

Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: кардиометаболические риски и их коррекция

К.А. Комшилова[✉], Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – распространенное хроническое заболевание печени, тесно ассоциированное с ожирением, особенно абдоминальным, и метаболическим синдромом, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. НАЖБП на стадии стеатоза не повышает риск смертности в общей популяции, однако потенциально опасная стадия – неалкогольный стеатогепатит – во многих случаях остается своевременно не распознанной и в отсутствие адекватного лечения может прогрессировать и приводить к развитию цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Вопросы лечения НАЖБП в настоящее время приобрели особую актуальность в связи с высокой распространенностью ожирения, сахарного диабета типа 2, кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Терапия НАЖБП должна быть направлена в первую очередь на этиопатогенетические факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений. Растущая распространенность ожирения, НАЖБП и связанных с ними факторов риска, трудности диагностики и отсутствие общепринятого алгоритма ведения таких больных еще раз подтверждают актуальность данной проблемы. В статье изложены основные механизмы патогенеза НАЖБП, ее роль при ожирении, прогноз заболевания, диагностика и лечение.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, кардиометаболические факторы риска

Для цитирования: Комшилова К.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: кардиометаболические риски и их коррекция. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 332–337. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200887

REVIEW

Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: cardiometabolic risks and their correction

Kseniya A. Komshilova[✉], Natalya V. Mazurina, Ekaterina V. Ershova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the common chronic disease, associated with obesity, especially abdominal obesity, and a metabolic syndrome, that considerably raises cardiometabolic risk and is reflected in morbidity, prognosis of the disease and life expectancy of patients. NAFLD at the stage of steatosis does not increase the risk of mortality in the general population, however, the potentially dangerous stage, non-alcoholic steatohepatitis, in many cases remains unrecognized in a timely manner and, in the absence of adequate treatment, can progress and lead to the development of cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. The issues of NAFLD treatment are relevant due to the high prevalence of obesity, diabetes mellitus type 2, cardiovascular diseases and their complications. NAFLD therapy should be aimed primarily at the etiopathogenetic factors that contribute to its development and progression, as well as the correction of associated metabolic disorders. The growing prevalence of obesity, NAFLD and associated risk factors, diagnostic difficulties and the lack of an algorithm for managing such patients confirm the urgency of this problem. In this article describes the basic mechanisms of pathogenesis NAFLD, its role in obesity, prognosis of the disease, diagnostics and treatment.

Keywords: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, cardiometabolic risk factors

For citation: Komshilova KA, Mazurina NV, Ershova EV, Troshina EA. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: cardiometabolic risks and their correction. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 332–337. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200887

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в развитии кардиометаболических нарушений и/или заболеваний при ожирении. По данным исследований, НАЖБП при ожирении существенно

повышает риск развития таких серьезных социально значимых заболеваний, как сахарный диабет типа 2 (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), влияя таким образом на продолжительность и прогноз жизни больных [1–5].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Комшилова Ксения Андреевна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kom-ksusha@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6624-2374; SPIN-код: 2880-9644

Мазурина Наталия Валентиновна – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN-код: 9067-3062

Ершова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397; SPIN-код: 6728-3764

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» – дир. Института клинической эндокринологии. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN-код: 8821-8990

[✉] **Kseniya A. Komshilova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: kom-ksusha@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6624-2374; SPIN code: 2880-9644

Natalya V. Mazurina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN code: 9067-3062

Ekaterina V. Ershova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397; SPIN code: 6728-3764

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN code: 8821-8990

НАЖБП – распространенное хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жира в форме триглицеридов в клетках печени, не связанное со злоупотреблением алкоголем в гепатотоксичных дозах (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин).

Выделяют 2 клинико-морфологические формы НАЖБП: стеатоз печени (с накоплением жировых включений в печени $\geq 5\%$ без баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – с накоплением жировых включений в печени $\geq 5\%$, воспалением, баллонной дистрофией гепатоцитов и возможным развитием фиброза [1–5].

НАЖБП на стадии стеатоза характеризуется доброкачественным медленно прогрессирующим течением и не повышает риск смертности в общей популяции, однако потенциально опасная стадия – НАСГ – во многих случаях остается своевременно не распознанной и в отсутствие адекватного лечения может прогрессировать и приводить к развитию цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. НАСГ – наиболее вероятная причина развития криптогенных циррозов печени неясной этиологии: по данным исследований, в 60–80% случаев криптогенный цирроз формируется в исходе НАСГ. Цирроз печени в исходе НАСГ является в настоящее время наиболее частой причиной для трансплантации печени в экономически развитых странах [1–5].

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно висцеральным, и метаболическим синдромом, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. Согласно исследованиям, риск возникновения патологии сердечно-сосудистой системы в течение 10 лет достоверно выше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации, у пациентов с НАЖБП и ожирением показатели смертности намного выше, чем в общей популяции, в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений [1–5]. Следует отметить, что при НАЖБП увеличение риска смертности также связано со степенью фиброза печени, сформировавшегося в результате ее прогрессирования.

Эпидемиология

Распространенность НАЖБП у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20–35%, НАСГ – 3%. В США стеатоз печени имеют 34% взрослого населения, в Японии – 29%. Наибольшая распространенность НАЖБП у жителей Средней Азии – 31,79% и Южной Америки – 30,45%, а наименьшая – у американских индейцев и уроженцев Аляски – от 0,6 до 2,2%. НАЖБП выявляется во всех возрастных группах населения, включая детей, но чаще (60–75% случаев) встречается у женщин в возрасте 40–50 лет, имеющих различные метаболические нарушения. У больных с ожирением распространенность НАЖБП выше, чем в общей популяции, и составляет 75–93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5–26%, фиброз – 20–37%, цирроз печени – 9–10% больных. При морбидном ожирении частота встречаемости НАЖБП возрастает до 95–100% [1–5].

Этиология и патогенез НАЖБП

Патогенез НАЖБП многофакторный и включает большое количество механизмов, ассоциированных с ожирением и инсулинорезистентностью: накопление избыточного количества триглицеридов в гепатоцитах, повышение синтеза эндогенных жирных кислот, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление, изменение секреции адипоцитокинов, нарушение микрофлоры в тонкой кишке, которые нарастают по мере прогрессирования воспаления в печени. В исследованиях показано, что изменение регуляции рецепторов экспрессии генов, участвующих в метаболизме глюкозы, липидов, воспалении и развитии фиброза (например, *MirNA-10b*,

PNPLA3, *ENPP1/PC-1*), а также белков, участвующих в обмене липидов и реакциях оксидативного стресса, также может способствовать повышению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения [6–8].

Среди множества факторов и механизмов (ожирение, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, прием некоторых лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции, быстрая потеря массы тела, липодистрофия, болезнь Вильсона–Коновалова и др.), которые могут способствовать развитию и прогрессированию НАЖБП, большинство исследователей в первую очередь выделяют значимость инсулинорезистентности/гиперинсулинемии и ожирения, особенно висцерального [8, 9].

Выделяют следующие группы риска развития НАЖБП:

- группы высокого риска развития НАЖБП: пациенты с ожирением, СД 2, дислипидемией, метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников;
- высокая частота выявления НАЖБП показана у пациентов с гипотиреозом, синдромом обструктивного апноэ сна, гипопитуитаризмом, гипогонадизмом, псориазом и перенесших панкреатодуоденальную резекцию независимо от ожирения [1, 8, 9].

Факторы риска развития фиброза печени у больных НАЖБП [1, 8–10]:

- ожирение;
- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- СД 2;
- артериальная гипертония;
- аспаратаминотрансфераза (АСТ) ≥ 40 Ед/л;
- АСТ/аланинаминотрансфераза (АЛТ) $\geq 0,8$ –1;
- низкий уровень тромбоцитов.

Клинические проявления, диагностика и течение НАЖБП

Диагноз НАСГ является диагнозом исключения, когда исследованы и исключены иные причины хронического воспаления печени, такие как: злоупотребление алкоголем, вирусные и аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, прием гепатотоксичных препаратов.

Клиническая картина

У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно. Подозрение на НАЖБП возникает в основном у пациентов с повышением АЛТ и/или АСТ в крови или при наличии стеатоза печени по ультразвуковому исследованию (УЗИ). Наиболее распространенными симптомами являются слабость и утомляемость, реже – чувство тяжести, ноющие боли в правой подреберной области. У некоторых (50–75%) пациентов при пальпации отмечаются гепатомегалия и незначительная болезненность. Диспепсические явления, кожный зуд, желтуха, «печеночные знаки», признаки печеночной недостаточности и портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит) выявляются редко, уже преимущественно на стадии декомпенсированного цирроза. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности [1, 11–13].

Лабораторная диагностика

• Исследование печеночных трансаминаз

Всем пациентам с ожирением рекомендовано определение показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидаза – ГГТП, щелочная фосфатаза). У пациентов с НАЖБП показатели трансаминаз не определяют форму НАЖБП и активность НАСГ. Повышенный уровень сывороточных трансаминаз выявляют у 20–21% пациентов со стеатозом печени и у 50–90% больных НАСГ. Нормальные показатели трансаминаз не исключают вероятность существования некротически-воспалительных изменений и фиброза печени. Вероятность наличия НАСГ

выше при уровне трансаминаз, превышающем норму более чем в 2 раза. По данным исследований, при НАСГ уровень АЛТ чаще выше уровня АСТ, а пониженный уровень АЛТ в сочетании с выраженным ожирением может свидетельствовать о наличии тяжелого фиброза и цирроза печени. Активность трансаминаз в сыворотке крови, как правило, не превышает норму более чем в 4–5 раз. В ряде случаев при НАЖБП отмечается изолированное повышение активности ГГТП и щелочной фосфатазы. При развитии цирроза у больных НАЖБП могут выявляться гипоальбуминемия, тромбоцитопения и увеличение времени свертывания крови. В ряде случаев у пациентов с НАЖБП обнаруживаются нарушения метаболизма железа (повышение уровня ферритина и насыщения трансферрина сыворотки), не связанные с наличием наследственного гемохроматоза [1, 11–13].

• Фибротесты

Фибротесты (FIB-4, NFS) – метод оценки степени выраженности повреждения печени на основе определения в крови биомаркеров воспаления и фиброза (например, таких как: α -2-макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин, ГГТП, билирубин, гиалуроновая кислота, общий аминокислотный пропептид проколлагена III типа, тканевый ингибитор матричной металлопротеиназы-1 и др.). Их чувствительность и специфичность составляют 70–90%, а информативность возрастает с увеличением степени стеатоза, НАСГ и фиброза. В основном данные тесты предназначены для первичного скрининга, целью которого является выявление лиц с возможным наличием выраженных стадий фиброза печени и их последующего дообследования у специалиста-гепатолога. В связи с отсутствием в настоящее время достоверных данных по сопоставлению фибротестов с клинико-морфологическими изменениями в печени у пациентов с НАЖБП при пункционной биопсии фибротесты не рекомендуются в качестве основного метода диагностики НАЖБП, но могут быть дополнительными методами исследования для определения наличия и стадии фиброза [1, 11–13].

• Исследование показателей углеводного и липидного обмена

Всем пациентам с ожирением и подозрением на НАЖБП рекомендовано обязательное исследование составляющих метаболического синдрома – параметров липидного и углеводного обмена. У абсолютного большинства больных с ожирением и НАЖБП выявляются различные метаболические нарушения, такие как: нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, СД 2, дислипидемия, гипертриглицеридемия, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности в крови, являющиеся кардиометаболическими факторами риска. Данные нарушения носят, как правило, сочетанный характер и нарастают по частоте и выраженности по мере прогрессирования заболевания [1, 11–17].

Инструментальная диагностика

К визуальным методам диагностики НАЖБП относят: УЗИ, компьютерную, магнитно-резонансную томографию печени и эластографию. Все инструментальные методы диагностики НАЖБП обладают определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза печени, но ни один из этих методов не позволяет точно определить форму НАЖБП, выявить стеатогепатит и определить степень его активности [1, 11–13].

Для диагностики НАЖБП всем пациентам с ожирением рекомендовано проведение УЗИ печени, являющегося скрининговым методом диагностики стеатоза. УЗИ печени у больных НАЖБП выявляет гиперэхогенность или диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы (эхогенность печени превышает эхогенность почек), нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала [1, 11–13].

Эластография (фиброскан) – метод диагностики фиброза печени, не позволяет диагностировать стеатоз и стеатогепатит, но может быть дополнительным методом исследования для определения наличия и стадии фиброза, особенно фиброскан, оснащенный технологией CAP [1, 11–13].

Морфологическая диагностика

Проведение пункционной биопсии печени рекомендовано пациентам с факторами риска развития НАСГ и цирроза печени. Пункционная биопсия позволяет объективно диагностировать форму НАЖБП, оценить степень активности НАСГ, стадию фиброза, прогнозировать течение заболевания и контролировать эффективность лечения.

Критерии для проведения биопсии печени при НАЖБП:

1. Пациенты с высоким риском трансформации стеатоза в НАСГ и выраженный фиброз печени.
2. Пациенты (особенно при наличии метаболического синдрома) со стойким повышением АЛТ, АСТ после снижения массы тела и изменения образа жизни.
3. Преобладание уровня АСТ над АЛТ.
4. Высокий индекс фиброза.
5. Пациенты старше 45 лет с индексом массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, СД 2 и признаками цирроза печени.
6. Пациенты с предполагаемой НАЖБП, у которых иная этиология стеатоза и сопутствующее хроническое заболевание печени не могут быть исключены без проведения этого исследования.

Практическая значимость диагностики НАЖБП до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов, по данным исследований, составляет всего 50% [1, 11–13]. Данные биопсии печени позволяют подтвердить диагноз НАЖБП, исключить другую патологию и провести дифференциальную диагностику между стеатозом и стеатогепатитом. Гистологическое исследование также позволяет установить стадию заболевания, оценить выраженность фиброза печени (основной фактор прогноза заболевания). При отборе пациентов для биопсии печени врачи должны учитывать в первую очередь факторы риска развития НАСГ и фиброза печени [1, 11–13].

Лечение

Немедикаментозная терапия

Вопросы лечения НАЖБП в настоящее время приобрели особую актуальность в связи с высокой распространенностью ожирения, СД 2, кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Терапия НАЖБП должна быть направлена в первую очередь на этиопатогенетические факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений. Основные задачи лечения пациентов с НАЖБП: уменьшение выраженности стеатоза, активности воспаления ткани печени, уменьшение фиброгенеза, предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и печеночно-клеточной недостаточности, а также снижение кардиометаболического риска [1, 11–23].

Так как ожирение является наиболее значимым фактором, способствующим развитию НАЖБП, в первую очередь терапевтические мероприятия направлены на снижение массы тела. Снижение массы тела и особенно массы висцерального жира оказывает благоприятное воздействие на большинство кардиометаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Даже умеренное снижение массы тела на 5–10% от исходной сопровождается выраженным уменьшением риска развития сопутствующих заболеваний [1, 11–23].

Основу лечения пациентов с ожирением и НАЖБП составляют немедикаментозные методы: сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное (с умерен-

ным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–1000 ккал) на этапе снижения массы тела и эукалорийное – на этапе его поддержания, а также увеличение физической активности. Физическая активность является обязательной составляющей лечения. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием наиболее значимо улучшаются биохимические показатели и гистологические изменения при НАЖБП [1, 11–23]. Соблюдение диеты с ограничением калорийности в течение 12 мес приводит к снижению массы тела и, как следствие, снижает инсулинорезистентность, которая лежит в основе патогенеза НАЖБП.

Всем пациентам с ожирением и НАЖБП рекомендуется обязательное увеличение физической активности – это ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки, например ходьба 30–40 мин в день или 150–200 мин в неделю.

По данным исследований, рацион, соответствующий «средиземноморской диете», способствует уменьшению формирования стеатоза печени за счет большого количества полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон. Увеличение количества пищевых волокон в рационе пациентов с НАЖБП улучшает состояние микробиоты, а также оказывает положительное влияние на инсулинорезистентность, массу тела, снижение печеночных трансаминаз, улучшение показателей гликемии и липидов, что способствует снижению факторов риска ССЗ [1, 11–23].

Критерием эффективности терапии НАЖБП является постепенное уменьшение массы тела на 7–10% от исходной, что сопровождается положительной динамикой метаболических показателей и морфологической картины печени, а также приводит к снижению трансаминаз и улучшению гистологической картины НАЖБП (уменьшение стеатоза, стабилизация и регрессия фиброза печени). Вместе с этим резкое ограничение калорийности и быстрое снижение массы тела может привести к прогрессированию фиброза и повышению уровня печеночных трансаминаз, поэтому важным является постепенное снижение массы тела (на 0,5–1 кг в неделю), что сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей (уровней АЛТ, АСТ, ГГТП, глюкозы, липидов) и морфологической картины печени [1, 11–23].

Медикаментозная терапия

При отсутствии клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения ожирения для повышения эффективности терапии ожирения рекомендовано использование фармакотерапии (лираглутид 3,0 мг/сут, орлистат, сибутрамин), которая позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию массы тела [11–25].

Эффективность терапии НАСГ должна соответствовать следующим критериям: уменьшение стеатоза печени, воспаления и отсутствие прогрессирования фиброза по данным парных биопсий печени (до и после лечения). Согласно этим критериям все существующие сегодня препараты, так или иначе воздействующие на состояние гепатоцитов, неэффективны. К ним относятся различные «гепатопротекторы», урсодезоксихолевая кислота, средства для лечения диабета (в том числе метформин), статины и др. Относительно подавляющего большинства таких препаратов опубликованы обширные метаанализы, подтверждающие их неэффективность относительно НАСГ, либо проведенные клинические исследования с их использованием малочисленны и не отвечают принципам доказательной медицины. Таким образом, несмотря на многочисленные клинические исследования, в настоящее время специфической терапии НАЖБП нет [1, 11–23].

Поскольку при ожирении инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину, наиболее изученным из которых является метформин, с целью коррекции нарушений углеводного обмена (СД 2 или нарушенной гликемии натощак и/или нарушенной толерантности к глюкозе). Улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении развития СД 2 и его осложнений. В литературе доказано применение метформина для профилактики развития СД 2 у лиц высокого риска. Метформин не только напрямую воздействует на инсулинорезистентность, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов. В печени метформин подавляет глюконеогенез и гликогенолиз, а также липолиз и окисление свободных жирных кислот. Метформин отличается выраженным антиатерогенным и кардиопротективным действием, замедляет всасывание углеводов в кишечнике и обладает слабым анорексигенным эффектом. Ожирение и НАЖБП ассоциированы с хроническим воспалением и эндотелиальной дисфункцией, являющимися факторами риска ССЗ. Данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований подтверждают наличие у метформина противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, а также его способность уменьшать эндотелиальную дисфункцию, что в совокупности обуславливает его ангио- и кардиопротективное действие.

Таким образом, пациентам с нарушениями углеводного обмена, ожирением и НАЖБП рекомендуется назначение метформина в дозе 2000 мг/сут не менее чем на 12 мес в сочетании с рациональным питанием и увеличением физической активности [1, 11–23].

Данные метаанализов свидетельствуют о положительном влиянии метформина на метаболические показатели, однако не подтверждают положительного влияния препарата на морфологию ткани печени при НАЖБП [1, 23–26]. Многочисленные исследования, посвященные оценке эффективности метформина при НАЖБП [27–35], демонстрируют целый ряд преимуществ данной терапии по сравнению с немедикаментозным лечением: более выраженное уменьшение размеров печени по данным УЗИ, снижение инсулинорезистентности, плазменных концентраций АЛТ, АСТ и улучшение метаболических показателей. Несмотря на то, что во всех этих исследованиях метаболические параметры становились лучше на фоне лечения метформином, результаты также подтверждают, что диетотерапия сама по себе также эффективна при НАЖБП. Улучшение гистологической картины в виде уменьшения воспалительной инфильтрации и дистрофии гепатоцитов на фоне лечения метформином показано в нескольких открытых неконтролируемых исследованиях [30–32]. В трех рандомизированных исследованиях терапия метформином практически не оказывала эффекта на гистологическую картину заболевания [33–38].

Имеются данные об эффективности применения при НАСГ агонистов PPAR-γ рецепторов (тиазолидиндионов). Данные исследований свидетельствуют о наибольшей эффективности препарата, однако за исключением применения при СД 2 во всех остальных случаях он используется вне зарегистрированных показаний, и достоверные рекомендации на этот счет отсутствуют [11]. В исследованиях показано положительное влияние тиазолидиндионов (росиглитазона и пиоглитазона) на течение НАЖБП [39]. Так, назначение тиазолидиндионов пациентам с ожирением и НАЖБП улучшало гистологическую картину печени, уменьшало инсулинорезистентность, снижало уровень трансаминаз в крови [11]. Однако применение тиазоли-

диндионов может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, таких как: задержка жидкости в организме, увеличение массы тела за счет накопления жира в подкожно-жировой клетчатке, умеренная анемия в результате увеличения объема циркулирующей крови, в связи с чем применение препаратов данной группы ограничено.

Медикаментозной терапией НАСГ с доказанной эффективностью в настоящее время является применение витамина Е в дозе 800 МЕ/сут. При длительности лечения не менее 1 года уменьшается стеатоз и замедляется прогрессирование фиброза печени [11–13, 36–38]. Эффективность применения витамина Е неизвестна у больных СД 2, поскольку исследования выполнены на популяции пациентов с НАСГ без диабета; длительный прием высоких доз витамина Е ассоциирован с небольшим, но достоверным увеличением смертности от всех причин, и, кроме того, использование высоких доз витамина Е увеличивает риск рака предстательной железы [40, 41]. Все это существенно сужает круг пациентов с НАСГ, у которых может быть использована данная терапия.

Большое значение в лечении больных с ожирением и НАЖБП придается коррекции ассоциированных кардиометаболических нарушений. Поскольку НАЖБП, как правило, сочетается с нарушениями липидного обмена, особенно гипертриглицеридемией, больным проводится их коррекция с использованием статинов. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применения статинов при НАЖБП, несмотря на то, что заболевания печени в активной фазе (в том числе сопровождаемые повышением трансаминаз) включены в перечень противопоказаний их назначению [1, 11]. По данным исследований, у больных независимо от наличия ожирения и НАЖБП повышение активности печеночных трансаминаз на фоне приема статинов отмечается в 0,5–2% случаев, зависит от дозы препаратов и является преходящим. Статины можно уверенно рекомендовать для снижения уровня липопротеидов низкой плотности и предотвращения сердечно-сосудистого риска [1, 11].

Бариатрическая хирургия

Бариатрическая хирургия не противопоказана больным с ожирением и НАЖБП или НАСГ (без верифицированного цирроза) [11–13, 39, 42]. Проспективные данные свидетельствуют об уменьшении всех неблагоприятных гистологических изменений при НАСГ, включая фиброз, у пациентов, перенесших бариатрические операции [11–13, 39, 42]. Пациентам с НАСГ, у которых изменение образа жизни и фармакотерапия не дали улучшения, рекомендуется хирургическое лечение ожирения для снижения массы тела и уменьшения метаболических осложнений с получением стабильных долгосрочных результатов [11–13, 39, 42].

В заключение хотелось бы отметить, что НАЖБП является довольно распространенной патологией среди лиц, страдающих ожирением; патогенетически ассоциирована с инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями, что увеличивает риск смертности из-за осложнений, преимущественно кардиоваскулярных, и отражается на качестве жизни пациентов. Растущая распространенность ожирения, НАЖБП и связанных с ними факторов риска развития СД 2 и ССЗ, трудности диагностики и отсутствие общепринятого алгоритма ведения таких больных еще раз подтверждают актуальность данной проблемы. Дальнейшее изучение НАЖБП поможет разработать оптимальный алгоритм обследования и ведения больных с ожирением и НАЖБП на разных этапах развития заболевания, а также комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП, коррекцию кардиометаболических нарушений и факторов риска развития ССЗ и СД 2.

Статья выполнена в рамках государственного задания 2020–2022 «Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99 [Dedov II, Shestakova MV, Mel'nicenko GA, et al. *Mezhdistitsiplinarynye klinicheskie rekomendatsii "Lechenie ozhireniia i komorbidnykh zabolevanii". Ozhirenie i metabolism*. 2021;18(1):5-99 (in Russian)].
2. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):339-50.
3. Misra V, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:50-5.
4. Stefan N, Kantartzis K, Häring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev*. 2008;29(7):939-60.
5. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev*. 2010;11(6):430-45.
6. Dowman J, Tomlinson J, Newsome P. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010;103(2):71-83.
7. Nafisa A, Gray SG, Cao Y, et al. Endothelial function and dysfunction: impact of metformin. *Pharmacol Ther*. 2018;192:150-62.
8. Ong J, Younossi Z. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis*. 2007;11:1-16.
9. Leite N, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29:113-9.
10. Younossi Z, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84.
11. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:811-26.
13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-57.
14. Utzschneider K, Kahn S. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4753-61.
15. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med*. 2005;22(10):1354-8.
16. Diehl AM, et al. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54:303-6.
17. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917-23.
18. Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53:1504-14.
19. Asrih M, Jorjanyaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr*. 2014;33:186-90.
20. Houmard J, Tanner CJ, Slentz CA, et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 2004;96:101-6.
21. Kopp C, Kopp HP, Steiner S, et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003;11(8):950-6.
22. American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015;61:1392-405.
23. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:79-104.
24. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.

25. Armstrong M, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90.
26. Li Y, Liu L, Wang B, et al. Metformin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013;1:57-64.
27. DPP Research Group. The Diabetes Prevention Program: Lifestyle modification and metformin reduce the incidence of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
28. Doycheva I, Loomba R. Effect of metformin on ballooning degeneration in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): when to use metformin in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Adv Ther*. 2014;31:30-43.
29. Garinis G, Fruci B, Mazza A, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1255-64.
30. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:23-8.
31. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:172-82.
32. de Oliveira C, Stefano JT, de Siqueira ER, et al. Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepato Res*. 2008;38:159-65.
33. Shields W, Thompson KE, Grice GA, et al. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009;2:157-63.
34. Uygun A, Kadayifci A, Isiket AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:537-44.
35. Haukeland J, Konopski Z, Eggesbø HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:853-60.
36. Sanyal A, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675-85.
37. Sato K, Goshio M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31:923-30.
38. Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:3924-34.
39. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379-88.
40. Miller E, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37-46.
41. Abner E, Schmitt FA, Mendiola MS, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci*. 2011;4:158-70.
42. Bower G, Toma T, Harling L, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg*. 2015;25:2280-9.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU