

# Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски

Е.Н.Широкова✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1  
✉elshirokova@yandex.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – основная причина заболеваемости и смертности, связанных с болезнями печени. Смертность больных НАЖБП обусловлена в основном смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, а не прогрессированием заболевания печени с развитием печеночно-клеточной недостаточности, осложненной портальной гипертензии и гепатоцеллюлярного рака. Большинство исследований указывает на то, что НАЖБП связана с увеличением сердечно-сосудистых заболеваний, а риск их развития увеличивается по мере прогрессирования заболевания печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, атерогенная дислипидемия, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, эссенциальные фосфолипиды.

**Для цитирования:** Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 74–76. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.2.74-76

## REVIEW

## Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks

Е.Н.Широкова✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 1  
✉elshirokova@yandex.ru

### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main cause of morbidity and mortality associated with liver disease. The mortality of patients with NAFLD is due mainly to mortality from cardiovascular diseases, and not to the progression of liver disease with the development of liver failure, complications of portal hypertension and hepatocellular carcinoma. Most studies indicate that NAFLD is associated with an increase in cardiovascular disease, and the risk of their development increases with the progression of liver disease.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, atherogenic dyslipidemia, mortality from cardiovascular diseases, essential phospholipids.

**For citation:** Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 74–76. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.2.74-76

В настоящее время неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) относят к наиболее распространенным заболеваниям печени в мире. В популяции она встречается у 20–30% населения, а у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 – в 70–80% случаев. Для установления диагноза НАЖБП содержание липидов в печени должно быть больше или равно 5% по данным радиологического исследования, а также необходимо исключение других возможных причин жировой дегенерации печени, таких как прием алкоголя, лекарственных препаратов, воздействие вирусов либо развитие аутоиммунных заболеваний [1–3].

НАЖБП может быть в форме стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени. Развитие фиброза печени наблюдается у 40–50% пациентов с НАСГ, и приблизительно у 30–40% больных НАЖБП развивается НАСГ [4]. Основные факторы риска развития жировой дегенерации печени и фиброза печени при НАЖБП хорошо известны. К ним относятся возраст более 50 лет, ожирение, инсулинорезистентность (ИР), СД типа 2, повышенный уровень ферритина и мононуклеотидный полиморфизм гена пататинподобной фосфолипазы 3 (PNPLA3). P148M – замена изолейцина на метионин в 148-м положении, белка липидных капель – адипонутрина, участвующего в регуляции липидных медиаторов воспаления [4].

Не вызывает сомнения тесная связь НАЖБП и метаболического синдрома (МС), ряд исследователей рассматривают НАЖБП как один из его компонентов. Скрининго-

вое обследование для выявления НАЖБП следует проводить пациентам с ожирением, СД типа 2, дислипидемией и МС [1]. Интерес к проблеме жировой печени в последнее время обусловлен также возможным вкладом НАЖБП в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эпидемиологические исследования показали, что НАЖБП связана с риском развития ССЗ независимо от наличия кардиальных или метаболических факторов риска. НАЖБП выступает не просто маркером сердечно-сосудистой патологии, но и фактором ее патогенеза. К потенциальным патофизиологическим механизмам следует отнести эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление, оксидативный стресс, атерогенную дислипидемию, влияние органокинов и генетические особенности [5]. Вероятно, имеется патогенетическая «перекрестная связь» между печенью и висцеральной жировой тканью, обладающей провоспалительным потенциалом. Эта жировая ткань секретирует различные факторы, участвующие в развитии атеросклероза, ИР и НАЖБП. На развитие и прогрессирование НАЖБП может влиять и измененная микробиота кишечника вследствие повышения всасывания различных продуктов жизнедеятельности бактерий в кишке. Печень способна выступать как в качестве органа-мишени системного воспаления, так и быть источником некоторых патогенных медиаторов, усиливающих повреждение сердечно-сосудистой системы. НАЖБП, особенно на стадии стеатогепатита, может усиливать ИР, вызывать атерогенную дислипидемию и выброс множества провоспалительных ци-

токинов, vasoактивных и тромбогенных молекул, играющих важную роль в патофизиологии ССЗ [4].

В метаанализе G. Musso показано, что риск развития ССЗ у пациентов с НАЖБП в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой [6]. По данным исследования, проведенного в США и включавшего более 11 тыс. человек, НАЖБП связана с повышенной распространенностью ССЗ независимо от их многочисленных факторов риска [7]. Выраженный фиброз при НАЖБП ассоциирован с увеличением общей смертности на 69%, в основном за счет смертности от ССЗ [8], которые представляют собой серьезную угрозу для пациентов с НАЖБП [7, 9–21]. Как показали ретроспективные исследования, в которых диагностика НАЖБП базировалась на гистологических данных, общая смертность, смертность от ССЗ и заболевания печени у пациентов с НАЖБП значительно превышали эти показатели в контрольной группе. Основными факторами, определяющими смертность таких больных, оказались наличие и степень тяжести фиброза печени. Очень часто причиной смерти пациентов выступали ССЗ. Повышенный риск смерти, как общей, так и от ССЗ, отмечен у пациентов с НАСГ, а не с простым стеатозом [10, 15]. Независимым предиктором развития ССЗ служит повышение уровня печеночных проб у больных НАЖБП [3, 22].

Обнаружена взаимосвязь между НАЖБП и некоторыми маркерами субклинического течения атеросклероза, такими как увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, повышение кальцификации коронарных артерий, нарушение вазодилатации и жесткость артерий [23].

У больных СД типа 2 патология коронарных и церебральных артерий чаще встречается при наличии НАЖБП, чем в отсутствие жировой печени, независимо от традиционных факторов риска ССЗ и применения лекарственных препаратов [9].

При НАЖБП происходят изменения метаболизма миокарда. ИР миокарда выше у больных СД типа 2 с высоким содержанием липидов в печени, а стеатоз сердца выступает предиктором диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [24]. Ранние признаки диастолической дисфункции ЛЖ при нормальной структуре сердца и систолической функции ЛЖ обнаружены у пациентов с СД типа 2 и НАЖБП без ССЗ [25]. Установлена связь НАЖБП с диастолической дисфункцией ЛЖ независимо от наличия признаков МС и других известных факторов риска ССЗ [26].

Поскольку изменения со стороны миокарда возникают при НАЖБП задолго до развития цирроза и портальной гипертензии, изменения со стороны сердца могут и не быть следствием изменений внутрипеченочной гемодинамики [4]. Ранние изменения субстратного метаболизма миокарда (нарушение метаболизма высокоэнергетических фосфатов, ИР), отмеченные при НАЖБП, вызывают дисфункцию и гипертрофию ЛЖ, что потенциально связано с повышенным риском развития застойной сердечной недостаточности. В исследовании 2012 г. было показано, что сердечная недостаточность чаще возникает при наличии НАЖБП [27].

По данным ряда исследований установлена связь между повышением уровня печеночных проб и риском развития фибрилляции предсердий (ФП) [28, 29]. ФП чаще возникает у пациентов с СД типа 2 при наличии НАЖБП. Риск развития ФП при НАЖБП возрастает пятикратно независимо от наличия признаков МС и других факторов риска ФП [30].

Отмечена также независимая связь НАЖБП и удлинения интервала QT, значимого прогностического фактора желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти, что тоже может отчасти объяснять повышенную смертность от ССЗ при НАЖБП [31].

Метаанализ, опубликованный в 2016 г., с помощью которого проанализировали данные 16 проспективных и ретроспективных исследований с общим числом участников более 34 тыс. человек (36,3% с НАЖБП, медиана наблюдения 6,9 года), позволил сделать вывод о том, что НАЖБП связана с увеличением ССЗ как со смертельным исходом, так и без такового [32]. Риск развития ССЗ увеличивается по мере прогрессирования заболевания печени. В силу наблюдательного дизайна включенных в метаанализ исследований не было получено доказательств того, что жировая болезнь печени служит причиной развития ССЗ.

Тесная взаимосвязь НАЖБП и ССЗ диктует необходимость комплексного подхода к лечению больных с жировой печенью. Поскольку именно осложнения ССЗ зачастую определяют прогноз больных НАЖБП, клиницистам стоит проводить раннюю оценку факторов риска ССЗ у таких пациентов с целью их возможного изменения [33, 34]. Модификация образа жизни (гипокалорийная диета в комбинации с физической нагрузкой) выступает основой лечения ИР и НАЖБП. Медикаментозную терапию принято рассматривать как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни при их недостаточной эффективности [1, 33]. Целесообразно использовать лекарственные препараты, которые могли бы не только способствовать разрешению стеатогепатита, но и оказывать влияние на модифицируемые факторы риска ССЗ [5]. В этой связи перспективно применение фосфолипидного препарата Резалют, который наряду с гепатопротективным эффектом обладает и гиполлипидемическим свойством за счет обогащения фосфолипидов омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Известно, что эссенциальные фосфолипиды оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, способны восстанавливать целостность клеточных мембран, уменьшать выраженность стеатоза печени и снижать активность сывороточных трансаминаз. Применение эссенциальных фосфолипидов при НАЖБП (например, препарата Резалют) патогенетически обосновано, поскольку показано, что содержание фосфатидилхолина в печени при этой патологии снижено, особенно на стадии стеатогепатита. Эффективность препарата была подтверждена в ходе многоцентрового исследования, в котором приняли участие 580 человек из 6 городов Российской Федерации. На фоне 3-месячного приема препарата у пациентов с НАЖБП было отмечено не только достоверное снижение уровня трансаминаз, но и снижение уровня общего холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, повысился уровень липопротеинов высокой плотности [35]. Препарат также отличался хорошим профилем безопасности. Аналогичные данные были получены и у пациентов с МС, у которых наблюдались нормализация уровня трансаминаз и достоверное снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности после 3-месячного курса приема препарата Резалют [36]. Антиоксидантный эффект препарата у больных НАЖБП подтвержден достоверным повышением уровня супероксиддисмутазы и каталазы (ферментов антиоксидантной защиты) и снижением активности маркеров перекисного окисления липидов (малоновой диальдегида, диеновых конъюгатов) на фоне курса терапии [37].

Таким образом, комплексное взаимодействие метаболических факторов, липолиза в жировой ткани, оксидативного стресса и ИР лежит в основе связи НАЖБП и сердечно-сосудистой патологии. Большинство исследований свидетельствует о том, что риск развития ССЗ увеличивается по мере прогрессирования заболевания печени. НАЖБП выступает независимым фактором, вносящим свой вклад в развитие ССЗ, в том числе и в формирование структурно-функциональных нарушений сердца (дисфункция и гипертрофия ЛЖ, развитие ФП и кальцифика-

дии клапанов сердца). У пациентов с НАЖБП выше риск развития атеросклероза, ССЗ и общей смертности. Успешная терапия НАСГ, возможно, способна оказать положительный эффект не только на течение заболевания печени, но и сердечно-сосудистой патологии, тем самым улучшая прогноз больного с жировой печенью.

#### Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (2): 24–42. / Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (2): 24–42. [in Russian]
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 330–44.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1341–50.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47–S64.
- Francque SM, van der Graaf D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol* 2016; 65: 425–43.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43: 617–49.
- Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 646–50.
- Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 1357–65.
- Wong VW, Wong GL, Yip GW et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011; 60: 1721–7.
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–73.
- Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27368>
- Zhou YJ, Li YY, Nie YQ et al. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J Dig Dis* 2012; 13: 153–60.
- Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA et al. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012; 32: 945–50.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2119–21.
- Soderberg C, Stal P, Askling J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595–602.
- Rafiq N, Bai C, Fang Y et al. Long term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 234–8.
- Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d6891.
- Jepsen P, Vilstrup H, Mellemejaer L et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver – a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2101–4.
- Haring R, Wallaschofski H, Nauck M et al. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* 2009; 50: 1403–11.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1579–84.
- Adams LA, Lymp JF, Sanderson SO et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–21.
- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1724–45.
- Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013; 230: 258–67.
- Rizewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1793–9.
- Bonapace S, Perseghin G, Molon G et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 389–95.
- Kim NH, Park J, Kim SH et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 2014; 100: 938–43.
- Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG et al. Gamma-glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 830–5.
- Sinner MF, Wang N, Fox CS et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 111: 219–24.
- Alonso A, Misialek JR, Amiin MA et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart* 2014; 100: 1151–6.
- Targher G, Mantovani A, Piccini P et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013; 125: 301–9.
- Targher G, Valbusa F, Bonapace S et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QT interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 663–9.
- Targher G, Byrne C, Lonardo A et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589–600.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–402.
- Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск (обзор литературы). *Фарматека*. 2017; 2: 24–9. / Shirokova E.N. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni i kardiovaskul'arnyi risk (obzor literatury). *Farmateka*. 2017; 2: 24–9. [in Russian]
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень. *Рос. мед. вестн.* 2012; 17 (1): 43–51. / Bakulin I.G., Sandler Yu.G. Gipolipidemicheskaya terapiia i pechen'. *Ros. med. vesti*. 2012; 17 (1): 43–51. [in Russian]
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации. Эффективная фармакотерапия. 2013; 41 (4): 38–46. / Minushkin O.N., Maslovskii L.V. Lechenie zhirovoy bolezni pecheni razlichnoi etiologii: sovremennye rekomendatsii. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2013; 41 (4): 38–46. [in Russian]
- Мязин Р.Г. Неалкогольная болезнь печени: новые возможности терапии. *Мед. совет*. 2014; 13: 18–20. / Miazin R.G. Nealkogol'naia bolezni' pecheni: novye vozmozhnosti terapii. *Med. sovet*. 2014; 13: 18–20. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Широкова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: elshirokova@yandex.ru