгеноплотности печени по сравнению с рентгеноплотностью селезенки, визуализация внутрипеченочных сосудов как более плотных структур по сравнению с печеночной тканью. Для очаговой жировой инфильтрации характерно пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности.

При необходимости может быть использована современная высокопольная магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет получить целостное изображение органа в любой проекции и имеет большие ресурсы программного обеспечения для дифференциальной диагностики.

Золотой стандарт диагностики НАЖБП - пункционная биопсия печени с последующим исследованием гепатобиоптата патоморфологом. Показаниями к биопсии печени при НАЖБП будут: возраст старше 45 лет и хронический цитоллиз неустановленной этиологии, сочетание хронического цитолиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями МС, независимо от возраста, невозможность исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени другими методами.

Лабораторные методы

Применение пункционной биопсии печени часто ограничено условиями проведения процедуры, а также потенциальной возможностью развития осложнений (кровотечение, подкапсульная гематома печени и др.). Именно поэтому для установления степени выраженности некровоспалительных изменений и стадии фиброза печени для больных НАЖБП допускается применение неинвазивных диагностических тестов (ФиброМакс, Fibro Test). В настоящее время широко распространено применение Шкалы оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score), которая основана на ряде показателей: возраст (количество лет), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ; есть - 1, нет - 2), индекс массы тела (ИМТ - масса тела в кг/рост в м²), количество тромбоцитов ($1 \times 10^9/\text{л}$), уровень альбумина (г/дл), соотношение АСТ/АЛТ.

8. Классификация

НАЖБП классифицируется по морфологическим признакам.

Морфологические критерии диагностики НАЖБП:

крупнокапельный стеатоз, преимущественно в III зоне ацинуса, определяемый по наличию крупных липидных капель в цитоплазме;

баллонная дистрофия гепатоцитов;
 лобулярное воспаление с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов и
 мононуклеаров;
 перисинусоидальный фиброз в III зоне ацинуса.

По гистологическим признакам выделяют стеатоз, стеатогепатит (НАСГ), в том числе с наличием фиброза, и цирроз печени в исходе НАЖБП. Стеатоз печени определяется при наличии накопления жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов, НАСГ - при наличии воспалительной инфильтрации на фоне стеатоза с фиброзом или без фиброза, цирроз печени - при выявлении морфологических признаков цирроза на фоне жировой инфильтрации. Широко известна и рекомендована к практическому применению специальная шкала для определения гистологической активности НАЖБП (NAFLD activity score, NAS), представляющая собой комплексную оценку морфологических изменений в баллах и объединяющая основные критерии (стеатоз, лобулярное воспаление, баллонную дистрофию гепатоцитов) (табл. 1).

Таблица 1. Шкала степени активности неалкогольной жировой болезни печени (NASH)

NAS, сумма баллов	Макровезикулярный стеатоз	Лобулярное воспаление	Баллонная дистрофия гепатоцитов
	Количество гепатоцитов с жировой дистрофией, баллы	Оценка фокусов воспаления в поле зрения при увеличении $\times 20$, баллы	Количество гепатоцитов с баллонной дистрофией, баллы
0	Менее 5% (0)	Нет (0)	Нет (0)
3	5-33% (1)	1-2 фокуса (1)	Несколько (2)
6	34-66% (2)	2-4 фокуса (2)	Большинство клеток (2)
8	Более 66% (3)	Более 4 фокусов (3)	Большинство клеток (2)

Интерпретация данных: при сумме баллов менее 3 - НАСГ отсутствует; 3-5 баллов - пограничное значение; более 5 баллов - имеется НАСГ.

Аналогичная шкала разработана и для определения стадии фиброза при НАЖБП по результатам морфологического исследования (табл. 2).

Таблица 2. Шкала стадии фиброза при неалкогольной жировой болезни печени (NASH)

Стадия фиброза	Морфологические критерии
0	Нет фиброза
1a	Перисинусоидальный фиброз в III зоне, для идентификации которого требуется трехцветное окрашивание
1b	Перисинусоидальный фиброз в III зоне, отчетливо видимый при окраске гематоксилином и эозином
1c	Только перипортальный/портальный фиброз
2	Перисинусоидальный фиброз в III зоне в сочетании с перипортальным фиброзом
3	Перисинусоидальный фиброз в III зоне в сочетании с перипортальным и мостовидным фиброзом
4	Цирроз

9. НАЖБП – как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.

При НАЖБП по данным многочисленных исследований, показано, что наличие НАЖБП увеличивает риск развития ССЗ в 4,12 раза в сравнении с лицами без НАЖБП, причем у женщин этот показатель значительно выше, чем у мужчин (в 7,32 раза и в 3,56 раза соответственно). При наблюдении за лицами с НАЖБП в течение 21 года выявлено, что основной причиной смерти у этих больных стали ССЗ, что объясняет сравнительно низкие в настоящее время цифры развития цирроза печени в исходе НАЖБП.

В основе тесной взаимосвязи патологии печени и сердечно-сосудистой системы - общность патогенеза. Инсулинорезистентность признана общим главным фактором риска развития НАЖБП и ССЗ, поскольку гипергликемия и выраженные нарушения жирового обмена при снижении чувствительности рецепторов к инсулину способствуют развитию хронического системного воспаления, которое, в свою очередь, будет важным патогенетическим механизмом развития неалкогольного стеатогепатита и атеросклеротического поражения сосудов с развитием атеротромбоза и последующих сердечно-сосудистых событий. Аналогичные сывороточные маркеры хронического системного воспаления обнаруживаются как у больных НАЖБП, так и у больных ССЗ: С-реактивный белок, фибриноген (маркеры персистирующего воспалительного процесса),

ингибитор активатора плазминогена-1 (маркер неблагоприятного прогноза у больных с острым коронарным синдромом и у здоровых лиц без клинических проявлений ССЗ), провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α). Провоспалительные цитокины - ключевые факторы развития воспаления, поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке, активируют клетки эндотелия, инициируют экспрессию молекул адгезии, хемокинов, белков острой фазы, протромботическую активность эпителия.

В основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний при метаболическом синдроме лежит взаимное отягощение НАЖБП, абдоминального ожирения и инсулинорезистентности. Наличие НАЖБП сопровождается увеличением продукции атерогенных липопротеидов, повышением инсулинорезистентности и потенцировании нарушений обмена глюкозы, а также стимуляцией системного высвобождения многочисленных активных медиаторов (провоспалительных цитокинов, прокоагулирующих и профибриногенных факторов, прооксидантных молекул). Прогрессирование НАЖБП потенцирует накопление жировой ткани в других органах (почки, сердце), увеличивает содержание перикардального жира и непосредственно способствует развитию гипертрофии миокарда, атеросклероза сосудов, аритмий, хронической болезни почек.

Пациенты с НАЖБП имеют более высокую распространенность ишемической болезни сердца, степень тяжести которой, по данным коронарной ангиографии, коррелирует не с традиционными факторами риска (ожирение, СД 2-го типа, МС), а с проявлениями НАЖБП. Такие ранние маркеры субклинического атеросклероза, как расстройство гуморальной регуляции сосудистого тонуса и увеличение толщины интима-медиа сонной артерии, также определяются у больных НАЖБП независимо от ожирения и других установленных факторов риска ССЗ.

В последние годы опубликовано большое количество научных работ, свидетельствующих о том, что у больных НАЖБП наблюдается высокая частота обнаружения не только традиционных факторов риска ССЗ, но и так называемых "замещающих" маркеров, которые будут предикторами высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных НАЖБП. К ним относятся: увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, повышение С-реактивного белка, изменение жесткости сосудов, структурно-функциональные нарушения сердца (диастолическая дисфункция, ремоделирование сердца), удлинение интервала QT.

Толщина эпикардального жира тесно коррелирует с толщиной висцерального жира, атеросклерозом сонных и коронарных артерий, жесткостью сосудов и признана независимым фактором риска ССЗ. В исследованиях показано, что у пациентов с тяжелым стеатозом толщина эпикардального жира статистически достоверно выше, чем у пациентов с умеренным стеатозом ($9,7 \pm 0,2$ против $8 \pm 0,7$ мм соответственно).

Увеличение толщины интимы-медиа в высокой степени коррелирует с увеличением распространенности атеросклеротических бляшек и диагностируемой методом УЗИ НАЖБП в метаанализе 7 исследований, включающих около 3500 человек. Изменения толщины интима-медиа сонной артерии возникают уже на ранних стадиях гистологически верифицированного стеатоза печени и неуклонно прогрессируют по мере утяжеления гистологических проявлений НАЖБП, причем этот процесс не зависит от классических факторов сердечно-сосудистого риска, резистентности к инсулину и компонентов метаболического синдрома (Targher G., 2006).

Изменение жесткости сосудов у больных НАЖБП выявлено в ряде работ. Так, в одной из отечественных работ у пациентов с НАЖБП выявлена достоверная обратная корреляция между уровнями сывороточных АЛТ и лептина с приростом (в процентах) диаметра плечевой артерии, а также достоверная прямая корреляция прироста диаметра плечевой артерии (в процентах) с концентрацией апоА1 и адипонектина.

Структурно-функциональные нарушения со стороны сердца (преимущественно дисфункция левого желудочка в виде диастолической дисфункции) выявляются у молодых пациентов с НАЖБП даже при отсутствии ожирения, артериальной гипертензии и СД 2-го типа. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между стадией диастолической дисфункции, выраженностью стеатоза и ИР, а также между тяжестью структурно-функциональных нарушений сердца (размер левого предсердия, конечно-диастолический объем, давление в легочной артерии) и выраженностью поражения печени по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease, модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени).

Удлинение интервала QT, являющегося предиктором сердечно-сосудистой смертности в общей популяции за счет повышения риска развития злокачественных аритмий и внезапной смерти, наблюдалось в одном из исследований у 400 пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа и ассоциировалось с тяжестью НАЖБП ($p < 0,001$). Другие переменные, связанные с наличием СД и сопутствующими заболеваниями, не ослабляли связь между НАЖБП и удлинением QT.

В ряде работ показано, что лабораторно-инструментальные маркеры НАЖБП также будут маркерами высокого риска ССЗ у этих больных. Так, например, установлено, что

активность ГГТП, фермента, уровень которого служит одним из основных маркеров повреждения печени при НАЖБП, будет независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений. С высокой кардиоваскулярной смертностью и увеличением риска формирования неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени в общей популяции ассоциируются ультразвуковые признаки стеатоза печени и высокие значения FLI (Fatty Liver Index, индекс стеатоза печени). Значения FLI напрямую коррелируют с инсулинорезистентностью, толщиной комплекса интима-медиа, повышенным риском развития ишемической болезни сердца, высоким риском смертности как от сердечно-сосудистых причин, так и от патологии печени. У больных МС имеются ассоциации между значением FLI и толщиной эпикардального жира ($r=0,52$; $p=0,0001$), а также показателями ремоделирования миокарда (толщиной задней стенки левого желудочка, толщиной межжелудочковой перегородки, массой миокарда левого желудочка).

10. Лечение

Цели лечения больных НАЖБП - профилактика прогрессирования болезни для предотвращения прогрессирования заболевания в стеатогепатит, фиброз и цирроз, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Основные принципы лечения НАЖБП:

- снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
- обязательная отмена потенциально гепатотоксичных препаратов;
- коррекция метаболических нарушений:
- повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);
- коррекция нарушений липидного обмена;
- лечение окислительного стресса.

Комплексные меры по изменению образа жизни пациентов с НАЖБП способствуют снижению смертности от сердечно-сосудистых осложнений на 40%, что сопоставимо с эффективностью медикаментозной коррекции. Однако не существует унифицированного немедикаментозного подхода в лечении пациентов НАЖБП, поэтому целесообразным будет приспособление диеты, снижение массы тела и увеличение физической нагрузки к индивидуальным потребностям пациента.

Постепенное снижение массы тела и увеличение физической нагрузки - ведущие факторы в лечении НАЖБП, потеря массы тела при использовании гипокалорийной диеты или ее сочетание с повышенной физической активностью способствует уменьшению проявлений стеатоза. Для уменьшения выраженности стеатоза при НАЖБП требуется снижение массы

тела не менее чем на 3-5%, а для устранения некровоспалительных изменений в печени - не менее чем на 10%. Пациентам с НАЖБП противопоказано злоупотребление алкоголем.

Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности

Согласно данным метаанализа, применение метформина в течение 6-12 мес на фоне изменения образа жизни не снижало выраженности цитолиза и улучшало гистологическую картину печени только при сравнении с изменением образа жизни. Именно поэтому метформин не рекомендуется в качестве специфического средства для лечения НАЖБП с синдромом ИР, поскольку не оказывает существенного влияния на гистологическую структуру печени. Однако, метформин в дозе 20 мг/кг в сутки курсами не менее года назначается пациентам с НАЖБП и сопутствующим расстройством углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе для профилактики развития СД 2-го типа, а также больным с диагностированным СД 2-го типа на фоне избыточной массы тела. Дозу препарата рекомендуется наращивать постепенно, начиная с 500-850 мг/сутки. Перед назначением метформина необходимо исследование функции почек, так как препарат противопоказан при повышении уровня креатинина (более 0,132 ммоль/л у мужчин и 0,123 ммоль/л у женщин). Кроме этого, необходимо исключить патологические процессы, сопровождающиеся гипоксией (сердечная и дыхательная недостаточность, острая фаза инфаркта миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения, анемия, дегидратация, инфекционные заболевания, обширные операции и травмы, хронический алкоголизм, острый или хронический метаболический ацидоз, в том числе диабетический кетоацидоз и др.), поскольку применение метформина может спровоцировать в этих ситуациях развитие лактатацидоза. Пиоглитазон может быть использован для лечения морфологически подтвержденного НАСГ, но его безопасность и эффективность при длительной терапии в настоящее время не доказаны.

Фармакологическая коррекция гиперлипидемии

Последние научные данные показали, что у больных НАЖБП при отсутствии данных о повышенном гепатотоксическом риске под воздействием статинов они могут быть использованы для коррекции дислипидемии (но не для специфического лечения НАСГ). Гиполипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП, при необходимости - в комбинации с гепатопротекторами. На фоне лечения статинами рекомендуется активный лабораторный мониторинг каждые 3-4 нед (определение билирубина, трансаминаз, ГГТП, ЩФ, глюкозы, ТГ, общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, инсулин). Кроме статинов, при нарушении липидного обмена у больных НАЖБП можно применять: производные фиброевой кислоты (фибраты), никотиновую кислоту, секвестранты желчных кислот (ионно-обменные смолы).

У пациентов НАЖБП с триглицеридемией в качестве средства первой линии рекомендованы омега-3 жирные кислоты.

Лечение окислительного стресса

Патогенетически обосновано назначение лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантными, противовоспалительными и противифибротическими механизмами действия.

Средством терапии первой линии в качестве антиоксиданта у больных НАЖБП является витамин Е. В суточной дозе 800 МЕ у пациентов с НАЖБП, не страдающих СД, препарат улучшает гистологическую картину печени, однако до получения убедительных данных об эффективности и безопасности его не следует назначать пациентам с НАЖБП, не подтвержденной гистологическим исследованием, сочетающейся с СД, а также при ЦП в исходе НАЖБП. Не отработаны сроки безопасного применения препарата.

Патогенетически обоснованным является применение при НАЖБП адеметионина.

Известно, что при хронических заболеваниях печени любой этиологии (в том числе при НАЖБП) уровень эндогенного адеметионина снижается из-за нарушения синтеза фермента метионаденосилтрансферазы (МАТ). Адеметионин представляет собой эндогенный биологически активный метаболит метионина, имеется во всех тканях организма и участвует в важнейших биологических реакциях. Наиболее хорошо изученные среди них - транسمетилирование, необходимое для образования фосфатидилхолина из фосфатидилэтаноламинов, транссulfирование и аминопропилирование. Будучи активным незаменимым участником этих реакций, адеметионин участвует в регуляции таких функций печени, как регенерация, дифференцировка и детоксикация. В частности, адеметионин - мощный антиоксидант и донор для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нуклеиновых кислот и белков. В эксперименте показано, что недостаток адеметионина приводит к нарушению синтеза фосфатидилхолина и сборки ЛПОНП, которые ответственны за элиминацию ТГ и жирных кислот из гепатоцита, что сопровождается развитием и прогрессированием стеатогепатита. В клинических исследованиях установлено прогрессирующее снижение уровня адеметионина в организме на всех стадиях патологических изменений в печени, при этом дефицит адеметионина напрямую коррелирует с такими показателями окислительного стресса, как уровни токсичных альдегидов и глутатиона, ассоциированных с повреждением митохондрий. Именно поэтому патогенетически обоснованным будет заместительная терапия адеметионином, в том числе на доклинических стадиях заболевания, когда изменения биохимических маркеров печени -

случайная находка при бессимптомном течении патологии, например, при стеатозе или НАСГ минимальной активности.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), как препарат, обладающий противовоспалительным, мембраностабилизирующим и иммуномодулирующим действием, может быть использована для лечения НАЖБП с признаками стеатоза и стеатогепатита. Назначается в дозе 10-15 мг/кг в сутки в 2 приема не менее года, иногда до 2 лет и более. Имеются данные о снижении цитолитического синдрома и уменьшении выраженности стеатоза печени при лечении больных НАЖБП УДХК.

Эффективность фосфолипидов в терапии заболеваний печени реализуется за счет способности 3-*sn*-фосфатидилхолина (основное действующее вещество) включаться в поврежденные участки мембран гепатоцитов. Фосфолипиды также способны конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот, что увеличивает пластичность мембран и улучшает их функционирование.

Нарушение микробиоценоза кишечника у больных НАСГ - показание для проведения его санации антибактериальными препаратами (рифаксимин 400 мг 2 раза в сутки после еды, метронидазол 250 мг 3 раза в сутки, ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в сутки 5-7 дней) с последующим назначением пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков, синбиотиков на 3-4 нед.

Бариатрические вмешательства могут иметь ряд серьезных последствий, существенно ограничивающих их применение, в связи с чем должны они проводиться только по жестким показаниям.

Каждые 6 мес рекомендуется:

- определение антропометрических данных (масса тела, индекс массы тела, окружность талии);

- определение сывороточных печеночных тестов (трансаминазы, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза);

- определение показателей углеводного и липидного обмена (глюкоза, триглицериды, общий холестерин, ХЛПНП, ХЛВП, инсулин);

- определение степени фиброза печени с помощью неинвазивных методов диагностики (фиброэластометрия, сывороточные тесты);

- электрокардиография, мониторинг артериального давления (в группах высокого риска ССЗ).

Каждые 12 мес рекомендуется:

- проведение УЗИ органов брюшной полости;

- проведение эхокардиографии (в группах высокого риска ССЗ).

Предикторами высокого риска прогрессирования НАЖБП с развитием гепатита и фиброза будут: возраст старше 45 лет, женский пол, индекс массы тела более 28 кг/м², постоянное увеличение уровня АЛТ более 2 норм, уровень ТГ более 1,7 ммоль/л, артериальная гипертензия, СД 2-го типа, индекс ИР (НОМА-IR) более 5. Наличие 2 и более критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени.

В целях выявления больных с высоким риском развития ССЗ в группах риска рекомендуется определение:

- степени выраженности стеатоза по УЗИ;
- уровней АЛТ, ГГТП, С-реактивного белка, адипонектинов, фактора некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6;
- расчет индекса стеатоза печени $FLI = (e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) / (1 + e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) \times 100$, где ТГ - триглицериды, ИМТ - индекс массы тела, ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ - окружность талии (при значении 30-60 - риск высокий!);
- оценка комплекса QT;
- измерение толщины комплекса интима-медиа;
- измерение толщины эпикардального жира;
- оценка показателей ремоделирования миокарда (толщина задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, масса миокарда левого желудочка).

11. Литература

Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение.

Рекомендации для терапевтов, третья версия. Лазебник Л. Б.1, Голованова Е. В.1, Туркина С. В 2020

Неалкогольная жировая болезнь печени И.В.Маев, Д.Н. Андреев, Москва 2020

Неалкогольная болезнь печени: лечение с позиции доказательной медицины. Лечащий врач. 2017

Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016г, И.В.Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева Е.И.Кузнецова, 2017г

Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения, И.В.Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый 2019

Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. И.В.Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева Е.И.Кузнецова Врач 2017.