

# Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа

К.м.н. Л.А. Шаронова, профессор А.Ф. Вербовой, профессор Н.И. Вербовая,  
к.м.н. А.В. Пашенцева

ФБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В клинической практике сахарный диабет (СД) 2-го типа часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). По современным представлениям НАЖБП является основным компонентом метаболического синдрома и главным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В данной обзорной статье обсуждаются современные аспекты патогенеза НАЖБП, ее взаимосвязь с СД 2-го типа и ожирением и ассоциация с высоким риском возникновения сердечно-сосудистой патологии. Представлены данные о клинической картине и инструментальных методах диагностики НАЖБП. Рассмотрены возможности применения в лечении НАЖБП эссенциальных фосфолипидов как эффективного, доступного и патогенетически обоснованного метода терапии. Продемонстрирована эффективность терапии эссенциальными фосфолипидами в отношении улучшения лабораторной и ультразвуковой картины печени, уменьшения инсулинорезистентности, системного и тканевого воспаления, активности фиброгенеза в печени. Показано, что лечение НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа необходимо начинать как можно раньше, еще на стадии стеатоза, в этом случае можно ожидать наибольшего эффекта от применяемой терапии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, патогенез, инсулинорезистентность, функция жировой ткани, диагностика, эссенциальные фосфолипиды.

**Для цитирования:** Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Пашенцева А.В. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа // РМЖ. 2017. № 22. С. 1635–1640.

## ABSTRACT

The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

Sharonova L.A., Verbovov A.F., Verbovaya N.I., Pashentseva A.V.

Samara State Medical University

In clinical practice, type 2 diabetes mellitus (DM) is often combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). According to the modern concepts, NAFLD is the main component of the metabolic syndrome and the main risk factor for cardiovascular disease. This review discusses current aspects of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease, its relationship with type 2 diabetes and obesity, and association with a high risk of cardiovascular disease. Data on the clinical picture and instrumental methods of diagnosis of NAFLD are presented. The possibility of using essential phospholipids in the treatment of NAFLD is considered as an effective, available and pathogenetically substantiated method of therapy. The article demonstrates the effectiveness of the essential phospholipids therapy in improving the laboratory and ultrasound picture of the liver, reducing insulin resistance, systemic and tissue inflammation, and the activity of fibrogenesis in the liver. It is shown that the treatment of NAFLD in patients with type 2 diabetes should start as early as possible, even at the stage of steatosis, in this case one can expect the greatest effect from the therapy used.

**Key words:** type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, pathogenesis, insulin resistance, fat function, diagnostics, essential phospholipids.

**For citation:** Sharonova L.A., Verbovov A.F., Verbovaya N.I., Pashentseva A.V. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus // RMJ. 2017. № 22. P. 1635–1640.

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является предметом пристального внимания врачей разных специальностей и, согласно результатам эпидемиологических исследований, на сегодняшний день считается одним из наиболее распространенных диффузных заболеваний печени [1–3]. В России распространенность этой патологии составляет около 72% от всех диффузных заболеваний печени [4], а по данным исследований DIREG 1 и DIREG 2, проведенных с 2007 по 2014 г., увеличилась у амбулаторных пациентов с 26% до 37% [5].

Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени по сравнению с пациентами без диабета [6]. В этом случае речь идет о первичной НАЖБП, ассоциированной с ожирением и нарушениями углеводного и липидного об-

мена. При изучении частоты и структуры поражений печени у больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом показано, что признаки НАЖБП в стадии стеатоза у больных с абдоминальным ожирением выявляются в 89% случаев, причем у больных с наличием раннего нарушения углеводного обмена и СД 2-го типа – в 100% случаев [7].

НАЖБП признана основным компонентом метаболического синдрома и главным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а по некоторым данным – и определяет их исход. Сочетание СД 2-го типа и НАЖБП у пациента увеличивает риск развития ССЗ на 53%, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы – в 2–2,5 раза [8, 9]. Среди пациентов с СД 2-го типа частота кардио- и цереброваскулярных заболеваний, поражения периферических сосудов, а также нефро- и ретинопатии

значительно выше при сочетании его с НАЖБП [6]. Так, М.А. Ливзан с соавт. (2015) выявили достоверно значимые положительные корреляционные связи в развитии АГ и СД 2-го типа с наличием изменений в печени по типу стеатоза [10]. НАЖБП может быть и вторичной – в результате внешних воздействий, применения ряда лекарственных препаратов, биологически активных добавок, синдрома мальабсорбции и др.

Понятие НАЖБП охватывает ряд изменений печени, к которым относят: жировую дистрофию печени – стеатоз, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит (НАСГ)) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз) [11]. Важным критерием отличия НАЖБП от алкогольного поражения печени является отсутствие в анамнезе у пациента злоупотребления алкоголем (потребление менее 40 г этанола в 1 нед.).

### Патогенез НАЖБП

Патогенез НАЖБП представлен теорией двухэтапного поражения [11]. На первом этапе, на фоне висцерального ожирения и инсулинорезистентности (ИР) увеличивается липолиз, растет концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови вследствие увеличения синтеза и угнетения их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров гепатоцитами. Таким образом, возникают условия для формирования жировой дистрофии печени – стеатоза. Вместе с тем жировой гепатоз, вне зависимости от причин, вызвавших его, может способствовать гиперинсулинемии вследствие снижения клиренса инсулина [12]. На втором этапе развития заболевания происходит дальнейшее накопление СЖК, оказывающее прямое липотоксическое действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и гепатоциты, стимулируя гликогенолиз в печени и являясь предиктором нарастания ИР и гиперинсулинемии. Длительная гипертриглицеридемия в условиях ИР нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс, в результате чего образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), активные формы кислорода и цитокины, что является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза. Альдегиды – продукты ПОЛ являются мощными стимуляторами звездчатых клеток, при активации которых увеличиваются синтез коллагена (фиброгенез) и хемотаксис нейтрофилов. В результате при снижении защитных свойств мембраны гепатоцитов от липотоксичности происходят прямое или опосредованное окислительным стрессом повреждение митохондрий, разобщение процессов тканевого дыхания, апоптоз и некроз гепатоцитов, активируется фиброгенез.

В патогенезе НАЖБП определенную роль играет и нарушение функции жировой ткани. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют непосредственно в воротную вену большое количество СЖК, которые становятся не только субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, но и препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, приводя к гиперинсулинемии и нарастанию ИР. Нарушается также и секреция адипокинов и цитокинов, что способствует стеатозу, воспалению и фиброзу, а при отсутствии адекватного лечения – циррозу печени [12–15].

Адипонектин предотвращает явления апоптоза и некроза в гепатоцитах за счет снижения выработки фактора

некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и индукции PPAR- $\alpha$ -активности. В работе К.Ф. Кехиопуло были выявлены низкий уровень адипонектина у 90,4% и повышение уровня лептина у 96,2% обследованных с СД 2-го типа и НАЖБП. Обнаружены также значимая отрицательная ассоциация уровня адипонектина с массой тела ( $r=-0,43$ ,  $p<0,001$ ), индексом массы тела (ИМТ) ( $r=-0,38$ ,  $p<0,005$ ), окружностью талии (ОТ) ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$ ), ИР ( $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ) и положительная корреляция адипонектина с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ) и лептина с ИМТ ( $r=0,48$ ,  $p<0,001$ ) и степенью ожирения ( $r=0,37$ ,  $p<0,0001$ ). Автор делает вывод, что гипоадипонектиемия, являясь предиктором ишемической болезни сердца (ИБС), вносит свой вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2-го типа и НАЖБП [16]. В работе Л.В. Чесноковой и соавт. (2014) установлено, что наличие и степень выраженности дисфункции эндотелия у пациентов с НАЖБП ассоциируются с выраженностью метаболических нарушений и содержанием адипокинов, при этом более высокое содержание адипонектина коррелирует с увеличением прироста способности к вазодилатации у пациентов с метаболическим синдромом. В группе без дислипидемии и артериальной гипертензии снижение эндотелийзависимой вазодилатации отмечается только при относительно низком содержании адипонектина [17].

М.А. Ливзан с соавт. (2015) также сообщают о взаимосвязи НАЖБП и феномена гиперлептинемии и лептинорезистентности у больных с ожирением и избытком массы тела [10]. Аналогичные данные приводит и Е.В. Огнева (2012) – достоверная гиперлептинемия была выявлена при обследовании 50 больных с НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа и ожирением [18].

В работе Л.В. Журавлевой с соавт. (2015) выявлена достоверная гиперрезистинемия и установлена взаимосвязь уровня резистина с показателями функционального состояния печени у больных с НАЖБП и СД 2-го типа, наиболее выраженная при наличии ожирения [19]. У пациентов с НАЖБП обнаружен низкий уровень грелина, который индуцирует экспрессию основных ферментов, инициирующих липогенез. Существует мнение, что у пациентов с дефицитом питания уровень грелина может расцениваться как предвестник жирового гепатоза [20].

ФНО- $\alpha$  напрямую угнетает передачу в клетку инсулинового сигнала, активирует липогенез, приводя к росту содержания СЖК как в крови, так и внутриклеточно, способствуя ИР. Сывороточный уровень ФНО- $\alpha$  неодинаков у пациентов со стеатозом печени и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и, как правило, выше у больных с НАСГ. В.А. Ахмедовым с соавт. (2012) установлено значительное увеличение синтеза ФНО- $\alpha$  у больных НАЖБП уже на ранних стадиях, когда еще нет значительных клинических проявлений и изменений в биохимическом анализе крови. Также было отмечено увеличение синтеза  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, ассоциированное с повышением активности ФНО- $\alpha$  и коррелирующее с увеличением сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы-9. Это, по мнению авторов, указывает на прогрессирование иммунологических нарушений в ткани печени и переход стеатоза в стеатогепатит [15, 21].

Интерлейкину-6 (ИЛ-6) отводится роль гепатоцит-активирующего фактора. И ФНО- $\alpha$ , и ИЛ-6 могут индуцировать синтез белков острой фазы воспаления, таких как

фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), сиаловые кислоты и ряд других, способствуя тромботической трансформации сосудистой стенки и повышая риск ССЗ [20].

Определенную роль в прогрессировании НАЖБП играет ангиотензин II (АТII). Установлено, что он, способствуя синтезу коллагена и провоспалительных цитокинов, активирует процессы фиброгенеза в печени, усугубляет ИР и окислительный стресс. Количество рецепторов к ангиотензину первого типа взаимосвязано с тяжестью портальной гипертензии. В условиях ИР и гипертриглицеридемии повышается экспрессия гена ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1). РАI-1 предопределяет расположенность к сердечно-сосудистой патологии. Повышение содержания РАI-1 в крови наблюдается при СД, ожирении и НАЖБП, а также при артериальной гипертензии [20].

Л.В. Чеснокова с соавт. (2013) при обследовании 129 больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом в возрасте от 18 до 59 лет обнаружили, что прогрессирование метаболических нарушений у больных с абдоминальным ожирением сопровождается ростом концентрации маркеров системного воспаления: СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ 6 и РАI-1. Авторами отмечено, что при ассоциации метаболического синдрома с СД 2-го типа эти показатели в 20 раз превышают таковые у практически здоровых лиц, а наличие и степень выраженности фиброза печени напрямую связаны с уровнем маркеров воспаления и концентрацией РАI-1. Кроме того, авторы предполагают, что основным источником воспалительных цитокинов на первых этапах является сама жировая ткань, а далее печень становится самостоятельным дополнительным источником цитокинов, что подтверждает выявленная ими взаимосвязь уровня маркеров системного воспаления с прогрессированием поражения печени, особенно роста концентрации ИЛ-6 и РАI-1. В то же время выраженность ИР значимо коррелирует с сопутствующими метаболическими нарушениями и длительностью наличия избыточной массы тела [7].

Повышение в крови содержания СЖК даже у здоровых людей способствует увеличению продукции молекул межклеточной адгезии и сосудистого эндотелия, эндотелина-1, Е-селектина, РАI-1, которые являются индикаторами развития прокоагулянтного состояния, нарушенной сосудистой реактивности и системного воспаления. При НАЖБП повышается риск тромбообразования, причиной чего является так называемая эндотелиально-лейкоцитарно-тромбоцитарная дисфункция [22].

Все это позволяет считать НАЖБП ранним маркером эндотелиальной дисфункции, независимо от ИР и традиционных факторов риска. НАЖБП способствует прогрессированию атеросклероза, что подтверждается зависимостью между толщиной слоя интима – медиа сонной артерии, артерий брахиоцефального ствола, венечных артерий и степенью гистологических изменений печени. По данным исследований, НАЖБП характеризуется особенностью клеточных реакций, индуцирующих системную эндотелиальную дисфункцию, а также своеобразным типом клеточных реакций при формировании фиброза [23]. Фиброз при НАЖБП характеризуется капилляризацией синусоидов, что служит пусковым механизмом каскада системной эндотелиальной дисфункции [11].

У пациентов с НАЖБП выявлены снижение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии и увеличение толщины комплекса интима – медиа сонной артерии

(ТКИМ). Доказано, что величина ТКИМ более 1,1 мм сопряжена с высоким кардиоваскулярным риском. У пациентов с НАЖБП ее значение составляет в среднем 1,14 мм, и даже при отсутствии ожирения, гипертензии и СД они имеют эхокардиографические признаки ранней дисфункции левого желудочка [20].

Одним из маркеров, указывающих на связь между развитием метаболических расстройств и формированием или прогрессированием НАЖБП, является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Он образуется преимущественно печенью в ответ на уровень соматотропного гормона и проявляет инсулиноподобную активность. ИФР-1 является ингибитором апоптоза гепатоцитов и рассматривается как маркер стеатоза и стеатогепатита [24].

В своем исследовании Л.В. Журавлева с соавт. (2013) выявили обратную взаимосвязь между ИФР-1 и показателями аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), АСТ/АЛТ, общего и конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ). По их мнению, снижение уровня ИФР-1 наблюдается при наличии синдромов цитолиза и холестаза у больных с НАЖБП, СД 2-го типа и ожирением. Авторы предлагают определять уровень ИФР-1 у больных при сочетании НАЖБП и СД 2-го типа для оценки нарушений репаративной функции печени, пациентов с показателями ИФР-1  $< 143,9 \pm 4,92$  нг/мл относить к группе риска прогрессирования нарушений функционального состояния печени [25].

Определенная роль в патогенезе НАЖБП отводится снижению синтеза и нарушению транспорта желчных кислот (ЖК). При нарушении энтерогепатической циркуляции ЖК в кишечнике образуется их существенный дефицит. В тонкой кишке недостаток ЖК обуславливает нарушение всасывания и переваривания пищи, в толстой – приводит к потере «стерилизующих» и нутритивных свойств желчи, способствуя дисбиозу [26].

Нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры также способствует избыточному поступлению в гепатоцит СЖК, микробной контаминации тонкой (подвздошной) кишки и синтезу провоспалительных цитокинов вследствие поступления через систему воротной вены с кровью повышенного количества эндотоксина грамотрицательной микрофлоры. Это способствует формированию и прогрессированию стеатогепатита, в т. ч. и у пациентов, не страдающих ожирением [27, 28]. Огромную роль в формировании и прогрессировании НАЖБП играют генетические факторы. Таким модификатором риска стеатоза и цирроза выступает полиморфизм генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторов PPAR, а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2) [29–32]. В настоящее время имеются данные о том, что такой вариант гена увеличивает вероятность развития НАЖБП более чем в 3 раза [33].

### **Клиническая картина НАЖБП**

Клиника НАЖБП неспецифична, могут быть проявления астенического синдрома, явления диспепсии, тупые боли и/или тяжесть в правом подреберье, гепато- и/или спленомегалия. Показатели биохимического анализа крови у пациентов на стадии стеатоза печени обычно не превышают границ нормы, на стадии стеатогепатита выявляют повышение активности аминотрансфераз до уровня 4–5 норм с преобладанием АЛТ, повышение активности

ЩФ и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), гипергликемию. Повышение уровня билирубина на этой стадии является редко. При НАЖБП выявляется атерогенная дислипидемия, развивающаяся независимо от стадии и степени выраженности заболевания, которая способствует прогрессированию поражения печени и развитию кардиоваскулярной патологии [34].

Появление жалоб на кожный зуд, анорексию, диспептический синдром в совокупности с развитием желтухи и симптомокомплекса портальной гипертензии с явлениями отечно-асцитического синдрома свидетельствует о прогрессировании фиброза с развитием цирроза печени [20]. На этом этапе наблюдаются преобладание АСТ над АЛТ, нарушение белково-синтетической функции печени, повышение уровня билирубина, а при присоединении гиперспленизма – тромбоцитопения.

Часто, особенно на ранних этапах НАЖБП, выраженность жалоб и лабораторно-инструментальных изменений не отражает степень активности процесса – отсутствие изменений показателей функционального состояния печени не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза [34].

По данным литературы, при осмотре пациента с НАЖБП бессимптомная гепатомегалия может выявляться в 75% случаев [9]. Постоянная бессимптомная гепатомегалия или повышение активности аминотрансфераз часто выявляются у больных с нарушениями углеводного обмена – при СД 2-го типа или нарушении толерантности к глюкозе (30–50%), а также у лиц с желчнокаменной болезнью (10–15%) и принимающих гиполипидемические препараты (5–13%) [20].

### Диагностика НАЖБП

Поводом для обследования на наличие НАЖБП могут быть выявление у больного бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, наличие постоянной гепатомегалии после исключения всех других причин, приводящих к увеличению печени.

При подозрении на наличие у пациента НАЖБП прежде всего необходимо исключить конкурирующие этиологические факторы и сопутствующие хронические заболевания печени: алкогольную болезнь печени, хронический вирусный гепатит, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени, вторичные факторы развития НАЖБП.

Основным условием диагностики НАЖБП является обнаружение избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или морфологических исследований. С этой целью верификации жировой инфильтрации печени и портальной гипертензии проводится ряд инструментальных исследований: УЗИ, КТ, МРТ.

Основными ультразвуковыми признаками стеатоза печени являются дистальное затухание эхо-сигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость и обеднение сосудистого рисунка. Поскольку результаты лабораторной диагностики не всегда отражают наличие или отсутствие стеатоза печени, его обнаружения только по данным УЗИ достаточно для подтверждения диагноза НАЖБП [34].

В работе Ж.А. Алдашевой указано, что косвенным ультразвуковым признаком фиброза, требующим морфологического подтверждения, можно считать и нарушение ви-

зуализации ветвей воротной вены. Так, при I и II степенях жировой инфильтрации печени отмечалась сглаженность сосудистого рисунка, обусловленная в первую очередь ухудшением визуализации мелких ветвей печеночных вен, а ветви воротной вены, обладая более высокой эхогенностью, визуализировались лучше. Автор отметила, что по мере развития дистрофических, воспалительных и фибротических изменений паренхимы они визуализируются с трудом. Также в работе было отмечено, что характеристика контура нижнего края печени определяет степень тяжести процесса. Так, при стеатозе в большинстве случаев (78,3%) нижний край печени не изменялся, при стеатогепатите этот показатель составил уже 47,7%. При циррозе у всех больных определялась закругленность контура нижнего края печени, причем в 38,8% случаев она была значительной [35].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается пункционная биопсия печени, позволяющая диагностировать НАЖБП, оценить степень воспаления и стадию фиброза, прогнозировать течение заболевания. В соответствии с утвержденными рекомендациями Научного общества гастроэнтерологов России необходимо рассматривать вопрос о проведении пункционной биопсии у пациентов в следующих случаях:

- возраст старше 45 лет и хронический цитолиз неустановленной этиологии;
- сочетание хронического цитолиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями метаболического синдрома, независимо от возраста;
- невозможность другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени;
- высокая вероятность наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени;
- подозрение на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации C282Y в гене HFE.

Биопсия печени не показана лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания и при нормальных биохимических показателях, а также пациентам с установленной НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения [34]. Есть мнение, что наличие метаболического синдрома может свидетельствовать о высоком риске стеатогепатита и фиброза у пациента, поэтому метаболический синдром может быть критерием отбора пациентов для проведения пункционной биопсии [9]. Однако эта инвазивная процедура сопровождается определенными рисками и ограничениями. В этой связи актуальными становятся неинвазивные методики установления степени выраженности некро-воспалительных изменений и стадии фиброза печени. У пациентов с НАЖБП применяют следующие диагностические тесты: «ФиброМакс», FibroTest, шкалу оценки фиброза (NAFLD fibrosis score), тест Original European Liver Fibrosis (OELF), транзитную эластографию (фибросканирование, фиброэластометрия). СД 2-го типа отягощает НАЖБП, значительно повышая вероятность развития у пациента фиброза печени [36]. Существует взаимосвязь между показателями ИР и признаками поражения печени: уровнем инсулина сыворотки крови и наличием лабораторного синдрома цитолиза, уровнем С-пептида и степе-

# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ — ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП<sup>1-3</sup>




**ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н  
ПОКАЗАН В ТЕРАПИИ  
НАЖБП<sup>4</sup>**



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационное удостоверение номер: ПН 011496/01 от 28.06.16. Торговое название: Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма: капсулы. Состав: в 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-*sn*-фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Код АТХ: А05С. Показания к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания: известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата. Детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы). Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограничена. Побочные действия: желудочно-кишечный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Bhatia L.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal* (2012) 33, 1190–1200.
2. Ballestri et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7): 1724-1745.
3. N Chalasani, G Szabo. *Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Bench to Bedside*. 2016, Springer International Publishing. 372 p.
4. Gundermann et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016;9 105–117.

\*Эссенциальные фосфолипиды помогают восстанавливать клетки печени (проверялось в экспериментальном исследовании).  
\*\*Gundermann K.J. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011; 63(3): 643-659.

 Представительство  
АО «Санofi-авентис груп»  
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11  
[www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. SARU.PCH.17.04.0557

Реклама

нью стеатоза и размерами печени по данным ультрасонографического исследования, а также увеличением показателя НОМА-IR и выраженностью фиброза печени [12].

### Лечение НАЖБП

Лечение НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа, несомненно, требует коррекции углеводного обмена, дислипидемии и избыточной массы тела. У пациентов с НАЖБП выявлены специфические паттерны пищевого поведения, которые на фоне «западного» городского образа жизни и питания неуклонно ведут к набору веса и требуют направленной коррекции в любом возрасте [37, 38]. В работе И.П. Дунаевой у больных СД 2-го типа с НАЖБП применение на фоне стандартного лечения нутриентной коррекции привело к значимому повышению адипонектина, нормализации артериального давления, уменьшению массы миокарда левого желудочка [39]. Помимо модификации образа жизни, включающей рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки, пациентам показана терапия, направленная на факторы, способствующие развитию и прогрессированию НАЖБП, а также коррекцию имеющихся метаболических нарушений.

В лечении НАЖБП патогенетически оправданно назначение лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью, в частности препаратов эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Эффект ЭФЛ реализуется за счет способности основного действующего вещества фосфатидилхолина восстанавливать поврежденные участки мембран гепатоцитов, а также конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот, что качественно увеличивает пластичность и улучшает функционирование мембран гепатоцитов.

ЭФЛ способствуют стабилизации мембраны и улучшают антиоксидантную функцию печени, уменьшают выскоатерогенную дислипидемию, активируют синтез белка, стабилизируют желчь [40].

К настоящему времени показана эффективность терапии ЭФЛ в отношении улучшения лабораторной и ультразвуковой картины печени, уменьшения ИР, системного и тканевого воспаления, активности фиброгенеза в печени [41]. Прием ЭФЛ у пациентов с НАЖБП, в т. ч. в сочетании с СД 2-го типа, сопровождается снижением активности трансаминаз, улучшением эхоструктуры печени (по данным УЗИ) и снижением индекса фиброза (по данным эластографии) вне зависимости от степени НАЖБП и наличия фонового заболевания ( $p \leq 0,001$ ) [42].

В России было проведено рандомизированное проспективное слепое клиническое исследование, в которое были включены 215 пациентов с НАСГ и СД 2-го типа с неосложненным течением, в качестве терапии диабета применялись диета и прием метформина. В ходе исследования было отмечено достоверное снижение активности трансаминаз и значительное улучшение эхоструктуры печени после 6 мес. терапии ЭФЛ. При длительном наблюдении в течение 7 лет было выявлено замедление процессов фиброгенеза на основании оценки гистологической картины печени и показателей неинвазивного теста «ФиброМакс» [41].

### Заключение

Таким образом, патогенетические механизмы НАЖБП и СД 2-го типа тесно взаимосвязаны. Оба заболевания мо-

гут взаимно отягощать течение друг друга, с одной стороны, увеличивая риск развития ССЗ, с другой – значительно повышая вероятность развития у пациента фиброза печени. В связи с этим лечение НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа необходимо начинать как можно раньше, еще на стадии стеатоза, в этом случае можно ожидать наибольшего эффекта от применяемой терапии.

### Литература

1. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 4. С. 32–38 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nabljudeniya DIREG L 01903) // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014. № 4. S. 32–38 (in Russian)].
2. Byrne C., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. 2015. Vol. 62. Suppl. 1. P. 47–64.
3. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World // ClinLiverDis. 2016. Vol. 20. P. 205–214.
4. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / под ред. академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина. Методические рекомендации для врачей. Российское общество по изучению печени. М., 2015 [Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni / pod red. akademika RAN, professora V.T. Ivashkina. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej. Rossijskoe obshhestvo po izucheniju pečeni. M., 2015 (in Russian)].
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoj praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015. № 6. S. 31–41 (in Russian)].
6. Sinha A., Ragan M., Hoeger T. et al. Costs and consequence associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 695–700.
7. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью // Клиническая медицина. 2013. № 12. С. 30–34 [Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A. i dr. Soderzhanie provospalitel'nyh citokinov v zavisimosti ot stadii fibroza pečeni u bol'nyh s metaboličeskim sindromom i nealkogol'noj zhirovoy bolezni'ju // Kliničeskaja medicina. 2013. № 12. S. 30–34 (in Russian)].
8. Musso G., Gambino R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // Obes. Rev. 2010. Vol. 11. P. 430–445.
9. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа // Медицинский совет. 2016. № 4. С. 92–95 [Petunina N.A., Tel'nova M.E. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni pri saharom diabete 2-go tipa // Medicinskij sovet. 2016. № 4. S. 92–95 (in Russian)].
10. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Черкашенко Н.А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 58–62 [Livzan M.A., Lapteva I.V., Krolevec T.S., Cherkashenko N.A. Leptinorezistentnost' u pacientov s nealkogol'noj zhirovoy bolezni'ju pečeni, associrovannoj s ozhireniem i izbytočnoj massoj tela // Medicinskij sovet. 2015. № 13. S. 58–62 (in Russian)].
11. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 10(4). С. 7–15 [Ivashkin V.T. Jadernye receptory i patologija pečeni // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010. № 10(4). S. 7–15 (in Russian)].
12. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике // Ожирение и метаболизм. 2017. № 14(2). С. 9–17 [Pashenceva A.V., Verbovoj A.F., Sharonova L.A. Insulinorezistentnost' v terapevčeskoj klinike // Ozhirenie i metabolizm. 2017. № 14(2). S. 9–17 (in Russian)].
13. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 5. С. 26–35 [Ermolova T.V., Ermolov S.Ju., Beljaeva E.L. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni: sovremennyy vzgljad na problemu // Jefferktivnaja farmakoterapija. 2016. № 5. S. 26–35 (in Russian)].
14. Балукоева Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. 2016. № 2. С. 63–68 [Balukoeva E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni: sovremennoe sostojanie problemy // Farmateka. 2016. № 2. S. 63–68 (in Russian)].
15. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом // Казанский медицинский журнал. 2014. № 95(1). С. 70–74 [Gaus O.V., Ahmedov V.A. Patogeneticheskie osobennosti porazhenija organov gepatobiliarnoj sistemy u bol'nyh metaboličeskim sindromom // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2014. № 95(1). S. 70–74 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>