

Чеснокова Л.В.¹, Багиров Р.Н.¹, Курская А.Г.², Гончарова М.В.², Сидорова Е.А.², Воробьев И.А.³, Трошина И.А.¹, Медведева И.В.¹

Неалкогольная жировая болезнь печени, как компонент метаболического синдрома

1 - ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Тюмень; 2 - ГЛПУ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень; 3 - Проблемная научно-исследовательская лаборатория клинической и профилактической гастроэнтерологии ТО ЮУНЦ РАН, г. Тюмень

Chesnokova L.V., Bagirov R.N., Kurskaya A.G., Goncharova M.V., Sidorova E.A., Vorobyev I.A., Troshina I.A., Medvedeva I.V.

Non-alcoholic fatty liver disease as a component of metabolic syndrome

Резюме

Согласно современным представлениям, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома (МС). Как самостоятельная нозологическая единица, НЖБП протекает в двух основных формах: жировой гепатоз (стеатоз) печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с тенденцией развития фиброза, а в последующем цирроза печени. Превышение внутриклеточных жирных кислот, окислительный стресс, фактор некроза опухоли- α и митохондриальная дисфункция являются причинами повреждения печени, что приводит к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В связи с этим все большее значение приобретают вопросы ранней диагностики и лечения НЖБП у больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность

Summary

According to current views, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is regarded as a hepatic manifestation of metabolic syndrome (MS). As an independent nosological unit NAFLD proceeds in two main forms: steatosis (steatosis of the liver), nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with a tendency to fibrosis and subsequent cirrhosis. Excess intracellular fatty acids, oxidant stress, tumor necrosis factor- α , and mitochondrial dysfunction are causes of hepatocellular injury, thereby leading to disease progression and to the establishment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). In this regard, are becoming increasingly important issues of early diagnosis and treatment NAFLD in patients with metabolic syndrome.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance

«Пандемия XXI века» — такое определение дали эксперты ВОЗ метаболическому синдрому (МС). Часто его колеблется от 10,6% в Китае до 24% в США [1]. С грустью можно представить, что в будущем нашу планету будут населять тучные люди с высоким артериальным давлением, сахарным диабетом (СД) и гиперлипидемией. Угрожает МС не только старшему поколению, но и детям. Уже сейчас МС выявляется у 16% лиц в возрасте от 6 до 19 лет. Столь тревожная тенденция ведет к усилению эпидемии МС среди взрослого населения и создает все большую угрозу здоровью будущих поколений [2].

Согласно IDF-критериям (2005) МС диагностируется у пациентов с абдоминальным ожирением (АО), при котором окружность талии (ОТ) мужчин составляет более 94 см, женщин — более 88 см, и при наличии двух из четырех признаков: липопротеины высокой плотности (ЛПВП) < 0,9 ммоль/л для мужчин, < 1,1 ммоль/л для женщин; гипергликемия натощак > 5,6 ммоль/л; АД > 130/85 мм рт. ст.; гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л [3, 4].

К ключевым патогенетическим факторам развития МС относят нарушение пищевого поведения, дисбаланс гормонов пищеварительного тракта, функциональное состояние печени, поджелудочной железы, дисбактериоз толстого кишечника [5]. Сегодня известно, что каждый компонент МС в отдельности и их кластеры сопровождаются вторичным метаболическим поражением печени, главным образом по типу неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) [6, 7, 8], когда более 5% массы органа составляет жир, накапливаемый в гепатоцитах в виде триглицеридов.

В ряде работ показано, что НЖБП повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от других предикторов и проявлений МС и увеличивает смертность от них в 1,8 раза [9-11]. В последние десятилетия в лечении и профилактике ИБС достигнуты несомненные успехи, совершенствуются подходы к коррекции основных кластеров МС, как основной внеозологической клинической и патобиохимиче-

ской «предтечи» сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Однако нужно учитывать, что векторы приложения этих подходов находятся на конечных этапах проявлений МС. Вместе с тем, как изменения на уровне печени и кишечника, играющие пусковую (триггерную) «роль в его патогенезе, зачастую игнорируются [12].

Печень стоит у истоков нарушения липидного и углеводного метаболизма, опосредованно приводит к дисфункции поджелудочной железы, развитию инсулинорезистентности [13, 14]. Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС и сами становятся органами-мишенями [15]. Изучение проблемы НЖБП в последнее время привлекает все большее внимание специалистов разных направлений: эпидемиологов, гастроэнтерологов, фармакологов, эндокринологов и даже хирургов - трансплантологов [16, 17].

В настоящее время распространенность НАЖБП в общей популяции неизвестна. Ряд исследований, которые проведены в Италии и Японии, показали, что встречаемость жировой дистрофии печени колеблется от 3 до 58% [18]. Такой диапазон обусловлен социально-экономическими различиями между изучаемыми группами. Частота НЖБП у больных СД 2 типа и ожирением варьируется от 70 до 100% по данным различных исследований. При этом СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) были отмечены у 10-75%, ожирение – у 30-100%, гипертриглицеридемия – у 20-92% пациентов с НЖБП. Само по себе сочетание диабета и избыточной массы тела повышает риск развития НЖБП. Так, среди лиц с ожирением и СД 2 типа стеатоз печени обнаруживается у 100% пациентов, у 50% - выявляется стеатогепатит, а у 19% - цирроз печени [19]. Несмотря на отсутствие четких отчетливых статистических данных, можно предположить, что в России из более 2 млн. больных сахарным диабетом 2 типа у 2/3 имеется НАЖБП. По данным клиники профилактики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, доля НАСГ в структуре хронических заболеваний печени, при которых потребовалось выполнение пункционной биопсии, составила 5,2%, удельный вес НАСГ и цирроза печени в исходе НАСГ у больных с хроническим заболеванием печени неуточненной этиологии – 6,8% [20, 21].

НЖБП встречается во всех возрастных группах, в том числе у 3% детей с нормальной массой тела и 23-53% детей с ожирением. Но, чаще всего НЖБП выявляется в возрасте 40-60 лет. В большинстве исследований было отмечено, что среди пациентов с НЖБП преобладают женщины – 53-85%. Однако до сих пор неясно, что способствует большему распространению НЖБП среди женщин – гормональный фон или более высокая частота ожирения. В ряде работ НЖБП с одинаковой частотой обнаруживалось у мужчин и женщин [22]. В настоящее время нельзя однозначно ответить на поставленные вопросы: слишком различаются данные специалистов из разных географических регионов о распространенности НЖБП, противоречивы результаты изучения естественного течения заболевания (какова истинная «цирозоген-

ность» НЖБП?), до сих пор нет четких рекомендаций по лечению заболевания [23, 24].

НЖБП в последние годы рассматривается как компонент метаболического синдрома [25, 26]. По данным морфологического исследования пациентов с НЖБП, выделяют жировую печень (неалкогольный стеатоз), неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени [27].

НЖБП может быть как проявлением различных заболеваний, так и самостоятельной патологией [28]. Но известная полиэтиологичность НЖБП и отсутствие специфических лабораторных маркеров дифференциальной диагностики [29, 30, 31, 32, 33] формируют понимание жировой инфильтрации печени как неспецифического ответа на воздействия, сходные по механизмам повреждения с группой заболеваний, которые приводят к депонированию в печени жира и обозначаются морфологическим термином «жировая инфильтрация печени».

Выделяемые ныне 4 морфологические формы жировой дистрофии – очаговая диссеминированная без клинических проявлений, выраженная диссеминированная, зональная (в различных отделах дольки) и диффузная, по сути, отражают стадийность НЖБП как динамически прогрессирующего дисметаболического процесса: развиваясь от центра, накопление жировых включений в гепатоцитах постепенно полностью охватывает дольки печени. Мелкокапельный стеатоз в гепатоцитах без видимых нарушений структуры клеток постепенно трансформируется в крупнокапельные изменения со смещением ядер к периферии гепатоцитов [34]. При разрыве мембран гепатоцитов происходит слияние нескольких жировых капель с образованием жировых кист, в цитоплазме часто обнаруживаются нессливающиеся, окруженные тонкой мембраной капли жира, характеризующие хронический процесс – жировую дегенерацию печени [35, 36].

В целом, морфо-клинические характеристики печени при ожирении подразделяют на известные последовательные этапы [37]:

- стеатоз – преобладание жировой дистрофии гепатоцитов над всеми другими морфологическими изменениями;
- стеатогепатит – выраженные воспалительные инфильтраты как в строме, так и в паренхиме с наличием очаговых некрозов;
- стеатофиброз – преобладание фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры;
- стеатоцирроз – нарушение дольковой структуры печени.

Течение НЖБП в целом благоприятное и при отсутствии повреждающих агентов характеризуется длительным стабильным, непрогрессирующим течением. При наличии сопутствующих факторов риска у части пациентов со стеатозом печени прогрессирует фиброз (до 20-37%). Независимыми предикторами тяжелого, прогрессирующего течения болезни являются: возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, СД 2 типа, женский пол. 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.

До сих пор не выяснены точные механизмы фиброгенеза печени при ИР [38]. Основным метаболическим фактором, лежащим в основе НЖБП, является инсулинорезистентность. До 25% больных с НЖБП могут не страдать ожирением, но иметь четкие лабораторные доказательства инсулинорезистентности [39]. При развитии ИР происходит нарушение цикла глюкоза-свободные жирные кислоты (СЖК). Сегодня известно, что развитие стеатоза может быть обусловлено множеством факторов:

- чрезмерным экзогенным поступлением из кишечника продуктов гидролиза липидов в гепатоциты жиров и жирных кислот, превышающим способность гепатоцитов к секретиции липидов, что и приводит к депонированию жира;

- рядом эндогенных механизмов [40, 41], таких как:

- поступление жира с пищей в избыточном количестве;

- усиление периферического липолиза (действие алкоголя, никотина, кофеина, катехоламинов, кортизола и др.) и захват жирных кислот печенью из кровотока;

- усиленный синтез жирных кислот и/или их этерификация;

- снижение β -окисления и утилизации жирных кислот гепатоцитами;

- блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и их секретиции (угнетение процессов окисления жирных кислот в митохондриях);

- функциональная печеночная недостаточность и нарушение секретиции липопротеинов из гепатоцитов;

- снижение синтеза и/или дефицит белка в гепатоцитах;

- влияние инсулинорезистентности на развитие метаболической гепатопатии.

Как видно, сочетание многих из указанных факторов имеет место при НЖБП и МС. Избыток инсулина, характерный для последнего состояния, способствует усилению липолиза висцерального жира с освобождением огромного количества свободных жирных кислот (СЖК). Повышение окисления СЖК печенью приводит к активации глюконеогенеза, а уменьшение чувствительности гепатоцитов к инсулину – к снижению поглощения глюкозы. Таким образом, на фоне инсулинорезистентности печень активно усваивает желчные кислоты и синтезирует в гепатоцитах триглицериды *de novo*, что и содействует развитию и прогрессированию стеатоза [42, 43].

Избыточное образование СЖК обусловлено усиленным липолизом на фоне ожирения, что является дополнительным предиктором формирования ИР. Увеличение пула СЖК приводит к отложению жира в нехарактерных для него органах и тканях, что является причиной стеатоза печени и липотоксичности. СЖК обладают прямой и опосредованной продуктами окисления липидов (ПОЛ) токсичностью, что приводит к ингибированию К/Na АТФ-азы, угнетению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования, активизации PPAR- α пути утилизации избытка СЖК [44].

ПОЛ сопровождается набуханием митохондрий, ломкостью лизосом, нарушением целостности клеточных мембран, что влечет за собой накопление токсических промежуточных продуктов, стимулирующих коллагенообразование, и опосредует образование телец Маллори (отложение перекрестно связанных мономеров штокератина). Таким образом, основным механизмом развития НАСГ является накопление в печени свободных жирных кислот, которое приводит к несоответствию синтеза и секретиции триглицеридов, стимулирующих воспалительные реакции, и в дальнейшем – к фиброзу. При этом стеатогепатит (СГ) рассматривается как воспалительный фактор, индуцирующий прогрессирование НЖБП [45].

Уже на стадии СГ установлены существенные изменения метаболизма компонентов внеклеточного матрикса: усиление интенсивности синтеза коллагена, гликозаминогликанов, острофазовых белков на фоне достоверного снижения интенсивности процессов коллагенолиза и биосинтеза гликопротеинов [46]. Увеличение потребления кислорода гепатоцитами сопровождается образованием его активных радикалов и усилением реакции ПОЛ [47]. Также в патогенезе НАСГ важную роль играет индукция цитохрома P450 2E1 (CYP 2E1) в печени. Подобная зависимость была описана Weltman и соавт. НАСГ был индуцирован диетой со сниженным потреблением метионина и холина. Так, 4-недельная диета со сниженным количеством метионина и холина вызывала возникновение в печени макровезикулярного стеатоза и значимого воспаления [48].

Одной из возможных причин, способствующих развитию воспаления при НАСГ, является эндотоксинемия, связанная с дисбиозом кишечника. Развитие этого заболевания характеризуется увеличением выработки ИЛ-6, -8 и ФНО- α , повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам [49].

Патогенез НЖБП представлен в виде «теории двух ударов». Поступление большого количества СЖК в печень при ожирении рассматривается как «первый удар» – происходит формирование стеатоза печени. Параллельно происходит каскад реакций окисления СЖК с образованием продуктов ПОЛ и активных форм кислорода – «второй удар». Происходящие вслед за этим реакции ведут к разобщению окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и, в конечном счете, способствуют некрозу и апоптозу гепатоцитов, т.е. приводят к фиброзу печени.

Немаловажную роль в патогенезе НАЖБП отводят генетическому полиморфизму генов, участвующих в регуляции метаболизма липидов и углеводов:

1. МикроРНК-10b miRNA-10b регулирует накопление липидов и уровень триглицеридов в культуре клеток L02, подавляя синтез α -рецепторов. PPAR- α активируют гены ферментов окисления СЖК и подавляют их транспорт в гепатоциты. Блокада этих рецепторов, вероятнее всего, и служит непосредственной причиной развития стеатоза [50].

2. Полиморфизм генов ENPP1/PC-1 Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg – маркер повышенного риска ФП и более злокачественного течения заболевания [51].

3. Полиморфизм гена PNPLA3, кодирующего синтез белка адипонутрина, действие которого приводит к снижению активности триацилглицеролгидролазы и увеличению концентрации триглицеридов за счет снижения ди-глицеридов [52].

4. Полиморфизм гена MTP-493 G/T гена, кодирующего белок-переносчик триглицеридов в аполипопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Неполноценность этого белка приводит к нарушению утилизации липидов из клеток печени [53].

Помимо адипокинов, стромальные клетки жировой ткани секретируют ряд ростовых факторов, включая фактор роста гепатоцитов (HGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Можно предполагать, что периферический циркадный ритм участвует в патогенезе ожирения и метаболических нарушений [54].

Фиброз печени является результатом хронического повреждения печени и накопления внеклеточных матриксных протеинов (ВМП), что характеризует большинство типов хронических болезней печени [55]. Печеночный фиброз ассоциируется с изменением как количества, так и качественного состава экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (ЭКМ). При сильно выраженных морфологических изменениях печень содержит примерно в 6 раз больше ЭКМ, включая коллаген (1,3 и 4 типов), фибронектин, ондулин, эластин и протеогликаны. Звездчатые клетки печени (ЗКП) являются основным продуцентом ЭКМ в поврежденной печени. В нормальной печени ЗКП находятся в пространстве Диссе и являются основным аккумулятором (хранилищем) витамина А. Вследствие хронического повреждения наблюдается активация ЗКП или их дифференцировка в миофибробластоподобные клетки, которые приобретают сократительные, провоспалительные и фиброгенетические свойства [56, 57].

Адипокины, которые являются цитокинами жировой ткани, также принимают участие в фиброгенезе в печени. Лептин необходим для активации ЗКП и развития фиброза [58, 59].

Если длительное время пытались определить первопричину воспаления, то исследования последних лет показали, что сама тучность способствует провоспалительному выделению цитокинов и формированию воспалительного процесса в печени [60, 61, 62, 63, 64, 65, 66]. Установлено также, что цитокины адипоцитов («адипокины») и лептин могут играть ключевую роль в прогрессировании НЖБП [67], так как TNF- α и некоторые другие приводят не только к повреждению гепатоцитов, но и к развитию инсулинорезистентности [68].

Таким образом, реализуется неспецифическая цепная реакция: секреция цитокинов, включая TNF- α , интерлейкины-6, -8, -2, -1 \rightarrow некроз/апоптоз гепатоцитов \rightarrow активация стеллатных клеток Ито трансформирующим фактором роста- β \rightarrow стимуляция избыточного коллагенообразования с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса – цирроза печени. Повышение в крови больных СГ профиброгенных цитокинов в тесной взаимозависимости коррелирует с активностью цитолитического синдрома, интенсивностью фибрози-

рования печени, степенью инсулинорезистентности, гиперлипидемии, содержанием в крови лептина, показателями эндотелиальной дисфункции [69,

70, 71].

Для большинства случаев НАСГ не характерно наличие яркой симптоматики; больные, как правило, не предъявляют каких-либо жалоб. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности. В большинстве случаев поражение печени выявляется при обследовании по поводу других проявлений МС: ожирения, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, СД 2 типа, желчнокаменной болезни и т.д.

Наиболее распространенным симптомом является астения. Реже отмечаются чувство тяжести, ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, не имеющие отчетливой связи с какими-либо провоцирующими факторами. При осмотре у 50-75% больных обнаруживается увеличение размеров печени, в ряде случаев – увеличение селезенки. Диспепсические явления, кожный зуд, желтуха, «печеночные знаки», признаки портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит), выявляются редко, преимущественно на стадии цирроза. Снижение мышечной массы имеет место у 15-30% больных, однако трудно диагностируется из-за ожирения [72, 73].

Пункционная биопсия печени, оставаясь «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, представляет собой инвазивную процедуру, которая проводится в госпитальных условиях, имеет ряд противопоказаний и сопряжена с риском осложнений вплоть до летальных исходов. Это послужило основанием для создания методов неинвазивной оценки хронических диффузных заболеваний печени. Для верификации НАЖБП разработан ряд неинвазивных диагностических методик, которые позволяют оценить степень выраженности некро-воспалительной активности, степень стеатоза и стадию фиброза печени:

1. Диагностическая панель «ФиброМакс» (в частности, АктиТест, ФиброТест, СтеатоТест и НэшТест)

2. ФиброТест предназначен для диагностики фиброза печени, в состав этого теста входит 5 биохимических показателей: α 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП, общий билирубин, которые связаны в дискриминантную функцию.

3. АктиТест оценивает степень некро-воспалительной реакции в ткани печени и включает перечисленные выше 5 компонентов и дополнительно АЛТ, связанные в дискриминантную функцию.

СтеатоТест оценивает в процентном отношении количественное содержание жировой ткани в печени. Компоненты этого теста представлены показателями АктиТеста, а также глюкозой, триглицеридами, холестерином и весом больного. НэшТест разработан с целью диагностики НАСГ у больных с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, сахарным диабетом или гиперлипидемией. Компоненты этого теста включают все показатели СтеатоТеста и уровень АСТ, связанными в дискриминантную функцию. Из представленных биохимических показателей, с учетом пола, возраста, роста и веса пациента, на основании математического анализа расчи-

тываются индексы, соответствующие определенной степени некро-воспалительной реакции, степени стеатоза, стадии фиброза и выраженности НАСГ. Методика с диагностической панелью СтеатоСкрин позволяет выявить риск развития фиброза и выраженность стеатоза печени у больных НАЖБП. Эластография печени на аппарате «ФиброСкан» позволяет оценить наличие и степень выраженности фиброза печени.

Лечение

Главная цель лечения состоит в том, чтобы предотвратить развитие цирроза печени и его осложнений. Большинство мероприятий направлено на коррекцию метаболического синдрома (особенно преодоление инсулинорезистентности, оксидативного стресса, гиперлипидемии) [74]. Однако этого недостаточно для полноценного лечения НАЖБП, и требуется дополнительное введение антиокислительных или цитопротективных агентов, необходимых для регресса некровоспалительных поврежденных гепатоцитов и фиброза. [75]. Строгие схемы ведения больных НАСГ на сегодняшний день не разработаны. При выборе метода лечения учитывают основные этиопатогенетические факторы и фоновые заболевания. В случаях развития НАСГ на фоне ожирения и СД наиболее эффективно постепенное снижение массы тела, достигаемое соблюдением диеты и адекватных физических нагрузок. [76, 77, 78, 79]. Физические упражнения продолжительностью не менее 1ч в день в сочетании с диетой приводят к достоверно более значимому улучшению биохимических и гистологических параметров по сравнению только со снижением калорийности рациона. Уменьшение массы тела (500-1000 г/нед) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности [80]. Выбор оптимальной тактики медикаментозной терапии НАСГ определяется многофакторным генезом болезни. С учетом накопленных доказательств о ведущей роли ИР в патогенезе НЖБП логично применение лекарственных средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину (инсулиносенситайзеров). Это препараты метформин, относящийся к группе бигуанидов, и тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон) [81].

Метформин представляет собой эффективное лекарственное средство, направленное на преодоление ИР на всех уровнях: в печени, скелетной мускулатуре, жировой ткани [82]. На молекулярном уровне действие метформина преимущественно обусловлено активацией АМФ-зависимой протенинказы печени. В печени метформин усиливает инсулиноопосредованную супрессию продукции глюкозы, преимущественно посредством подавления глюконеогенеза. В скелетных мышцах он способствует фосфорилированию инсулинового рецептора и

транслокации переносчика GLUT-4, в результате чего повышаются захват глюкозы и синтез гликогена. В жировой ткани метформин стимулирует резертификации СЖК и подавляет липолиз. Снижение уровня циркулирующих СЖК уменьшает их цитотоксическое действие на гепатоциты [83, 84]. Метформин оказывает также центральное аноректическое действие [85]. Исследование эффективности метформина (20мг/кг/сут, что соответствовало 1700-2000мг/сут в течение 12 мес) у больных, не страдающих СД 2 типа или НТГ позволяет снизить степень ИР у 63,3% больных НАСГ [86]. Тиазолидиндионы или глитазоны – относительно недавно появившейся класс препаратов, селективно повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов. Посредством связывания с ядерным пероксисомальным пролифератором-γ они индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие СЖК, а также подавляют синтез ЖК в печени, повышают активность клеточного транспортера глюкозы GLUT-4, вследствие чего улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижаются концентрации глюкозы, инсулина, ТГ и СЖК в крови [87, 88]. Применение глитазонов второго поколения (росиглитазон в дозе 4-8мг/сут) в комбинации с метформином (20мг/кг/сут) у больных НАСГ в течение 12 мес эффективнее по сравнению с монотерапией метформином или росиглитазоном снижает ИР (84,2%) [89]. Патогенетически оправдано назначение больным НЖБП и НАСГ лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью, таких как эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, бетаин, липоевая кислота, витамин Е. Урсодоэксихоловая кислота (УДХК) – препарат, минимизирующий токсичность желчных кислот и обладающий антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами [90, 91].

В настоящее время разрабатываются новые препараты для лечения НАЖБП. Среди них можно отметить: GS 9450, пероральный ингибитор каспаз – ферментов, обеспечивающих апоптоз; ингибитор апоптоза — TRO19622, лекарственного средства, способного увеличивать продолжительность жизни кардиомиоцитов, нейронов и гепатоцитов. Предположительным механизмом действия препарата является связывание с белками мембраны митохондрий, регулирующих апоптоз; ингибитор фосфодиэстеразы – ASP9831, антагонист каннабиноидных рецепторов 1 типа CP-945598 и рекомбинантный лептин [92].

НАЖБП является одной из актуальных междисциплинарных проблем в медицине. Клиническая манифестация НАЖБП проходит на поздних стадиях развития, что значительно сужает спектр лечебных мероприятий. Необходимо выявлять НАЖБП на ранних, потенциально обратимых стадиях развития заболевания, и комплексно подходить к лечению. ■

Чеснокова Л.В., к.м.н., заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением многопрофильной клиники ГОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России, г. Тюмень; Багиров Р.Н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России, г. Тюмень; Курская А.Г., без ученой степени, врач-терапевт приемного отделения ГЛПУ ТО «ОКБ №2», г. Тюмень; Гончарова М.В., без ученой степени, врач-терапевт «Центр здоровья» ГЛПУ ТО «ОКБ №2», г. Тюмень; Сидорова Е.А., без ученой степени, врач-терапевт

приемного отделения ГЛПУ ТО «ОКБ №2», г. Тюмень; Воробьев И.А., к.б.н., заместитель руководителя проблемной научно-исследовательской лаборатории клинической и профилактической гастроэнтерологии ТО ЮУНЦ РАМН, г. Тюмень; Трошина И.А., д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития России, г. Тюмень; Медведева И.В., Член-корреспондент РАМН, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития России, г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Воробьев И.А. 625000 г. Тюмень, ул. Мельникайте, 117 diva74@bk.ru

Литература:

1. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. // Кардиология. - 2004. - № 9. - С. 15
2. Ford E. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. // Diabetes Care November. 2005; 28, 11: 2745-2749.
3. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справочник поликлинического врача. 2008, 3. С. 71-74.
4. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Золотаревский В.Б. и др. Диагностическая точность эластометрии у больных ХГС/ХГВ на разных стадиях фиброза печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2007; XVII (5): 90.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium medicum. 2004. С.16815.
6. Егорова Е.Г., Ильченко Л.Ю. Печень и метаболический синдром // Гепатология. - 2005. - № 4. - С. 28-35.
7. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Рус. мед. журн. - 2005. - Т. 13, № 26. - С. 1706-1720.
8. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Кондратова Н.В., Ушакова Т.И. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита // Гепатология. - 2005. - № 5. - С. 30-36.
9. Борисенко Е.Г., Кравцова Н.Н., Чорбинская С.А. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени // Врач. 2009. № 3. С.26-29.
10. Кравцова О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., и соавт. Использование компьютерной программы для определения степени риска коронарных событий у лиц с метаболическим синдромом, по результатам пятилетнего наблюдения // Кремлевская медицина. 2006. № 2. С.15-17.
11. Чорбинская С.А., Кравцова Н.Н., Чернышева Г.В. и соавт. Развитие концепции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний // Кремлевская медицина. 2003. № 1. С.11-14.
12. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, № 2, 2008, стр.92-96.
13. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. 2001. № 2. С. 56-60.
14. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympato-adrenal system. N. Engl. J. Med. 1996; 334:374-381.
15. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Русский медицинский журнал. 2005. Т.13. № 26. С. 1706-1712.
16. Заболевания печени и желчного пузыря. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2007. - 234с.
17. Bacon В., Faravash M.J., Janney C.G. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. Gastroenterology 2004; 107: 1103-6.
18. Bellentani S., Saccoccio G. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann Intern Med. Jan 2002, 132(2):112-7.
19. Богомолов П.О., Подиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // Consilium medicum. - 2006. - Т. 4, № 1. - Доступен по URL: http://www.consilium-medicum.com/media/refer/06_01/56.shtml.
20. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и соавт. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2007. - Т. 17, № 1. - С. 90.
21. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и соавт. Биопсия и морфологическое исследование в диагностике хронических заболеваний печени неуточненной этиологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2007. - Т. 17, № 1. - С. 90.
22. Park J.W., Jeong G., Kim S.J. et al. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2007. - Vol 22, N 4. - P. 491-497.
23. Matteoni C., Younossi Z.M., Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical pathological severity. Gastroenterology 2009; 116: 1413-9.
24. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. Российские Медицинские Вести 2010, том XV. №1, С 1-6.
25. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. 2003. № 10. С. 31-39.
26. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Егорова Е.Г. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности // РМЖ. 2008. № 4. С.161-167.
27. Luo JW, Shao JH, Bai J et al. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis Zhonghua Gan Bing Za Zhi 2006; 14 (5): 395-7.
28. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Тер. арх. - 2006. - Т. 78, № 4. - С. 32-38.
29. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит // Врач. - 2006. - № 7. - С. 33-37.
30. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2002. - Т. 12, № 4. - С. 21-25.
31. Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В. Жировой гепатоз // Тер. арх. - 2006. - Т. 78, № 1. - С.83-86.
32. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // Рус. мед. журн. - 2002. - Т. 4, № 1. - С. 30-31.
33. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В. и др.

- Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2005. - Т. 15, № 6. - С. 78-84
34. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома (Обзор литературы) Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2008. - Т. 18, № 1. - С. 26-36.
 35. Морозов И.А. Липидные включения печени // Гепатология. - 2005. - № 3. - С. 11-16.
 36. Яковенко Э.П. Неалкогольные стеатогепатиты как результат нарушения процессов пищеварения и баланса кишечной микрофлоры // Consilium medicum. - 2005. - Приложение. - С. 2-6.
 37. Голощапов А.В. Характеристика основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома и морфо-функциональное состояние печени у молодых мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб, 2004. - 22 с.
 38. Федоров И.Г., Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение // Consilium medicum. - 2004. - Т. 6, № 6. - С. 401-405.
 39. Богомолов П.О., Подиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // Consilium medicum. - 2005. - Экстр. выпуск - С. 11-12.
 40. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // Русс. мед. журн. - 2002. - Т. 4, № 1 - С.30-31.
 41. Фадеенко Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроэнтерология. - 2003. - № 3 (13). - С. 9-17.
 42. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Сучасна гастроэнтерология. - 2006. - № 4 (30). - С. 8-12.
 43. Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В. Жировой гепатоз // Тер. арх. - 2006. - Т. 78, № 11. - С. 83-86.
 44. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В. и др. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2005. - Т. 15, № 6. - С. 78-84.
 45. Ильченко Л.Ю., Виницкая Е.В. Повреждение клеточных мембран при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах и их коррекция // Эксп. клин. гастроэнтерол. - 2002. - № 1. - С.64-65.
 46. Хухлина О.С. Особенности патоморфологических и метаболических параметров фиброза печени у больных с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени // Сучасна гастроэнтерология. - 2005. - № 5 (25). - С. 34-40.
 47. Luo JW, Shao JH, Bai J et al. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis. Zhonghua Gan Bing Za Zhi 2006; 14 (5): 395-7.
 48. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение // Consilium Medicum. 2004. Т.6. № 6. С.405.
 49. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенко А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-эпидемиологические особенности, принципы диагностики и лечения // Проблемы женского здоровья. 2007. Т.2. № 4. С. 71-82.
 50. Zheng Lin, Lv Guo-cai, Sheng Jifang, Yang Yi-da. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2010, 25, 156-163.
 51. Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Gut. 2010, 59: 267-73.
 52. Loos R. J. F., Savage D. B. Inherited susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease // Diabetologia. 2009, 52: 1000-1002.
 53. Oliveira Claudia Pinto Marques Souza, Stefano Jose Tadeu, Ana Mercedes Cavaleiro Ana Mercedes et al. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2010, 25: 357-361.
 54. Мазурин Н.В. 17-й Европейский конгресс по ожирению // Ожирение и метаболизм. 2009. № 4. С.64-671.
 55. Friedman, S.L. 2003. Liver fibrosis - from bench to bedside. J. Hepatol. 38 (Suppl.1): S38-S53.
 56. Magness S.T., Batailler R., Yang L. and Brenner D.A. 2004. A dual reporter gene transgenic mouse demonstrates heterogeneity in hepatic fibrogenic cell populations. Hepatology. 40: 1151-1159.
 57. Ikejima K. et al. 2002. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. Gastroenterology. 122: 1399-1410.
 58. Marra F. 2002. Leptin and liver fibrosis: a matter of fat. Gastroenterology. 122: 1529-1532.
 59. Kamada Y. et al. 2003. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. Gastroenterology. 125: 1796-1807.
 60. Calabro P., Yeh E.T. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ // Subcell. Biochem. - 2007. - Vol. 42. - P. 63-91.
 61. Fain J.N. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells // Vitam. Horm. - 2006. - Vol. 74. - P. 443-477.
 62. Malavazos A.E., Corsi M.M., Ermetici F. et al. Pro-inflammatory cytokines and cardiac abnormalities in uncomplicated obesity: relationship with abdominal fat deposition // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. - 2007. - Vol. 17, № 4. - P. 294-302.
 63. Manco M, Fernandez-Real J.M., Equitani F. et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 92, № 2. - P. 483-490.
 64. Rega G., Kaun C., Demyanets S. et al. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue in vivo // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2007. - Vol. 27, № 7. - P. 1587-1595.
 65. Woo H.M., Kang J.H., Kawada T. et al. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes // Life Sci. - 2007. - Vol. 80, № 10. - P. 926-931.
 66. Zeyda M., Farmer D., Todoric J. et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // Int. J. Obes. (Lond). - 2007. - Доступно по URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
 67. Day C.P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 129, № 1. - P. 375-378
 68. Aggarwal B.B. Signaling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword // Nat. Rev. Immunol. - 2003. - Vol. 3, № 9. - P. 745-756.
 69. Fain J.N. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in

- obesity and primarily due to the nonfat cells // *Vitam. Horm.* - 2006. - Vol. 74. - P. 443-477.
70. Manco M., Fernandez-Real J.M., Equitani F. et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol. 92, N 2. - P. 483-490.
71. Rega G., Kaun C., Demyanets S. et al. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue in vivo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2007. - Vol. 27, N 7. - P. 1587-1595.
72. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Многофакторный генез жировой болезни печени // *Гепатологический форум*. 2006.- и3.- С.4-10
73. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Поражение печени как компонент метаболического синдрома: ИР с позиции гепатолога // *Качество жизни. Медицина*. 2008. и3 (26). С.7-15.
74. Северов М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Клиническая фармакология и терапия*, 2008. т17, и1, С. 11-15.
75. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н. Петренко В.В. неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. -2008. -и2. - С. 92-96.
76. Bjornsen E. // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* -2008.- Vol.54.- P. 7-18.
77. Clark J.M. // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2006. -Vol. 40.- S. 39-43.
78. Farrel G.G., Larter C.Z. // *Hepatology.* - 2006- Vol. 43 (suppl.).- S99 - 112 79. Faderico A., Niosi M., Vecchio Blanco C.D., Loguercio C. // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* - 2008. - vol.13. - P. 145-148.
80. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени // *Российские Медицинские Вести* 2009, Т. XIV, и3, С. 1-12.
81. Северов М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Клиническая фармакология и терапия*, 2008. т17, и1, С. 11-15.
82. Sanyal A.J. // *Gastroenterology.* - 2002. - Vol. 123. - P. 1705-1726.
83. Trappoliere M., Tuccillo C., Federico A. Et.al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2005. - Vol. 9. - P.- 299 -304.
84. Yamamoto M., Iwasa M., Iwata K. Et al. // *L. Gastroenterol. Hepatol.* - 2—7. 22. - P 498 - 503.
85. Gianarelli R., Aragona M., Coppelli A., Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today// *Diabetes and metabolism.* - 2003. - V.29.-6S28-6S35.
86. Lin H.Z., Yang S Q, Chuckaree C et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin deficient mice// *Nat Med* 2000; 6: 998-1003.
87. Tahan V., Eren F., Avsar E. et al. // *Dig. Dis. Sci.* - 2007. - Vol. 52. -P. 3465- 3472.
88. Utzschneider K.M., Kahn S.E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006 Vol. 91. - P. 4753-4761.
89. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR et al. Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone.// *Hepatology* 2003; 38(4):1008-17.
90. Буеверов А.О. // *Практический врач* - 2002. - и1.- С.3-7
91. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Леонтьев С.И. // *Трудный пациент*. -2005.- Т.и3. - С. 3-7.
92. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А. и др. неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней // *РМЖ*. 2010. Т.18.- и28. С.1742-1749.