

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕПАТОЛОГИЯ



Е.В. Голованова

Пищевые волокна в коррекции дислипидемии при неалкогольной жировой болезни печени

Пособие для врачей

Москва
2015

Е.В. Голованова

**Пищевые волокна
в коррекции
дислипидемии
при неалкогольной
жировой болезни печени**

Пособие для врачей

Москва
2015

УДК 616.36-003.826-07-08(07)

ББК 54.135.1-5я7

Г61

Голованова Елена Владимировна.

Пищевые волокна в коррекции дислипидемии при неалкогольной жировой болезни печени : пособие для врачей / Е.В. Голованова. – М. : б. и., 2015. – с. – (Клиническая гепатология). – ISBN 978-5-9907558-0-2.

ISBN 978-5-9907558-0-2

По данным всемирной организации здравоохранения за последние годы регистрируется прогрессирующее увеличение числа пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) - признанного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Патология ассоциирована с абдоминально-висцеральным ожирением, периферической инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, дислипидемией и рассматривается как печеночный компонент метаболического синдрома. Прогноз НАЖБП в настоящее время считается относительно неблагоприятным, описаны случаи развития не только цирроза печени, но и гепатоцеллюлярного рака. Патология является междисциплинарной, при наблюдении пациента врачом только одной специальности (например, кардиологом или эндокринологом) возможна недооценка изменений в печени и, напротив, в случае наблюдения гастроэнтерологом или гепатологом в плане ведения больного могут отсутствовать рекомендации, направленные на коррекцию других проявлений метаболического синдрома. В связи с этим актуальным является создание учебно-методических пособий для широкого круга врачей разных специальностей, которые в своей повседневной клинической работе наблюдают таких пациентов. В настоящей работе представлен обзор современных международных и национальных рекомендаций, рассмотрены аспекты патогенеза, диагностики и лечения НАЖБП. Особое внимание уделено ведущей роли пищевых волокон (Псиллиум), как одного из основных компонентов базовой терапии метаболического синдрома. Рассмотрены механизмы его действия и показана эффективность в коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП, в том числе собственный опыт применения. Настоящее учебно-методическое пособие адресовано врачам общей практики, терапевтам, гастроэнтерологам, гепатологам, кардиологам, ординаторам, аспирантам, слушателям сертификационных курсов повышения квалификации и тематического усовершенствования, студентам старших курсов медицинских университетов.

Сведения об авторе:

Голованова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ имени А.И. Евдокимова МЗ РФ (зав. каф. проф. С.А. Бойцов)

УДК 616.36-003.826-07-08(07)

ББК 54.135.1-5я7

ISBN 978-5-9907558-0-2

© Голованова Е.В., 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Определение	5
Эпидемиология	5
Патогенез	8
Факторы риска развития и прогрессирования НАЖБП	11
Клиническая картина НАЖБП	12
Диагностика НАЖБП	14
Биопсия печени в диагностике НАЖБП	21
Неинвазивная диагностика фиброза печени при НАЖБП	24
Алгоритм дифференциальной диагностики неалкогольной жировой болезни печени	25
Прогноз	27
Скрининг на наличие НАЖБП	27
Диспансерное наблюдение	28
Оценка прогрессирования и прогноза НАЖБП	29
Лечение НАЖБП	29
Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности	31
Фармакологическая коррекция гиперлипидемии	32
Лечение окислительного стресса	33
Урсодезоксихолевая кислота в лечении НАЖБП	34
Восстановление нарушений микробиоценоза кишечника у больных НАЖБП	36
Базисная терапия метаболического синдрома и НАЖБП	36
Как действует Мукофальк?	40
Собственные результаты по применению Мукофалька для лечения НАЖБП	42
Список сокращений	46
Список рекомендуемой литературы	48

Введение

К 2025 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует увеличение числа страдающих ожирением до 300 миллионов человек и признает это заболевание глобальной эпидемией. Тесную связь артериальной гипертензии с ожирением, нарушением углеводного обмена и гиперхолестеринемией впервые описал великий русский ученый Г.Ф. Ланг еще в 1922 году. С 1991 года по настоящее время применяется предложенный Hanefeld M. термин «метаболический синдром» (МС). Распространенность МС в популяции значительно отличается с учетом этнических особенностей и пищевых привычек и составляет от 10,6% в Китае до 24% в США. В многочисленных исследованиях доказано, что комплекс патологических изменений при метаболическом синдроме значительно увеличивает риск сердечно-сосудистой и онкологической патологии, а также желчно- и мочекаменной болезни. Кроме этого, такие пациенты имеют максимальный риск развития жировой болезни печени с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и фиброза. Жировая дегенерация печени ранее описывалась многими исследователями при различных заболеваниях внутренних органов. Однако интенсивно изучать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) стали в конце XX века, когда результаты клинических исследований показали высокую ее распространенность и, самое важное, – доказали ее связь с метаболическими нарушениями в организме и высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений на фоне данной патологии.

Критерии диагностики МС в рекомендациях ВОЗ включают: абдоминальное ожирение (талия более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин), триглицеридемию более 1,7 ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее

1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, гликемию более 5,6 ммоль/л, повышение уровня инсулина в сыворотке крови более 25 МЕ/л, С-пептида более 1,3 мкмоль/л, повышение уровня А/Д более 130 и 85 мм рт ст и мочевой кислоты крови более 0,4 ммоль/л. Отдельным критерием МС является наличие неалкогольной жировой болезни печени.

Определение

НАЖБП – хроническое заболевание, объединяющее спектр клинико-морфологических изменений (стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз) в печени у лиц, не злоупотребляющих алкоголем.

Эпидемиология

Распространенность НАЖБП в общей мировой популяции варьирует от 6,3 до 33%, в России выявляется в 26,1% случаев, среди которых цирроз печени диагностируется в 3% случаев, стеатоз – в 79,9%, стеатогепатит – в 17,1% случаев.

НАЖБП выявляется в любой возрастной категории, а у лиц, страдающих ожирением, распространенность заболевания значительно выше, чем в общей популяции, и по данным различных исследований достигает 62–93% (стеатогепатит 18,5–26%, фиброз – 20–37%, цирроз печени – 9–10%). Вариабельность частоты встречаемости НАЖБП в популяции связана с различными методами выявления стеатоза печени и особенно с интерпретацией результатов исследования.

У 90 % пациентов НАЖБП выявляется 1 и более компонент МС, а у 30 % – все составляющие МС. Частота НАЖБП у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением по данным различных исследований варьирует от 70 до 100%, при этом СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявляются у 10–75%, ожирение – у 30–100%, гипертриглицеридемия – у 20–92% пациентов. Наряду с этим, имеются наблюдения, показывающие, что среди пациентов НАЖБП 22% не имели избыточного веса и не страда-

ли СД, 64% – не соответствовали минимальным критериям метаболического синдрома, а в 12% случаев не было выявлено ни одного критерия МС. В исследованиях также показано, что стеатоз печени может развиваться при повышении массы тела, не сопровождающемся повышением индекса массы тела (ИМТ). Предполагается, что даже незначительное увеличение массы тела способствует перераспределению содержания липидов в тканях и нарушению их нормального метаболизма. При этом НАЖБП, как печеночная составляющая МС, служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход даже в большей степени, чем исход заболевания печени.

Взаимосвязь патогенеза НАЖБП с инсулинорезистентностью (ИР) позволяет рассматривать это заболевание независимым компонентом МС. Клиническая значимость данной патологии – важная роль в прогрессирующем атеросклеротическом поражении сосудов. В исследованиях показано, что НАЖБП повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), независимо от других предикторов и проявлений МС. Это подтверждается, в частности, выявленной связью между развитием НАЖБП и снижением концентрации адипонектина в плазме у этих больных. Известно, что адипонектин обладает антиатерогенным действием и по данным проспективных исследований, снижение его уровня является ранним предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и МС. У пациентов с НАЖБП отмечается значительное увеличение толщины интимы сонной артерии (в среднем 1,14 мм), которое также признано достоверным субклиническим признаком атеросклероза с высоким риском развития ССЗ при значении показателя более 1,1. Другим субклиническим признаком атеросклероза, обнаруженным у больных НАЖБП, служит выявление эндотелиальной дисфункции, что подтверждается снижением эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, которая коррелирует со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста, ИР и других компонентов МС.

Показано, что в условиях гипергликемии, гиперинсулинемии и гипертриглицеридемии в культуре гладкомышечных, жировых и печеночных клеток человека повышается экспрессия гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), который ингибирует тканевую и урокиназный активаторы плазминогена и играет важную роль в предопределении расположенности к кардиоваскулярным заболеваниям. Повышение содержания PAI-1 в крови наблюдается у пациентов с СД, ожирением и НАЖБП, для которых также характерны инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Согласно результатам исследований, повышение содержания PAI-1 в организме человека ассоциировано с атеротромбозом. В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что повышенный уровень PAI-1 в плазме крови является предиктором инфаркта миокарда, а определение уровня PAI-1 способствует выявлению в общей популяции групп высокого риска развития атеросклеротических ССЗ и СД 2 типа.

Таким образом, не вызывает сомнений, что патогенез НАЖБП неразрывно связан с метаболическими нарушениями и ухудшает прогноз пациентов с МС, как в виде прогрессирования печеночной недостаточности, так и в виде значительного увеличения частоты осложнений ССЗ.

Экспертами в области изучения болезней печени был проведен анализ научной литературы, посвященной изучению НАЖБП. Первое практическое руководство по диагностике и лечению этой патологии, предназначенное для использования врачами общей практики, гастроэнтерологами и специалистами смежных областей медицины, было разработано Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG), Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA), Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) и опубликовано в 2012 году. Руководство создано на основе фактических данных, в случае недоступности или противоречивости результатов исследований – на основе консенсуса мнения экспертов. Однако, необходимо очень гибко подходить к каждому пациенту и учитывать личный опыт и опыт отечественных ученых.

В МКБ-10 отсутствует единый код НАЖБП, в связи с чем целесообразно использовать один из нижеприведенных кодов:

К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках.

К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках.

К 73.9 – хронический гепатит неуточненный.

К 74.6 – другой и неуточненный цирроз печени.

Патогенез

В патогенезе МС и НАЖБП основную роль играет формирование и прогрессирование инсулинорезистентности (уменьшение количества и/или изменение структуры инсулиновых рецепторов, сопровождающееся снижением их чувствительности). Сопутствующее нарушение синтеза гормонов, таких как лептин и грелин, сопровождается гипотрофией адипоцитов и изменением активности ферментов внутриклеточного метаболизма глюкозы (гликогенсинтетазы, пируватдегидрогеназы). Развивающееся при этом нарушение обмена углеводов и избыточная секреция глюкозы в кровь клинически проявляется изменением толерантности к углеводам вплоть до развития сахарного диабета, в том числе инсулинзависимого. Дислипидемия при инсулинорезистентности выявляется в 88% случаев, при этом достоверно изменяется состав липидов: повышается уровень аполипопротеидов (Апо)-АI и снижается индекс липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)/Апо-В. Избыточное поступление свободных жирных кислот (СЖК) в печень вследствие снижения скорости их β -окисления активизирует синтез СЖК, триглицеридов (ТГ), апо-липопротеинов-В, нарушает синтез и/или секрецию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Отложение избытка СЖК в виде жировых вакуолей, содержащих ТГ, в гепатоцитах является первой ступенью жировой болезни печени (стеатоз). У части пациентов под влиянием активации реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), синтеза боль-

шого количества адипокинов и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа [TNF- α]) развивается воспаление (неалкогольный стеатогепатит) с последующим развитием фиброза и цирроза печени.

Признаки НАЖБП обнаруживаются у 10–15% людей без клинических проявлений МС, что может быть обусловлено другими причинами, например, синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике (СИБР) и/и эндотоксемией, оказывающих влияние на формирование и прогрессирование инсулинорезистентности. Механизм токсического воздействия в данной ситуации реализуется вследствие избыточного синтеза провоспалительных цитокинов под воздействием большого количества поступающих в печень через воротную вену бактериальных антигенов и эндотоксинов. Фосфорилирование инсулиновых рецепторов 1 типа под влиянием TNF- α изменяют их чувствительность; активируемые провоспалительными цитокинами реакции ПОЛ усиливают воспаление и инициируют синтез коллагена. Окислительный стресс сопровождается нарушением синтеза апо-липопротеидов классов А и С, являющихся транспортной формой для ТГ в процессе образования ЛПОНП. В исследованиях последних лет показано, что наличие нарушений углеводного обмена у больных с МС ассоциируется с высоким уровнем маркеров системного воспаления (фибриноген, СРБ, TNF- α , IL-6), и двукратным повышением уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) по сравнению с больными ожирением 1–2 степени без нарушений углеводного обмена. При этом прогрессирование фиброза в печени имеет прямую зависимость с концентрацией изученных цитокинов.

Известно, что жировая болезнь печени развивается не у всех пациентов с метаболическим синдромом. Возможной причиной развития поражения печени может быть генетический полиморфизм генов, регулирующих углеводный и жировой обмен. В последние годы появилось много работ на эту тему и определены основные гены-кандидаты, полиморфизм которых играет роль в развитии МС и НАЖБП (табл.

1). Одним из них является рибонуклеотид микроРНК-10b (miRNA-10b), регулирующий дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов, глюкозоопосредованную секрецию инсулина и активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR-альфа). В свою очередь, PPAR-альфа активируют гены ферментов окисления жирных кислот и подавляют их транспорт в гепатоциты, поэтому блокада этих рецепторов, возможно, служит непосредственной причиной развития стеатоза.

Таблица 1

Роль генетического полиморфизма в развитии МС и НАЖБП

Ген	Функция	Предполагаемая роль	Автор
Рибонуклеотид микроРНК-10b (miRNA-10b)	Регуляция дифференцировки адипоцитов, метаболизма липидов, глюкозоопосредованной секреции инсулина. Активация генов ферментов окисления жирных кислот	Подавление транспорта ферментов окисления жирных кислот в гепатоциты, непосредственная причина развития стеатоза	Zheng Lin, Lv Guo-cai, Sheng Jifang, Yang Yi-da. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> . 2010, 25, 156–163
Гены ENPP1/PC-1 Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg	Регуляция липидного и углеводного обмена	Повышенный риск развития ожирения, сахарного диабета, фиброза в печени, более тяжелое течение метаболического синдрома	Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. <i>Gut</i> . 2010, 59: 267–273
Ген PNPLA3	Регуляция синтеза адипонутрина	Гипертриглицеридемия за счет снижения диглицеридов и других видов липидов	Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. <i>Gut</i> . 2010, 59: 267–273
Ген MTP-493 G/T	Регуляция синтеза белка-переносчика триглицеридов в аполипопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)	Нарушение удаления избытка липидов из клеток печени с развитием стеатоза	Oliveira Claudia Pinto Marques Souza, Stefano Jose Tadeu, Ana Mercedes Cavaleiro Ana Mercedes et al. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> . 2010, 25: 357–361

В одном из исследований показано, что у 28,7% и 18,1% пациентов соответственно выявляется полиморфизм генов ENPP1/PC-1 Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg, который ассоциируется с повышенным риском развития ожирения, сахарного диабета, фиброза в печени, и в целом более тяжелого течения метаболического синдрома.

В адипоцитах и гепатоцитах больных ожирением увеличивается уровень гена мРНК PNPLA3, не коррелируя с инсулинорезистентностью. Ген PNPLA3 кодирует синтез белка адипонутрина, поэтому можно предположить, что его полиморфизм может сопровождаться увеличением концентрации триглицеридов за счет снижения диглицеридов и других видов липидов, при этом снижается триацилглицеролгидролазная активность адипонутрина.

Полиморфизм MTP-493 G/T гена, кодирующего белок-переносчик триглицеридов в ЛПОНП у больных с гистологически верифицированной НАЖБП, ассоциируется с нарушением удаления избытка липидов из клеток печени и развитием стеатоза печени. Также ряд авторов указывает на роль полиморфизма гена GCLC – 129 С/Т, кодирующего каталитическую субъединицу глутаматцистеин лигазы, участвующей в синтезе естественного антиоксиданта глутатиона.

Таким образом, сочетание двух дефектов (периферической инсулинорезистентности и внутриклеточных дефектов гепатоцитов, в том числе генетически детерминированных) лежит в основе развития МС и НАЖБП.

Факторы риска развития и прогрессирования НАЖБП

Первичные:

- метаболический синдром,
- висцеральное ожирение,
- сахарный диабет,
- дислипидемия,
- малоподвижный образ жизни.

Вторичные:

- прием лекарственных препаратов (антибиотики, НПВС, глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин и др.),
- нарушение питания (чрезмерное потребление углеводов, несбалансированный рацион, голодание, парентеральное питание),
- нарушение процессов пищеварения и всасывания вторичного характера на фоне хронических заболеваний органов ЖКТ, сопровождающихся секреторной недостаточностью,
- болезни обмена (Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, подагра),
- эндокринные нарушения (гипотиреоз),
- нарушение микробиоценоза кишечника (синдром дисбактериоза, СИБР),
- беременность.

Клиническая картина НАЖБП

Чаще всего НАЖБП выявляют у пациентов, которые обращаются к врачу по поводу других заболеваний (артериальной гипертензии, ИБС, заболеваний периферических сосудов, ожирения, сахарного диабета 2-го типа и др.). Также изменения в печени могут быть впервые выявлены при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. Такая ситуация обусловлена тем, что для НАЖБП характерно бессимптомное течение. Жалобы, которые такие больные предъявляют на приеме, неспецифичны и прямо не свидетельствуют о заболевании печени. Это прежде всего астенический синдром (слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна) и диспепсический синдром (метеоризм, тошнота, нарушения стула, тупые боли и/или тяжесть в правом подреберье). При осмотре можно обнаружить гепатомегалию, иногда в сочетании с увеличением селезенки.

Показатели биохимического анализа крови у пациентов на стадии стеатоза печени обычно не превышают границ нормы, на стадии стеатогепатита на-

блюдается повышение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз до уровня 4–5 норм (возможны варианты) с преобладанием АЛТ, повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) до уровня 2–3-х норм, при развитии внутрипеченочного холестаза (в 17–18% случаев) – активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина. Уровень повышения маркеров цитолиза в клинической практике является основным доступным дифференциальным тестом между жировым гепатозом и неалкогольным стеатогепатитом. Следует отметить, что у пожилых и старых людей с жировой дегенерацией печени и ИБС активность аминотрансфераз не является абсолютным критерием: чем старше пациенты, тем меньше активность АЛТ и АСТ. Гаммаглутамилтранспептидаза – наиболее чувствительный и самый ранний маркер повреждения мембран гепатоцитов. При НАЖБП повышение уровня ГГТП может быть первым биохимическим признаком заболевания, повышение уровня этого показателя часто отмечается уже на стадии стеатоза при отсутствии трансаминаземии.

Дислипидемия имеется примерно у половины больных с НАЖБП, наблюдается преимущественно проатерогенный сывороточный липидный профиль (низкий уровень холестерина (ХС), ЛПВП, высокий уровень триглицеридов, ЛПНП и аполипопротеина В100).

При трансформации в цирроз печени постепенно формируется портальная гипертензия: расширение воротной и селезеночной вен, варикозное расширение вен пищевода и желудка, отечно-асцитический синдром. В лабораторных показателях при этом наблюдается преобладание АСТ над АЛТ, постепенное прогрессирующее снижение белково-синтетической функции печени (снижение уровня общего белка, альбумина, холестерина, холинэстеразы, протромбинового индекса, повышение уровня билирубина). Вследствие нарастающей спленомегалии может развиваться гиперспленизм, проявляющийся цитопеническим синдромом (лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения). Наличие фиброза характеризуется изменением содержания в сыворотке крови соответствующих маркеров: гиалуро-

новой кислоты, проколлагена III типа, N-терминального пептида проколлагена III, ламинина и др.

Особенностью течения хронических заболеваний печени (ХЗП), в том числе НАЖБП, является отсутствие корреляции между интенсивностью предъявляемых жалоб, данных лабораторно-инструментального обследования и степенью активности процесса. Поэтому необходимо помнить, что отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени, не исключает наличия некровоспалительных изменений и фиброза.

Диагностика НАЖБП

НАЖБП – диагноз исключения, поэтому прежде всего необходимо провести дополнительный опрос, тщательный анализ имеющихся данных и дополнительные исследования для проведения дифференциальной диагностики практически со всеми возможными заболеваниями печени.

Алкогольная болезнь печени – рекомендуется опрос ближайших родственников, апробированные опросники для выявления злоупотребления алкоголем (табл. 2) и количественной оценки потребления алкоголя (приемлемой дозой алкоголя для диагностики НАЖБП рекомендуется считать не более 210 мл этанола в неделю для мужчин и не более 140 мл в неделю для женщин), определение лабораторных маркеров злоупотребления алкоголем (уровня сывороточной ГГТП, АСТ, соотношения АСТ/АЛТ, среднего объема эритроцитов, углеводдефицитного трансферрина), определение алкогольного стеатоза с помощью диагностической панели «ФиброМакс» (Аш-Тест). Дифференциально-диагностические признаки, позволяющие отдифференцировать алкогольную болезнь печени от неалкогольной представлены в табл. 3.

Хронический вирусный гепатит – необходимо исследование крови на маркеры вирусных гепатитов В (HbsAg) и С (anti-HCV).

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) –

рекомендуется определение уровня прямой фракции меди и церулоплазмينا в сыворотке крови, количества меди в суточной моче, осмотр окулистом в щелевой лампе для осмотра роговицы и выявления кольца Кайзера-Флейшера, при необходимости – генетическое исследование.

Таблица 2

Тест «Сетка LeGo»

Признак	Оценка
1. Ожирение или дефицит массы тела	1–3 признака – у непьющих и малопьющих людей 7 и более признаков – регулярное употребление алкоголя
2. Транзиторная артериальная гипертензия	
3. Тремор	
4. Полинейропатия	
5. Мышечная атрофия	
6. Гипергидроз кожи лица и ладоней	
7. Гинекомастия	
8. Контрактура Дюпюитрена	
9. Увеличение околушных желез	
10. Венозное полнокровие конъюнктивы	
11. Телеангиэктазии	
12. Пальмарная эритема	
13. Гепатомегалия	
14. Гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров	
15. Следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений	
16. Наличие татуировки, поведенческие реакции	

Гемохроматоз – рекомендуется исследование сывороточных показателей обмена железа: уровень железа, ферритина, трансферрина, степени насыщения трансферрина, общей железосвязывающей способности, при необходимости – генетическое исследование.

Аутоиммунные заболевания печени – проводится определение антинуклеарных (ANA), антигладкомышечных (ASMA), антинеитрофиль-

ных (p-ANCA), антимитохондриальных типа M2 (AMAM2), печеночно-почечных (LKM) аутоантител, антител к асиало-гликопротеиновому рецептору (SLA).

Таблица 3

Дифференциально-диагностические критерии алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени

Признак	Алкогольная жировая болезнь печени	Неалкогольная жировая болезнь печени
Факторы риска	регулярное употребление алкоголя (характер и длительность употребления, дозы алкоголя) отягощенная наследственность дефицит массы тела дефицит пищевых нутриентов (неполноценное питание) генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих этанол инфекция гепатотропными вирусами иммунные нарушения женский пол	избыток массы тела несбалансированное питание (в рационе преимущественно жиры и углеводы) нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет дислипидемия генетический полиморфизм ферментов, участвующих в липидном и углеводном обменах малоподвижный образ жизни низкая физическая активность прием лекарственных препаратов нарушения питания (голодание, диеты, парэнтеральное питание) нарушение пищеварения и всасывания (ферментативная недостаточность ЖКТ) болезни обмена (накопления) гипотиреоз СИБР хирургические вмешательства на органах ЖКТ
Клинические проявления	алкогольный анамнез алкогольные «стигмы», системность поражения (панкреатит, кардиомиопатия, полинейропатия, энцефалопатия, нефрит и др.) четкая связь ухудшения клинической картины с алкогольным эксцессом	клинические проявления метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет) медленно прогрессирующее течение заболевания печени

Лабораторные показатели

повышение уровня трансаминаз различной степени выраженности
преобладание АСТ (индекс АСТ/АЛТ более 2)
повышение активности ГГТП более чем в 3 раза (особенно после алкогольного эксцесса с последующим значительным снижением на фоне абстиненции вплоть до нормы)
увеличение среднего объема эритроцитов (макроцитоз),
повышение уровня Ig A
повышение уровня углеводдефицитного трансферрина

повышение активности трансаминаз различной степени выраженности (чаще не выше 3 норм)
преобладание АЛТ над АСТ
уровень ГГТП постоянно повышен (обычно не более 3 норм, повышен у большинства пациентов)
гипергликемия
дислипидемия (повышены уровни общего ХС, ЛПНП, АпоВ100 и ТГ)
гиперинсулинемия
значение индекса HOMA-IR более 5

Морфологические признаки

стеатоз (мелкокапельный и крупнокапельный)
липогранулемы
баллонная дистрофия гепатоцитов
портальный гепатит
тельца Мэллори
фокальные некрозы
очаговая нейтрофильная инфильтрация
отложение железа
фиброз (перивенулярный, перисинусоидальный)
цирроз

крупнокапельный стеатоз в 3 зоне ацинуса
баллонная дистрофия гепатоцитов
лобулярный гепатит
вакуолизация ядер
перивенулярный фиброз в 3 зоне ацинуса

Прогноз

развитие цирроза печени при продолжающемся употреблении алкоголя (часто)
высокая летальность при обострении после алкогольного эксцесса (острый алкогольный гепатит)

увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений в 3-5 раз
развитие цирроза печени (редко)

Врожденная недостаточность α 1-антитрипсина – определение фермента α 1-антитрипсина в сыворотке крови.

Кроме этого, необходимо *исключить вторичные факторы развития НАЖБП*: прием лекарственных препаратов, парэнтеральное питание, голодание, быстрое снижение массы тела, синдром избыточного бактериального роста, воспалительные заболевания кишечника, хирургические вмешательства (гастропла-

стика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тонкой кишки).

Лекарственные поражения печени составляют 5–10% от всех случаев хронических гепатитов неясной этиологии. Основные препараты, обладающие гепатотоксическим действием, представлены в табл. 4. Развитие лекарственного гепатита может спровоцировать одновременный прием нескольких препаратов с гепатотоксичными эффектами, особенно при длительном приеме (более 3 месяцев) и в больших дозах. Провоцирующим фактором может стать употребление алкоголя на фоне лекарственной терапии гепатотоксичными препаратами, отягощенный аллергологический лекарственный анамнез, генетические особенности человека, обуславливающие повышенную чувствительность к лекарственным препаратам. Факторами риска являются женский пол, беременность, возраст старше 40 лет, ожирение или кахексия, сопутствующие хронические заболевания печени, почек и сердца.

Таблица 4

Препараты, обладающие гепатотоксичными свойствами

1. Антибактериальные	пенициллины клавулановая кислота рифампицин тетрациклины макролиды нитрофураны линкомицин сульфаниламиды
2. Противотуберкулезные	изониазид рифабутин протионамид пиразинамид
3. Противогрибковые	флуконазол кетоконазол гризеофульвин
4. Противопаразитарные и противогельминтные	мефлохин абендазол хлорид
5. Противовирусные	ганцикловир антиретровирусные

6. Психотропные	фенотиазины трициклические антидепрессанты ингибиторы MAO
7. Противосудорожные	вальпроевая кислота карбамазеприн фенитоин
8. Гормональные и антигормональные	кортикостероиды анаболические стероиды пероральные контрацептивы эстрогены андрогены тамоксифен
9. Противодиабетические	производные сульфанилмочевины роsigлитазон акарбоза
10. Анальгетики и нестероидные противовоспалительные	парацетамол салицилаты индометацин диклофенак нимесулид
11. Сердечно-сосудистые	хинидин метилдопа амиодарон лабеталол антагонисты кальция доксазозин ацетазоламид
12. Витамины	витамин А никотиновая кислота
13. Противоопухолевые	практически все препараты
14. Иммуносупрессоры	азатиоприн метотрексат лефлуномид
15. Действующие на обмен мочевой кислоты	колхицин аллопуринол
16. Другие	5-аминосалициловая кислота H2-гистаминоблокаторы

Подозрение на лекарственный гепатит возникает при появлении желтухи и/или кожного зуда, сопровождающихся подъемом АЛТ выше 4 норм, возникших в течение 3 месяцев от начала приема нового препарата. Лабораторно чаще всего выявляется синдром

холестаза с повышением активности ГТПП, щелочной фосфатазы, билирубина. В ряде случаев лекарственные поражения печени могут сочетаться с внепеченочными проявлениями: поражение почек, желудка, тонкой кишки.

В связи с тем, что лекарственные поражения печени не имеют патогномичных морфологических признаков, ключевым моментом в установлении диагноза лекарственного гепатита является тщательный сбор анамнеза, в том числе связи начала заболевания с приемом лекарственных препаратов, а также быстрое регрессирование клинико-лабораторных синдромов и морфологических изменений в ткани печени после отмены лекарственного препарата.

Основное условие диагностики НАЖБП – установление наличия избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или морфологических исследований. Выявление и оценка степени стеатоза проводится с использованием визуализирующих методов: ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитнорезонансная томография (МРТ).

Среди визуальных методов диагностики НАЖБП наибольшее распространение в виду своей доступности получило УЗИ, дающее возможность выявить наличие жира в печени и оценивать изменения в динамике. Основные ультразвуковые признаки стеатоза печени: дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость и обеднение сосудистого рисунка. Чувствительность и специфичность УЗИ варьируют в зависимости от степени стеатоза и колеблются от 60–90% и 90–97% соответственно, информативность метода ниже у больных с ожирением (чувствительность 49,1%, специфичность 75%). Однако, УЗИ не позволяет количественно оценить степень отложения жира в печени и провести дифференциальный диагноз между жировым гепатозом и неалкогольным стеатогепатитом.

Основные признаки стеатоза печени по данным КТ: снижение рентгеноплотности печени до 3–5 единиц (норма 50–75 единиц), визуализация внутриспеченочных

сосудов (воротная, нижняя полая вена) как более плотных структур по сравнению с печеночной тканью. Кроме этого, для очаговой жировой инфильтрации характерно пересечение зон пониженной рентгеноконтрастности нормальными кровеносными сосудами печени.

При необходимости применяется современная высокопольная магнитно-резонансная томография, преимуществами которой являются высокая тканевая контрастность изображения за счет выгодного соотношения сигнал–шум, возможность получения целостного изображения органа в любой проекции, а также большие ресурсы программного обеспечения, используемые для дифференциальной диагностики.

Чувствительность и специфичность компьютерной томографии и МРТ в выявлении стеатоза печени составляют 93% и 100% соответственно. Однако, эти методики также не позволяют дифференцировать стеатоз от стеатогепатита и обладают наибольшей диагностической ценностью для выявления и дифференциальной диагностики очаговых поражений печени.

Биопсия печени в диагностике НАЖБП

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является морфологическое исследование ткани печени, поскольку именно этот метод зачастую является единственным, позволяющим верифицировать заболевание, исключить другие причины поражения печени и оценивать в динамике прогрессирование патологических изменений. НАЖБП диагностируется при накоплении липидов в количестве более 5–10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов. Значение пункционной биопсии печени в диагностике НАЖБП неоднозначно. С одной стороны, только биопсия печени позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатозом и стеатогепатитом, оценить стадию фиброза и прогнозировать дальнейшее течение заболевания. С другой стороны, стоимость метода и риски, связанные с его проведением, а также отсутствие информированности врачей о целесообразности, а па-

циентов об относительной безопасности метода сдерживают активное внедрение пункционной биопсии в рутинную практику у данной категории пациентов.

Показания к биопсии печени при НАЖБП:

- сочетание хронического цитолиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями МС, независимо от возраста, когда другие методы диагностики не дают возможности убедительно верифицировать заболевание;
- отсутствие возможности другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени;
- при высокой вероятности наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени;
- при подозрении на НАЖБП в сочетании с признаками нарушения обмена железа (устойчивое увеличение содержания сывороточных железа и ферритина) на фоне обнаружения гомозиготной или гетерозиготной мутации С282У в гене HFE (гемохроматоз).

Биопсия печени не показана: лицам со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в отсутствие симптомов печеночного заболевания и нормальными биохимическими показателями, а также пациентам с верифицированным НАЖБП для динамического наблюдения.

Классификация НАЖБП базируется исключительно на гистологических признаках.

Основные морфологические критерии НАЖБП:

- крупнокапельный стеатоз, преимущественно в 3 зоне ацинуса, характеризующийся наличием крупных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии дольки;
- баллонная дистрофия гепатоцитов;
- преобладание лобулярного воспаления, представленного полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарами;
- перисинусоидальный фиброз в 3 зоне ацинуса – месте наилучшего кровоснабжения.

По гистологическим признакам выделяют стеатоз (накопление жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов), стеатогепатит (воспалительная инфильтрация на фоне стеатоза с фиброзом или без фиброза) и цирроз печени в исходе НАЖБП (морфологические признаки цирроза в сочетании с жировой инфильтрацией печени).

Для диагностики и определения степени морфологической активности используется шкала активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS), представляющая собой комплексную оценку морфологических изменений в баллах и объединяющая такие критерии, как стеатоз (0–3), лобулярное воспаление (0–2) и баллонную дистрофию гепатоцитов (0–2). Сумма баллов менее 3 позволяет исключить НАСГ, а более 5 свидетельствует о наличии у пациента стеатогепатита (табл. 5). На практике классификация применяется редко, вероятно, в силу того, что гистологическое исследование печени в большинстве случаев не проводится. Выраженность фиброза оценивается по критериям, приведенным в табл. 6. В настоящее время шкала используется преимущественно для оценки эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени, поскольку позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени.

Таблица 5

Шкала определения степени активности неалкогольной жировой болезни печени (NAS)

NAS (сумма баллов)	Макровезикулярный стеатоз Количество гепатоцитов с жировой дистрофией (баллы)	Лобулярное воспаление Оценка фокусов воспаления в поле зрения при увеличении 20 X (баллы)	Баллонная дистрофия гепатоцитов 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 (2)	Большинство клеток (2)
8	Более 66% (3)	Более 4 фокусов (3)	Большинство клеток (2)

Таблица 6

Шкала определения стадии фиброза при неалкогольной жировой болезни печени (NAS)

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

Неинвазивная диагностика фиброза печени при НАЖБП

В случае наличия противопоказаний или невозможности проведения пункционной биопсии печени для установления степени выраженности некровоспалительных изменений и стадии фиброза в печени у больных с НАЖБП используются неинвазивные диагностические тесты.

Тест «ФиброМакс» включает в себя определение активности процесса (Актитест), стадию фиброза (Фибротест), отражает степень выраженности стеатоза (Стеатотест) и воспаления (Нэштест). По ряду биохимических показателей, с учетом пола, возраста, роста и веса пациента, на основании математического анализа производится расчет индекса, соответствующего той или иной шкале.

Fibro Test – основан на определении сывороточных маркеров фиброза (альфа 2-макроглобулин (АМГ), гаптоглобин, аполиipoprotein A1 (АpoA1), ГГТП, общий билирубин) с последующим расчетом индекса фиброза по специальной формуле. Тест имеет высокую надежность при выраженных стадиях фиброза: прогностическая ценность отрицательного результата (NPV– negative predictive value) составляет 90%, положительного результата (PPV) –

70%. Fibro Test не эффективен при синдроме Жильбера, высоком цитолизе, высокой концентрации ЛПВП.

Шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) 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 метрах²), количество тромбоцитов ($1 \cdot 10^9/\text{л}$), уровень альбумина (г/дл), соотношение АСТ/АЛТ. Степень фиброза рассчитывается по формуле:

$-1,675 + 0,037 \text{возраст} + 0,094 \text{ИМТ} + 1,13 \text{НТГ} + 0,99 \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \text{тромбоциты} - 0,66 \text{альбумин}$. При значении менее 1,455 фиброз отсутствует, более 0,676 – выраженный фиброз (чувствительность шкалы 90%).

Original European Liver Fibrosis (OELF) test (чувствительность 90%) рассчитывается по ряду показателей: возраст, уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы 1, концентрация гиалуроновой кислоты, концентрация N-терминального пропептида коллагена III типа.

Для косвенной оценки степени фиброза в печени возможно использование определения плотности (эластичности) органа – транзитная эластография (фиброэластометрия, фибросканирование). Наиболее высокая диагностическая точность исследования наблюдается при выраженных стадиях фиброза. Недостатком метода является отсутствие возможности оценки выраженности некровоспалительного процесса, малая информативность у пациентов с избыточной массой тела, недостоверные результаты у пациентов в стадии биохимической ремиссии и у больных с острым гепатитом. Отсутствует возможность оценки состояния печени на стадиях стеатоза, стеатогепатита и ранних стадиях фиброза.

Алгоритм дифференциальной диагностики неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время биопсия печени для установления диагноза НАЖБП не проводится, если имеется типичный клинический случай с наличием факторов риска, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом второго типа, характерным изменением печеночных проб, дислипидемией, ультразвуковым подтверждением жировой инфильтрации печени (табл. 7).

Таблица 7

Поэтапная диагностика неалкогольной жировой болезни печени

1. Анамнез (расспрос, изучение данных анамнеза и течения заболевания по представленным медицинским документам)	<p>Уточнить характер, длительность употребления и дозы алкоголя</p> <p>Выявить наличие другие компоненты метаболического синдрома (ожирение, СД 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия)</p> <p>Исключить прием потенциально гепатотоксичных препаратов за последние 3 месяца</p> <p>Исключить факторы риска вирусного гепатита: контакт с кровью, гемотрансфузии, посещение стоматолога, тату, пирсинг</p> <p>Выявить наследственные заболевания: генетически детерминированные (болезнь Вильсона, гемохроматоз и др.), сердечно-сосудистые</p>
2. Объективный статус	<p>Оценить антропометрические показатели (ИМТ, окружность талии (ОТ), бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ)</p> <p>Выявить алкогольные «стигмы»</p> <p>Исключить наличие энцефалопатии и психо-неврологических расстройств алкогольного генеза</p> <p>Оценить состояние кожных покровов и слизистых (желтуха, пигментация, следы расчесов)</p> <p>Выявить возможные признаки портальной гипертензии (расширение подкожных вен, коллатерали)</p>
3. Лабораторные тесты	<p>Биохимический анализ крови (синдромы цитолиза, холестаза, иммунного воспаления, печеночно-клеточной недостаточности) – оценить характер и выраженность воспаления, функцию печени</p> <p>Коагулограмма – оценить функцию печени</p> <p>Липидный профиль – выявить дислипидемию</p> <p>Углеводный обмен (глюкоза, инсулин, индекс HOMA-IR) – выявить НТГ или СД, инсулинорезистентность</p> <p>Маркеры вирусных гепатитов (HBs Ag, анти-HCV) – исключить вирусный гепатит</p> <p>Аутоиммунные маркеры (уровни IgG, IgM, обнаружение ANA, ASMA, AMA) – исключить аутоиммунные заболевания печени</p> <p>Обмен железа (насыщение трансферрина сыворотки, ферритин, генетическое исследование на наличие мутации на гемохроматоз C282Y, H63D) – исключить гемохроматоз</p> <p>Обмен меди (прямая фракция меди и церулоплазмин в крови, суточная экскреция меди в моче, генетическое исследование на болезнь Вильсона-Коновалова) – исключить болезнь Вильсона-Коновалова</p> <p>Онкомаркеры (альфа-фетопротеин) – исключить гепатоцеллюлярную карциному</p>
4. УЗИ, КТ, МРТ	<p>Характерные инструментальные признаки стеатоза печени</p> <p>Отсутствие очаговых образований в печени</p>
5. Биопсия печени (по показаниям)	<p>Крупнокапельный стеатоз</p> <p>Гепатит с преобладанием лобулярного воспаления</p> <p>Фиброз</p>

Прогноз

Мнения о прогнозе течения МС и НАЖБП, основанные на данных наблюдений, противоречивы. Однако, в целом прогноз представляется неблагоприятным, особенно при развитии НАСГ с фиброзом. Сводные данные зарубежных авторов за 5–10 летний период наблюдения свидетельствуют о благоприятном прогнозе только у половины пациентов (улучшение у 3–5%, стабильное состояние – у 50%), у 40% наблюдалось прогрессирование, в том числе формирование цирроза печени – в 8–20% случаев, смерть от печеночно-клеточной недостаточности в 1–8% случаев. Наблюдались единичные случаи трансформации в гепатоцеллюлярную карциному.

Скрининг на наличие НАЖБП

Проблема метаболического синдрома и НАЖБП приобретает все большую социальную и медицинскую актуальность, поскольку отмечается прогрессирующий рост числа трудоспособных пациентов, страдающих данной патологией. Это связано с неправильным питанием, употреблением высококалорийной пищи в избыточных объемах, питание продуктами фастфуда, снижением физической активности городского населения. С целью раннего выявления патологических изменений в печени среди взрослых пациентов с СД, ожирением, метаболическим синдромом целесообразно их скрининговое обследование на наличие НАЖБП в связи с высоким риском возникновения у них заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы (ССС).

Обследование должно включать:

- Сбор анамнеза (наследственность, образ жизни, характер питания);
- Антропометрические измерения (индекс массы тела, объем талии (ОТ) и бедер (ОБ), индекс ОТ/ОБ);
- Объективный осмотр (выявление малых печеночных знаков [телеангиэктазий, пальмарной эритемы], оценка размеров и консистенции печени, размеров селезенки, выявление признаков пор-

тальной гипертензии [отечно-асцитический синдром]);

- Мониторинг артериального давления, электрокардиографическое исследование;
- Оценка липидного профиля: ТГ, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, апо-В липопротеиды;
- Определение уровня глюкозы натощак (по показаниям – глюкозотолерантный тест);
- Инсулин крови натощак;
- Оценка наличия и выраженности инсулинорезистентности – определение индекса HOMA-IR (HOMeostasis Model Assesment) по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = I_0 \times G_0 / 22,5,$$

где I_0 – уровень инсулина натощак, мкМЕ/мл

G_0 – уровень глюкозы натощак, ммоль/л

(значение HOMA-IR у здоровых лиц менее 2,7; значимую диагностическую ценность при НАЖБП имеет увеличение индекса HOMA-IR более 5)

- Клинический анализ крови (цитопенический синдром);
- Оценка биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, протромбин, общий белок, альбумин);
- УЗИ органов брюшной полости (размеры печени и селезенки, выявление жира в печени, наличие и выраженность портальной гипертензии);
- Эзофагогастродуоденоскопия (наличие варикозно-расширенных вен пищевода и/или желудка);
- КТ (МРТ) печени;
- Пункционная биопсия печени.

Диспансерное наблюдение

Динамическое наблюдение за больными НАЖБП проводит терапевт (врач общей практики) или гастроэнтеролог совместно с кардиологом и эндокринологом

гом. С целью оценки прогрессирования заболевания 1 раз в полгода рекомендуется определение антропометрических данных (масса тела, индекс массы тела, окружность талии), сывороточных печеночных тестов (трансаминазы, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза), показателей углеводного и липидного обменов (глюкоза, триглицериды, общий холестерин, ЛПНП, ЛВП, инсулин), а также определение степени фиброза печени с помощью неинвазивных методов диагностики (фиброэластометрия, сывороточные тесты). Каждые 12 месяцев целесообразно проведение УЗИ органов брюшной полости, при необходимости ЭГДС.

Оценка прогрессирования и прогноза НАЖБП

Предикторы высокого риска прогрессирования НАЖБП с развитием гепатита и фиброза:

- возраст старше 45 лет,
- женский пол,
- ИМТ более 28 кг/м²,
- длительное повышение уровня АЛТ более 2 норм,
- уровень ТГ более 1,7 ммоль/л,
- артериальная гипертензия,
- сахарный диабет 2 типа,
- индекс ИР (HOMA-IR) более 5.

Наличие двух и более критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени.

Лечение НАЖБП

Основной целью терапии является профилактика прогрессирования поражения печени (уменьшение степени стеатоза, предотвращение развития стеатогепатита, фиброза и цирроза) и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Основные принципы лечения НАЖБП:

1. Изменение образа жизни и снижение массы тела (диета и физические нагрузки).

2. Обязательная отмена потенциально гепатотоксичных препаратов.
3. Коррекция метаболических нарушений (дислипидемии, гипергликемии):
 - повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);
 - коррекция нарушений липидного обмена;
 - снижение концентрации TNF- α (пентоксифиллин);
 - гипотензивная терапия (антагонисты рецепторов ангиотензина II).

Целый ряд исследований зарегистрировал снижение смертности пациентов с НАЖБП от ССО на 40% путем применения комплексных мер по изменению образа жизни, что сопоставимо с эффективностью медикаментозной коррекции. Однако, не существует стандартного немедикаментозного подхода: целесообразным является приспособление диеты, степени снижения веса и увеличения физической нагрузки к индивидуальным потребностям и возможностям пациента. Рандомизированное клиническое исследование с включением 31 больного НАЖБП и ожирением показало снижение массы тела и улучшение гистологической картины печени на фоне интенсивного изменения образа жизни в виде диеты и умеренной физической нагрузки (200 минут в неделю в течение 48 недель). У пациентов наблюдалось снижение массы тела на 9,3%, уменьшение проявлений стеатоза и воспаления в печени, однако, не было получено уменьшения фиброза.

Следует помнить, что быстрая потеря веса может привести к развитию «острого» НАСГ с формированием портального фиброза и центральных некрозов на фоне значительного повышения воспалительной активности вследствие увеличения поступления СЖК в печень на фоне усиленного периферического липолиза. Для больных ожирением и НАЖБП безопасным и эффективным является снижение массы тела на 500 г в неделю для детей и не более чем на 1600 г в неделю для взрослых. Таких результатов можно достигнуть при суточном калораже 25 ккал/кг и активных физи-

ческих упражнениях. Необходимо помнить, что минимальное потребление калорий в сутки должно быть не менее 1200 ккал для женщин и не менее 1500 ккал для мужчин. С целью снижения веса возможно применение ингибитора кишечной липазы – орлистата, который предотвращает абсорбцию липидов, уменьшает печеночный стеатоз и фиброз, снижает уровень АЛТ в сыворотке крови. Потеря веса не менее чем на 3–5% при использовании гипокалорийной диеты или при сочетании диеты с повышенной физической активностью способствует уменьшению проявлений стеатоза; для устранения некровоспалительных изменений в печени необходимо снижение веса не менее чем 10%. Доказано, что снижение массы тела на 5–10% сопровождается уменьшением размеров печени и селезенки, снижением активности трансаминаз, положительно коррелирует с выраженностью стеатоза печени. Необходимо настоятельно рекомендовать пациентам с НАЖБП исключение злоупотребления алкоголем.

Умеренная физическая нагрузка является обязательным условием лечения больных НАЖБП. Она способствует снижению массы тела и повышению чувствительности рецепторов к инсулину за счет увеличения поступления СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление. Степень снижения ИР, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3–4 раз в неделю, продолжительностью 30–40 минут. У взрослых пациентов физическая нагрузка уменьшает выраженность стеатоза даже при отсутствии дополнительных медикаментозных воздействий, однако, ее влияние на другие гистологические характеристики в печени остается неуточненной.

Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности

В соответствии с данными мета-анализа, метформин не рекомендуется в качестве специфического средства для лечения НАЖБП с синдромом ИР, поскольку не оказывает существенного влияния на гисто-

логическую структуру печени. Однако, для лечения сопутствующего нарушения толерантности к углеводам и профилактики развития СД 2 типа метформин назначается пациентам с НАЖБП в дозе 20 мг/кг/сутки (дозу наращивать постепенно, начиная с 500–850 мг/сутки) курсами не менее года. Безопасность и эффективность пиоглитазона при длительной терапии не доказана.

Фармакологическая коррекция гиперлипидемии

Гиполипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП, при необходимости – в комбинации с гепатопротекторами. Наиболее распространенными и изученными гиполипидемическими препаратами являются ингибиторы ГМК-КОА редуктазы – статины. Для специфического лечения НАЖБП статины не рекомендуется применять до морфологического подтверждения их эффективности в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), которые в настоящее время отсутствуют. Вопрос применения статинов для коррекции липидного обмена и/или для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с МС и НАЖБП все еще остается дискуссионным. Однако, в последних зарубежных исследованиях показано, что при отсутствии данных о повышенном гепатотоксическом риске под воздействием статинов, они могут быть использованы для коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП. В исследованиях показано, что прием статинов в комбинации с препаратами уродезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/веса в сутки предупреждает развитие цитолиза и способствует снижению исходно повышенных трансаминаз, а также сопровождается более выраженным снижением уровня ЛПНП. На фоне лечения статинами каждые 3–4 недели рекомендуется определение сывороточных печеночных тестов (билирубин, трансаминазы, ГТП, щелочная фосфатаза) и показателей углеводного и липидного обменов (глюкоза, триглицериды, общий ХС, ЛПНП, ЛВП, инсулин). При повышении уровня трансаминаз более 2-х норм (при исходно не изме-

ненных показателях) или более чем в два раза от исходных величин статины рекомендуется отменить.

Кроме статинов, при нарушении липидного обмена у больных НАЖБП могут применяться фибраты, никотиновая кислота (ниацин), секвестранты желчных кислот (ионно-обменные смолы). Однако, в настоящее время отсутствуют РКИ, оценивающие их эффективность и безопасность у данной категории пациентов.

Доказанным эффектом в отношении снижения холестерина за счет ЛПНП обладают препараты на основе оболочки семян Подорожника овального или псиллиум (исфагула, Мукофальк) действие которого подробно описано в последующих разделах.

В качестве средства первой линии у пациентов НАЖБП с выраженной триглицеридемией показаны омега-3-жирные кислоты.

Лечение окислительного стресса

В лечении НАЖБП патогенетически оправдано назначение лекарственных средств с антиоксидантной активностью. Большие исследования в настоящее время проведены только для витамина Е и УДХК.

Витамин Е в лечении больных НАЖБП

Эффективность витамина Е была исследована в нескольких работах, однако, сравнительный анализ результатов этих исследований провести достаточно трудно по причине значительных различий в критериях включения, дозировках препарата, использования других лекарственных средств, недостаточного количества гистологических исследований. Можно отметить по ряду исследований, что использование витамина Е при НАЖБП связано с уменьшением активности ферментов цитолиза. Работы, в которых были оценены гистологические изменения, показывают, что витамин Е вызывает уменьшение проявлений стеатоза и степени воспаления у больных с НАСГ, но не оказывает влияния на фиброз печени.

В международных рекомендациях отражены следующие позиции: витамин Е в суточной дозе 800 МЕ у пациентов НАЖБП, не страдающих СД, улучшает ги-

стологическую картину печени. Однако, его не следует назначать пациентам с не подтвержденной гистологическим исследованием НАЖБП в сочетании с СД, а также больным с циррозом печени в исходе НАЖБП до получения убедительных данных об эффективности и безопасности препарата. Имеющиеся в настоящее время результаты исследований противоречивы. Некоторые мета-анализы выявили рост смертности от всех причин при приеме высокой дозы витамина Е, но другие – не подтвердили такой ассоциации. Кроме этого, согласно недавно опубликованным результатам исследования применение витамина Е в дозе 400 МЕ в сутки способствовало увеличению риска развития рака простаты у относительно здоровых мужчин.

Урсодезоксихолевая кислота в лечении НАЖБП

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), как препарат, обладающий антиоксидантным, мембраностабилизирующим и иммуномодулирующим механизмами действия, может быть использована для лечения НАЖБП с признаками стеатоза и стеатогепатита. Выявлено улучшение биохимических показателей и морфологических изменений в виде регресса стеатоза в группе пациентов, получавших УДХК в сочетании с витамином Е. Подобных результатов не было получено у больных, получавших монотерапию УДХК или плацебо. УДХК назначается в дозе 10–15 мг/кг/сутки в два приема на срок не менее года, иногда до 2-х и более лет.

Тем не менее, УДХК в таких «стандартных» дозах, рекомендуемых и достаточных для эффективного лечения холестатических и воспалительных заболеваний печени, хоть и продемонстрировала эффективность в снижении трансаминаз при НАЖБП, однако, не показала положительного воздействия на гистологические изменения в печени у этой категории пациентов. Согласно результатам проведенных исследований, УДХК в «стандартных» дозах целесообразно сочетать с длительным приемом других препаратов, действующих на патогенез НАСГ.

В одном из исследований (V. Ratziu, 2011) изучалась возможность длительной монотерапии НАСГ высокими дозами УДХК 28-30 мг/кг. Через 12 месяцев лечения у больных отмечалось достоверное снижение уровня трансаминаз и ГТПП, тогда как в группе плацебо эти значения даже выросли. Кроме того, на фоне терапии высокими дозами УДХК отмечалась достоверная нормализация параметров углеводного обмена: индекса НОМА, уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина в крови. Также при использовании высоких доз УДХК выявлено уменьшение прогрессирования фиброобразования в печени, по данным Fibrotest, по сравнению с группой плацебо.

В 2013 году был опубликован систематический обзор применения УДХК при НАСГ, где были проанализированы 12 рандомизированных клинических исследований, суммарно включавших 1160 пациентов. В 7 исследованиях УДХК применялась в монотерапии, в 5 – в комбинация с другими препаратами (витамином Е, полиеновым фосфатидилхолином, силимарином, глицирризином и тиопропином). Дозы УДХК варьировали от 23 до 35 мг/кг. Монотерапия УДХК вела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в двух других. Все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них было констатировано уменьшение стеатоза и снижение активности воспаления.

Оптимальным лекарственным препаратом урсодезоксихолевой кислоты является Урсофальк, который производится в Германии с 1979 года. Другие лекарственные средства, содержащие УДХК, являются аналогами и могут иметь различия как по эффективности действия, так и по побочным реакциям, что и было продемонстрировано в ряде исследований по сравнению эффективности биоэквивалентных препаратов УДХК при заболеваниях печени и билиарного тракта: на фоне лечения Урсофальком отмечалось более быстрое наступление клинического эффекта в большем проценте случаев.

Таким образом, применение УДХК (Урсофалька) при НАЖБП наиболее целесообразно в более высоких дозах, чем при других диффузных заболеваниях печени – около 20–25 мг/кг в сутки и, как правило, в сочетании с другими препаратами, воздействующими на звенья патогенеза НАЖБП, в режиме комплексного лечения.

Восстановление нарушений микробиотоза кишечника у больных НАЖБП

Нарушение состава микрофлоры кишечника у больных НАЖБП является показанием для проведения его санации антибактериальными препаратами (рифаксимин 400 мг × 2 р/сутки после еды, метронидазол 250 мг × 3 р/сутки, ципрофлоксацин 250 мг × 2 р/сутки 5–7 дней) с последующим назначением пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков, синбиотиков на срок 3–4 недели.

Базисная терапия метаболического синдрома и НАЖБП

Таким образом, лечение пациентов с МС и НАЖБП необходимо начинать с рекомендаций изменения пищевого поведения и коррекции липидного обмена. Важную роль играет также нормализация стула, поскольку у таких пациентов нередко имеются нарушения моторной функции кишечника (запоры, диарея, неустойчивый стул), способствующие возникновению СИБР и синдрому дисбактериоза, усиливающими нарушения липидного обмена. С этой целью проводится коррекция питания, а также применяются препараты с различным гипополипидемическим и пребиотическим действием.

Диетические рекомендации включают в себя гипокалорийную диету с ограничением жиров животного происхождения (менее 30%) и уменьшением суточного употребления быстроусваиваемых углеводов. Рекомендуются употребление полиненасыщенных (омега-3) жирных кислот, в большом количестве содер-

жащихся в рыбе и орехах, а также пищевых волокон в виде растительной клетчатки не менее 25–30 г в день за счет фруктов и овощей.

Много лет в России и за рубежом с успехом применяется уникальный препарат пищевых волокон псиллиум (Мукофальк), действующим веществом которого является оболочка семян подорожника. Пищевые волокна представляют собой неперевариваемые полисахариды и лигнин. По физико-химическим свойствам пищевые волокна подразделяют на растворимые в воде (пектины, камеди, слизь, некоторые фракции гемицеллюлозы), их еще называют «мягкими» волокнами, и нерастворимые (целлюлоза, лигнин, часть гемицеллюлозы), их часто называют «грубыми» волокнами. Псиллиум содержит гидрофильные волокна из наружной оболочки семян Подорожника овального (*Plantago ovata*, psyllium), не расщепляемые ферментами тонкой кишки и достигающие толстой кишки в неизменном виде. Из всех видов растительных объем-формирующих растворимых волокон семена *Plantago ovata* обладают наибольшей способностью абсорбировать воду. Псиллиум на 85% состоит из растворимых пищевых волокон, таких как камеди (гумми), слизь, гемицеллюлоза. Основной действующий компонент – слизеподобный гидроколлоид, обладающий максимальным показателем водоудержания в процессе набухания. В препарате представлены три фракции волокон:

1. Фракция А (20–30 %) – фракция, неферментируемая бактериями (выступает как балластное вещество, наполнитель, создающий объем кишечного содержимого за счет удержания жидкости);
2. Гель-формирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями). Представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты, способствуя снижению уровня холестерина;
3. Фракция С (15 %) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция (способствует замедлению эвакуации содержимого

из желудка и стимулирует рост собственных лакто- и бифидобактерий с образованием короткоцепочечных жирных кислот, оказывая, таким образом, пребиотическое действие и поставляя энергетический субстрат для эпителия толстой кишки).

Рисунок

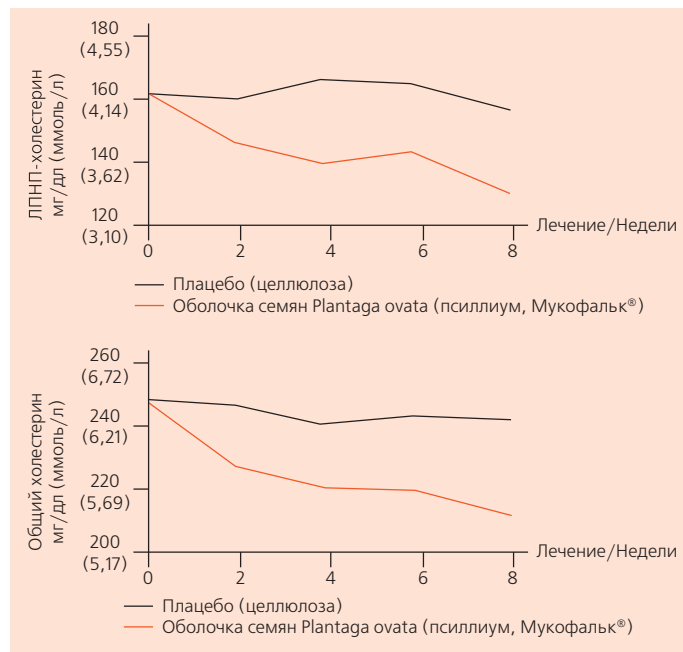
Основные эффекты различных фракций псиллиума

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
I. Неферментируемая фракция	Нормализация моторики кишечника	Слабительное действие
II. Гель-формирующая фракция Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Антидиарейное действие ▶ Гиполипидемическое действие ▶ Слабительное действие ▶ Противовоспалительное действие
III. Быстроферментируемая фракция кишечными бактериями	Рост бифидо- и лактобактерий	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Пребиотическое действие ▶ Противовоспалительное действие

По данным Anderson JW et al., прием Псиллиума (Мукофалька) в дозе 10 г в день в течение 8 недель сопровождался снижением уровня общего холестерина на 14,8%, уровня ЛНП на 20,2%. Метаанализ 8 РКИ показал, что Псиллиум достоверно снижает уровень общего холестерина в среднем на 4% ($p < 0.05$, $p < 0.0001$), уровня ЛНП в среднем на 7%. В связи с выраженным гиполипидемическим действием Псиллиум с 1998 года рекомендован FDA и Американской кардиологической ассоциацией в качестве компонента диетической терапии у пациентов с гиперхолестеринемией легкой и умеренной степени. В 2003 году Европейское медицинское агентство также утвердило данные рекомендации.

Рисунок

Изменение уровней общего холестерина и ЛПНП на фоне терапии псиллиумом по данным мета-анализа 8 исследований



Интересно, что в одном из исследований комбинированная терапия (симвастатин 10 мг + псиллиум 15 г) сопровождалась достижением таких же уровней холестерина ЛПНП и ApoB, как при лечении двойной дозой (20 мг) симвастатина. При лечении пациентов с МС Мукофальком в дозе 15 г (что соответствует 3,25 г чистого псиллиума) в сутки отмечено снижение концентрации глюкозы к 3-му месяцу лечения и приближение уровня тощачковой гликемии к целевым значениям по сравнению с группой сравнения, не получавшей псиллиум. На фоне лечения препаратом Мукофальк через 3 месяца удалось достичь дополнительного статистически значимого снижения ЛПНП, а также статистически значимого увеличения концентрации ЛПВП.

Как действует Мукофальк?

При лечении пациентов с МС особенно важно наличие у Псиллиума (Мукофалька) гиполипидемического и пребиотического действия. Механизм антигиперлипидемического действия Мукофалька (*Plantago ovata*) осуществляется в результате следующих процессов:

- Адсорбция холестерина и желчных кислот (ЖК) и усиленное выведение их с калом;
- Усиленный синтез ЖК из холестерина для поддержания выводимых с калом пула ЖК, приводит к снижению уровня холестерина в желчи;
- Снижение индекса литогенности за счет изменения качественного состава ЖК в виде снижения уровней свободных ЖК;
- Уровень ХС снижается также за счет изменения метаболической активности и популяционной численности родов микроорганизмов в кишечнике, принимающих участие в 7-альфа-дегидроксилировании ЖК, являющегося этапом синтеза ХС.

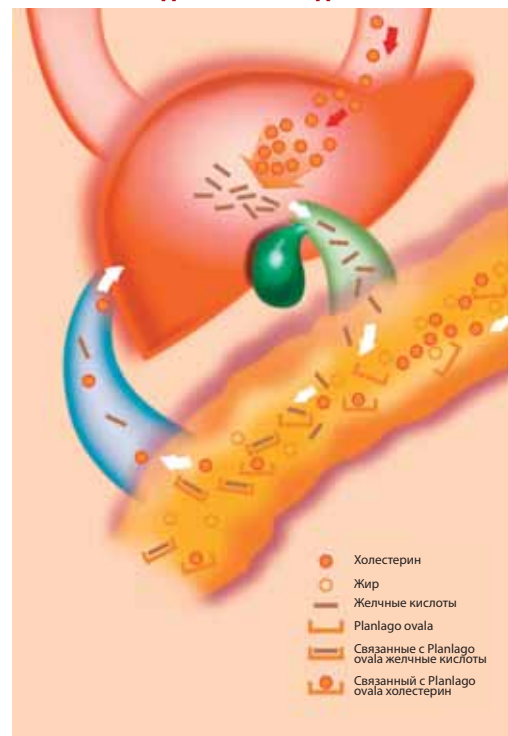
Преимущества Псиллиума (Мукофалька) перед другими препаратами, оказывающими влияние на микрофлору кишечника человека.

Пищевые волокна являются самыми древними в истории человечества пребиотиками, к которым микрофлора кишечника эволюционно адаптирована. Согласно учению академика А.М. Уголева «Пищевые волокна эволюционно включены в желудочно-кишечную технологию и необходимы для нормального функционирования пищеварительной системы и организма в целом. Эти вещества служат основой для продукции в ЖКТ за счет микрофлоры нескольких групп важнейших веществ: витаминов, незаменимых аминокислот, некоторых физиологически активных гормоноподобных веществ». В отличие от пробиотиков, Псиллиум (Мукофальк) является натуральным пребиотиком и стимулирует рост собственной микрофлоры кишечника. Степень полимеризации, характер связей и структура полисахарида являются основными факторами, определяющими метаболические эффекты пребиотика на микрофлору кишечника. За счет наличия быстро-

ферментируемой фракции обеспечивается быстрое наступление бифидогенного эффекта. Гельформирующая фракция Псиллиума представляет собой высоко разветвленный арабиноксилановый олигосахарид и является медленно ферментируемым пребиотиком, оказывая бифидогенное действие в дистальных отделах толстой кишки, воздействуя таким образом на одно из патогенетических звеньев развития инсулинорезистентности и МС. Устранение нарушений моторной функции кишечника является дополнительным положительным фактором при лечении Мукофальком, устраняя предпосылки для нарушений микробиоценоза кишечника.

Рисунок

Механизм гиполипидемического действия псиллиума



Собственные результаты по применению Мукофалька для лечения НАЖБП

В ЦНИИ гастроэнтерологии в 2011 году 20 больных (12 женщин и 8 мужчин, средний возраст 51,4±4,2 года) с НАЖБП на стадии стеатоза получали Мукофальк по 1 пакетик 3 раза в день (15 г в сутки, что соответствует 9,75 г псиллиума) в течение 12 недель. Больные получали необходимую им гипотензивную и гипогликемическую терапию, однако, в группе отсутствовали пациенты, получающие статины или другие препараты с гиполипидемической целью.

До лечения пациенты предъявляли жалобы на слабость, тяжесть в правом подреберье, диспепсические явления в виде метеоризма, неустойчивого стула. Уже через 4 недели приема Мукофалька у части пациентов (10%) уменьшилась частота и степень выраженности болевого и астенического синдромов. Данная тенденция прослеживалась весь период лечения и достигла наиболее выраженных значений к 12 неделе терапии (табл 8). На фоне приема Мукофалька у большей части больных отмечалась нормализация моторики толстой кишки, что проявлялось уменьшением метеоризма и нормализацией стула у 10 и 20% пациентов соответственно через 4 недели, у 30% по обоим критериям через 8 недель и у 40 и 50% соответственно через 12 недель. Исходно у всех пациентов регистрировались нормальные значения трансаминаз, к концу лечения уровни АЛТ и АСТ имели отчетливую тенденцию к снижению (рис.1). Отмечено существенное снижение уровня ГГТП, являющегося одним из самых ранних и постоянных маркеров стеатоза печени (со 110 до 90 Ед/л, $p > 0,05$). Уровень щелочной фосфатазы исходно не превышал в среднем верхнюю границу нормы, на фоне приема Мукофалька не изменился (рис. 2).

Особенно важно, что на фоне приема Псиллиума (Мукофалька) были получены положительные изменения в липидном спектре: уровень общего холестерина к окончанию лечения снизился с 7,4 до 6,2 ммоль/л (на 16,3%), преимущественно за счет триглицеридов (с 1,9 до 1,2 ммоль/л, на 36,8%), что является

очень важным положительным компонентом патогенетической терапии метаболического синдрома. Уровень ЛПНП в нашем исследовании также продемонстрировал тенденцию к снижению, а концентрация ЛПВП – тенденцию к повышению к 12 неделе лечения. На фоне терапии побочных явлений не отмечалось, приверженность к приему препарата была высокой весь период лечения.

Таблица 8

Динамика клинических проявлений на фоне приема Псиллиума (Мукофальк 15 г (9,75 г псиллиума)) в сутки в течение 12 недель (n=20)

Симптом	Исходно (число больных/%)	Через 4 недели (число больных/%)	Через 8 недель (число больных/%)	Через 12 недель (число больных/%)
Слабость, утомляемость	18 (90)	16 (80)	14 (70)	10 (50)
Тяжесть/боли в правом подреберье	20 (100)	18 (90)	15 (75)	12 (60)
Метеоризм	16 (80)	14 (70)	10 (50)	8 (40)
Неустойчивый стул	14 (70)	10 (50)	8 (40)	4 (20)

Рисунок 1

Влияние Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сутки (9,75 г псиллиума) в течение 12 недель на ферменты цитолиза (ед/л) у больных (n=20) со стеатозом печени и гиперлипидемией

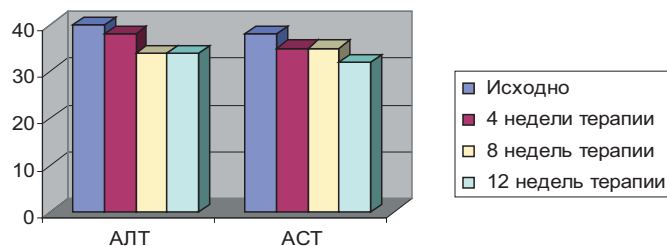


Рисунок 2

Влияние Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сутки (9,75 г псиллиума) в течение 12 недель на ферменты холестаза (ед/л) у больных (n=20) со стеатозом печени и гиперлипидемией

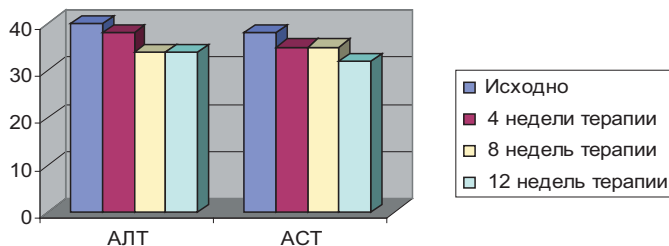
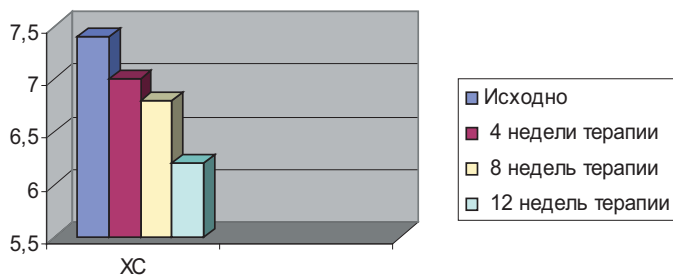


Рисунок 3

Влияние Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сутки в течение 12 недель на уровень холестерина у больных (n=20) со стеатозом печени и гиперлипидемией



Таким образом, препарат пищевых волокон Псиллиум (Мукофальк) эффективен в лечении метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени. Воздействуя на важные звенья патогенеза, Псиллиум способствует нормализации липидного спектра в виде снижения уровня общего холестерина, триглицеридов, уменьшению ферментативной активности поражения печени при стеатозе. Регуляция моторики кишечника является дополнительным положительным действием Мукофалька. Отсутствие побочных эффектов и высокая приверженность пациентов к лечению дают надеж-

ды на широкое применение препарата у больных с МС и неалкогольной жировой болезнью печени в качестве одного из обязательных компонентов базовой терапии.

Рисунок 4

Влияние Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сутки в течение 12 недель на уровень триглицеридов у больных (n=20) со стеатозом печени и гиперлипидемией

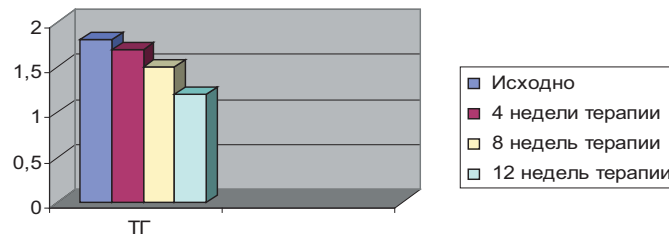
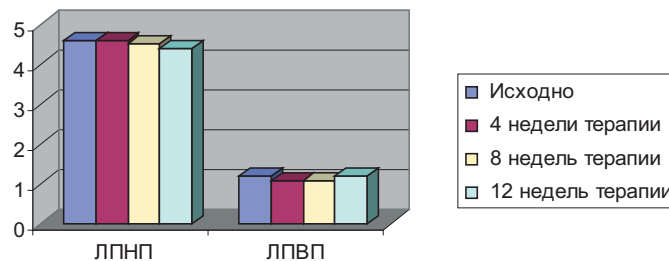


Рисунок 5

Влияние Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сутки в течение 12 недель на показатели липидного спектра у больных (n=20) со стеатозом печени и гиперлипидемией



Список сокращений

AMA – антимитохондриальные антитела
ANA – антинуклеарные антитела
Anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С
HBsAg – антиген вируса гепатита В
HOMA-IR – гомеостатический индекс инсулинорезистентности
LKM – печеночно-почечные антитела
SLAm – антитела к асиало-гликопротеиновому рецептору
TNF α – фактор некроза опухоли – α
ASMA – антитела к гладкой мускулатуре
АЛТ – аланиновая аминотрансфераза
АПО – аполипопротеиды
АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНОП – липопротеиды очень низкой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
СД – сахарный диабет
СИБР – синдром избыточного бактериального роста
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТГ – триглицериды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХЗП – хронические заболевания печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Список рекомендуемой литературы

1. Берковская М.А., Бутрова С.А. Метаболический синдром как протромботическое состояние // Ожирение и метаболизм – 2009. – №3. – С. 3-9.
2. Герок В., Блюм Х. Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы. М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 199 с.
3. Голованова Е.В. Пищевые волокна в коррекции дислипидемии у пациентов со стеатозом печени. Врач. – 2014. - №12, С. 22-26.
4. Голованова Е.В., Ковязина И.О., Шапошникова Н.А. Рациональная фармакотерапия неалкогольного стеатогепатита. // Вестник семейной медицины, №2, 2010, стр. 54-59.
5. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 32 с.
6. Драпкина О.М, Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Российские медицинские вести №2, 2010, С. 72–78.
7. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России. РМЖ. 2011; 28:1717-21.
8. Ефремов Л.И., Лазебник Л.Б., Конев Ю. В. Чревоугодие, ожирение и метаболический синдром в контексте «Семи смертных грехов». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №4,2013, 56-61.
9. Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. Эволюция представлений о метаболическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №7,2011 4-8.
10. Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В., Черкашова Е.А., Самсонова Н.Г. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов. Методические рекомендации ДЗ г.Москвы. Москва, 2011. – С. 20.
11. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации). – М.: ООО «Издательский дом М-Вести», 2009. – 20 с.
12. Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени // Сахарный диабет №1 – 2010. – стр. 55-64.

13. Курская А.Г. Клинико-патогенетическое значение системного воспаления в формировании неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с метаболическим синдромом. Дисс.. к.м.н. – Тюмень. – 2014. – 133 с.
14. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации НОГР. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №7.– 2015.– С. 85-96.
15. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Ковязина И.О., Шапошникова Н.А. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольных стеатогепатитов. *Consilium Medicum*, 2007, том 9, №7, С.23-28.
16. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис. 2009. -184 с.
17. Лазебник Л.Б., Конев Ю. В. Микробиота толстой кишки и составляющие метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №5, 2014,30-39.
18. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение // *Лечащий врач*. – 2008. - №2. – С. 29–37. Голованова Е.В. Тиогамма при неалкогольной жировой болезни печени. // *Фарматека*. 2012. - № 7 (240). – С. 53-57.
19. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. *Российские Медицинские Вести*. – 2010. – № XV(1). – С. 41–6.
20. Чиркин В.И., Лазарев И.А., Ардатская М.Д. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом. КППГ №1-2012
21. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое рук. Перевод с англ. под ред. З.Т. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар- Мед, 2002. – 859 с.
22. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Введение в гепатологию: руководство. Перевод с англ. под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова, М.В. Маевской. – ГЭОТАР-Медиа. – 2011.–704с.
23. Abel E. Moreyra, Alan C et al. Effekt of Combining Psyllium Fiber With Simvastatin in Lowering Cholesterol. *Archiv Intern. Med*. – 2005 – Vol. 165. – P. 1161-1166
24. Anderson JW et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men. *Arch Intern Med*. 1988 Feb;148(2):292-6
25. Anderson JW et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2000 Feb;71(2):472-9
26. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(44):15718–23.
27. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *Hepatology* 2009;51(1):212–23.
28. Bellentani S. Immunomodulating and antiapoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005, 17: 137–140.
29. Berry D., Wathen J.K., Newell M. Bayesian model averaging in metaanalysis: vitamin E supplementation and mortality // *Clin. Trials*. – 2009. – Vol. 6. – P. 28–41.
30. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006, 3: 318–328.
31. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements of primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297 (8). – P. 842–857.
32. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005, 48: 634–642.
33. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthr. Rheum*. – 1999; 42: 2204–2212.
34. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Am. J. Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 107. – P. 811–826.
35. Chang C. Y., Argo C. K., Al-Osaimi A. M., Caldwell S. H. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents. *J Clin Gastroenterol*. 2006, 40 (Suppl 1): 551–560.
36. Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men. *Gut*. 2009, 58: 1419–1425.

37. Chatrath H., Vuppalanchi R., Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Seminars in Liver Disease.* – 2012. – Vol. 32. – P. 22–29.
38. Chen Z.W., Chen L.Y., Dai H.L. et al. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease // *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.* – 2008. – Vol. 9 (8). – p. 616–622.
39. Collet J.P., Montalescot G., Vicaut E., Ankril A., Walylo F., Lesty C., Choussat R., Beygui F., Borentain M., Vignolles N., Thomas D. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation.* 2003; 108: 391-4;
40. DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc.* April 2008; 83 (4): 460-469.
41. 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: 267–273.
42. Dufour J. F., Oneta C. M., Gonvers J. J. et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006, 4: 1537–1543.
43. Farrell G. C., Chitturi S., K. K. Lau G. et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Executive summary. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2007, 22, 775–777.
44. Frith J., Day C.P., Henderson E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people // *Gerontology.* – 2009. – Vol. 55 (6). – P. 607–613.
45. Gaiani S., Avogaro A., Bombonato G. C. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography. *Journal of Ultrasound.* 2009, 12, 1–5.
46. Garinis G. A., Fruci B., Mazza A. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes* advance online publication. 2010, February 23.
47. Gerss J., Kopcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality – inconsistent results of different meta-analytic approaches // *Cell Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 55 (Suppl. OL). – P. 1111–1120.
48. Haentjens P., Massaad D., Reynaert H. et al. Identifying non-alcoholic fatty liver disease among asymptomatic overweight and obese individuals by clinical and biochemical characteristics // *Acta Clin. Belg.* – 2009. – Vol. 64. – P. 483–493.
49. Heuman D. M., Bajaj R. Ursodeoxicholate conjugates protect against disruption of cholesterol-rich membranes by bile salts. *Gastroenterology.* 1994, 106, 1333–1341
50. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444(7121): 860–7.
51. Judith A. Marlett, Milton H. Fischer The active fraction of psyllium seed husk. *Proceedings of the Nutrition Society (2003),* 62, 207–209
52. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., et al. *Hepatology.* –2005. – 41. – P. 1313–1321
53. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(1):27–38.
54. Lee R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594–8. 2000; 6: 998–1003.
55. Leuschner U., James O.F.W., Dancygier H. *Steatohepatitis (NASH and ASH): Springer.* – 2004. –P.35
56. Loos R. J. F., Savage D. B. *Diabetologia.* 2009, 52: 1000–1002
57. Loos R. J. F., Savage D. B. Inherited susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2009, 52: 1000–1002.
58. Ludwig J., Viggiano T.R. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980, 55:434 – 8.
59. Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 600–606.
60. Marcean P., Biron S., Mould F.S. et al. Liver pathology and the meta-bolic syndrome X in severe obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol.84. – P.1513-1517.
61. Milić S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment // *Dig Dis* 2012; 30 (2): 158–62.
62. Oliveira Claudia Pinto Marques Souza, Stefano Jose Tadeu, Ana Mercedes Cavaleiro Ana Mercedes et al. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2010, 25: 357–361
63. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008; 49:608–612.

64. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R., Searle J., Halliday J.W., Powell L.W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74–80.
65. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 121–129.
66. Ratziu V. et al. A randomized controlled trial of high dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.*– 2011.
67. Sreenivasa Baba C.S., Alexander G., Kalyani B. et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 191–198.
68. Smith A., Patterson C., Yarnell J., Rumley A., Ben-Shlomo Y., Lowe G. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional riskfactors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation*. 2005; 112: 3080-7.
69. Stravitz R.T., Sanyal A.J. / Drug-induced steatohepatitis // *Clin. Liver Dis/* - 2003. – V.7. – P. 435-451.
70. Tarantino G., Saldalamacchia G., Conca P., Arena A. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Further Expression of the Metabolic Syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. –Vol. 22(3). – P.293-303/
71. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34. – P. 274–285.
72. Viljanen A.P., Iozzo P., Borra R. et al. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 50–55.
73. Vuppalanchi R., Gould R.J., Wilson L.A. et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network // *Hepatol. Int.* – 2011. – ePub ahead of print.
74. Wang R., Koretz R., Yee H. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 554–559.
75. Wieckowski A., McCullough A.J., Feldstein A.E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 582–589.
76. Williams C.D., Stenger J., Asike M.I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. – P. 124–131.
77. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013 Sep 23;13:140
78. Zheng Lin, Lv Guo-cai, Sheng Jifang, Yang Yi-da. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010, 25, 156–163

Научное издание

Елена Владимировна Голованова

**Пищевые волокна
в коррекции
дислипидемии
при неалкогольной
жировой болезни печени**

Пособие для врачей

Сдано в набор 13.11.2015.

Подписано в печать 10.12.2015.

Формат 60x90¹/₁₆. Бумага мелованная, 115 г .

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 2,25. Уч.-изд. л. 2,5.

Тираж 7000 экз. Заказ ДФ68.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

