

УДК 616.36-003.826-07

Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени

Трухан Д.И.¹, Тарасова Л.В.², Викторова И.А.¹

¹ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России»

²ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Резюме. В последние годы проблема НАЖБП привлекает интерес не только гепатологов и гастроэнтерологов, но и кардиологов и эндокринологов, поскольку НАЖБП значительно чаще выявляется у пациентов с ожирением и нарушениями жирового и углеводного обмена. Ведение пациентов с неалкогольной болезнью печени (НАЖБП) на стадии стеатоза часто сводится к пассивному наблюдению за больными. Предлагается дифференциально-диагностический алгоритм НАЖБП для врача общей практики, включающий 4 последовательных уровня. Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированной с ней полиморбидности позволяет врачу общей практики адекватно оценить прогноз течения болезни, выбрать необходимую цель и расставить приоритеты как фармакологического, так и нелекарственного лечения больного на стадии стеатоза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, врач общей практики, диагностический алгоритм, урсодезоксихолевая кислота.

The role of a general practitioner in diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Trukhan D.I., Tarasova L.V., Victorova I.A.

Summary. In last years the issue of NAFLD is interest not only to hepatologists and gastroenterologists, but cardiologists and endocrinologists as well, since non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is more common in patients with obesity and disorders of lipid and carbohydrate metabolism. Management of patient with NAFLD at fatty degeneration stage (steatosis of the liver) is often nothing but passive follow-up. Differential-diagnostic algorithm for NAFLD with four consecutive levels for general practitioner is proposed. Comprehension of multifactorial nature of NAFLD and mechanisms of multiple morbidity, associated with and to place priorities for pharmacological and non-medical treatment for patient at fatty degeneration stage (steatosis of the liver).

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, general practitioner, diagnostic algorithm, ursodeoxycholic acid.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в последнее десятилетие привлекает интерес не только гепатологов и гастроэнтерологов, но и эн-

докринологов и кардиологов, поскольку НАЖБП значительно чаще выявляется у пациентов с ожирением и с нарушениями жирового и углеводного обмена: у 4 из 5 пациентов с ожирением и у половины

пациентов с дислипидемией и сахарным диабетом 2 типа.

В настоящее время НАЖБП рассматривается в качестве печеночного компонента метаболического синдрома, поскольку практически у всех пациентов с метаболическим синдромом имеется жировая дистрофия гепатоцитов, а у половины обнаруживается стеатогепатит [1]. В связи с этим врачу общей практики целесообразно относиться к первичной метаболической НАЖБП (при условии исключения регулярного употребления алкоголя) как к предиктору и одному из ранних и специфичных маркеров форсированного атерогенеза и сахарного диабета 2 типа у пациентов с инсулинорезистентностью, морбидным общим или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом [2, 3].

Гистологические изменения в печени, сходные с картиной алкогольного гепатита, впервые описаны J. Ludwig в 1980 г. у пациентов, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени.

Понятие НАЖБП четко очерчено и охватывает спектр поражений печени, включающий:

- жировую дистрофию (стеатоз печени);
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит — НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия показывают, что НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта в США и странах Западной Европы. Распространенность НАЖБП в общей популяции взрослого населения индустриально развитых стран составляет около 25%, варьируя в различных эпидемиологических исследованиях в пределах 20–35%, а в некоторых этнических группах, например среди испаноязычных людей, достигает 45% [4].

С 1988 по 2008 гг. в рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys изучена распространенность хронических болез-

ней печени (ХБП) в США [5]. За этот период распространенность гепатита В, гепатита С и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди ХБП увеличилась с 46,8 до 75,1%. Параллельно росту распространенности НАЖБП отмечен неуклонный рост распространенности ожирения, сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии.

В России, по данным большого эпидемиологического исследования по выявлению распространенности НАЖБП в российской популяции DIREG_L_01903 (2007) под руководством академика В.Т. Ивашкина, включившего в себя более 30 тыс. амбулаторных пациентов врачей первого контакта, НАЖБП была зарегистрирована у 27% пациентов. Из них неалкогольный стеатоз был выявлен в 80,3%, а стеатогепатит и цирроз соответственно в 16,8 и 2,9% случаев. При этом о наличии данного заболевания знали лишь 1% из обследованных лиц [6, 7].

У 10% пациентов с НАЖБП (2–3% всех взрослых) имеет место НАСГ. Чаще НАСГ выявляется у женщин в возрасте 40–50 лет в 60–75% случаев [8]. Обследование больших групп пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволяет предполагать, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне недиагностируемого НАСГ.

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 2% пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в цирроз печени.

ЭТИОЛОГИЯ

Выделяют случаи первичного и вторичного стеатоза печени и НАСГ (табл. 1). Первичная НАЖБП, как правило, ассоциирована с ожирением и с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Общность патогенеза, тесные ассоциации с другими проявлениями инсулинорезистентности позволяют рассматривать НАЖБП как поражение печени при метаболическом синдроме.

НАЖБП может развиваться при заболеваниях различной этиологии, не

Таблица 1

Этиологические факторы неалкогольной жировой болезни печени

Первичный стеатоз и НАСГ	Вторичный стеатоз и НАСГ
<p>Ожирение Сахарный диабет (в особенности синдром резистентности к инсулину) Гиперлипидемия Метаболический синдром</p>	<p><i>Лекарственные препараты:</i> амиодарон (кордарон), метотрексат, тамоксифен, аналоги нуклеозидов, ГКС, синтетические эстрогены, тетрациклин, НПВП (ацетилсалициловая кислота, нимесулид, индометацин, ибупрофен), вальпроат натрия, нифедипин, дилтиазем и пр. <i>Биологически активные добавки (БАДы), в состав которых входят чапарель, белокопытник, окопник, германий, чистотел большой, кава и др.</i> <i>Синдром мальабсорбции</i> (как следствие наложения илеоюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки и пр.). <i>Быстрое похудание</i> (более 1,6 кг в неделю). <i>Длительное (свыше 2 недель) парентеральное питание</i> (в особенности не содержащее жиров или не сбалансированное по содержанию углеводов и жиров). <i>Смешанные нарушения</i> (нарушения кишечного микробиоценоза на фоне дивертикулеза тонкой кишки и пр.). <i>Врожденные аномалии обмена.</i> Абеталипотеинемия. Липодистрофия конечностей. Болезнь Вильяма-Крисчена. Болезнь Вильсона-Коновалова</p>

связанных с ожирением или инсулинорезистентностью, объединяемых общим патоморфологическим феноменом: жировой инфильтрацией паренхимы печени с присоединением асептического воспаления и последующим фиброгенезом. В этих случаях НАЖБП принято называть вторичной. Вторичная НАЖБП может индуцироваться внешними воздействиями и развиваться на фоне некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов и БАДов, синдрома мальабсорбции.

ПАТОГЕНЕЗ

Ведущей гипотезой патогенеза НАЖБП в настоящее время является теория «двух ударов». На первом этапе происходит накопление жира в гепатоцитах и звездчатых клетках в результате повышения поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости бета-окисления СЖК в митохондриях печени, повышения синтеза жирных кислот в митохондриях печени, снижения синтеза или секреции ЛПОНП и экспорта триглицеридов в составе ЛПОНП, что приводит к формированию стеатоза печени («пер-

вый удар»). На втором этапе, на фоне уже существующей жировой дистрофии, происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) — оксидативный стресс («второй удар»), что приводит к повреждению клеток печени, формированию стеатогепатита, а в последующем и фиброза печени.

КЛИНИКА

Главная клиническая особенность течения НАЖБП (стеатоза и НАСГ) — это малосимптомность. Симптомы НАЖБП неспецифичны и лишь свидетельствуют о самом факте поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести.

Астения (общая слабость, повышенная утомляемость и пр.) является наиболее частым синдромом, выявляемым у пациентов со стеатозом и НАСГ. Выявление при осмотре пациента с НАСГ «бессимптомной» гепатомегалии может достигать, по данным литературы, 75% случаев. Другие характерные для хронических заболеваний печени симптомы у большинства пациентов чаще всего отсутствуют.

Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет. Большинство пациентов, страдающих стеатозом печени и НАСГ, имеют избыточную массу тела, на 10–40% превышающую идеальную (ИМТ > 30 кг/м²). При первичной НАЖБП в клинической картине присутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена.

Характерной составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса функциональных расстройств билиарного тракта (дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей) — до 30% больных предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Синдром цитолиза при НАЖБП проявляется повышением активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛАТ) в 2–3 раза и аспаратаминотрансферазы (АСАТ) в 2–10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения АСАТ/АЛАТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АСАТ/АЛАТ, превышающее 3, обнаруживается примерно у 32% пациентов с НАСГ, свыше 1 — у 40% пациентов.

Синдром холестаза. Гипербилирубинемия в пределах 25–35 ммоль/л имеет место в 12–17% случаев, чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы умеренно повышена у 40–60% пациентов. У 30–60% больных НАСГ возможно повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), обычно не более чем до 2 норм.

Синдром гепатодепрессии не характерен для НАСГ. Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь при формировании цирроза печени, однако гипоальбуминемия при НАСГ отмечается у больных с диабетической нефропатией.

Мезенхимально-воспалительный синдром, или синдром «воспаления», также не является характерным для НАСГ, однако возможно выявление гипергаммаглобулинемии у 13–30% больных, антител к ядерному антигену в титре 1:40 — 1:320 — у 40% больных, при этом антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют.

У пациентов часто определяются лабораторные признаки нарушения углеводного (повышение уровня глюкозы крови или нарушенная толерантность к глюкозе) и жирового (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обмена. Гематологические нарушения для НАСГ не характерны вплоть до развития гиперспленизма при циррозе печени.

Инструментальные методы обследования (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. Радионуклидное сканирование с коллоидом серы, меченым ^{99m}Tc, позволяет визуализировать очаговый стеатоз как дефекты накопления изотопа.

С помощью методов визуализации не представляется возможным провести различия между стеатозом печени и НАСГ.

ФГДС позволяет диагностировать варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени.

ДИАГНОСТИКА

НАЖБП чаще всего выявляется случайно, когда при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости пациента выявляют признаки жировой дистрофии печени. К ультразвуковым признакам диффузного жирового поражения печени относятся:

- 1) диффузная гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень);
- 2) усиленная эхоструктура печени по сравнению с почками;
- 3) нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка;
- 4) дистальное затухание (ослабление) сигнала.

В ряде случаев на фоне жировой инфильтрации могут визуализироваться участки пониженной эхогенности, соответствующие неизменной паренхиме печени.

В предложенном алгоритме врача первого контакта по диагностике НАЖБП [9] для врача общей практики целесообразно выделить 4 уровня (схемы 1–4).

На 1-м уровне врачу общей практики важно не ограничиваться констатацией факта наличия у пациента умеренной ге-

патомегалии и общеизвестных признаков стеатоза печени, а продолжить обследование с целью исключения активности воспалительного процесса путем определения концентрации сывороточных трансаминаз (АЛАТ и АСАТ), поскольку у каждого десятого пациента с ультразвуковыми признаками стеатоза уже имеется синдром цитолиза (рис. 1). Наиболее целесообразным является проведение врачами общей практики скрининга НАЖБП у пациентов с наличием факторов риска развития первичной и вторичной НАЖБП (табл. 1).

На 2-м уровне (рис. 2) ведение больного с НАЖБП осуществляется врачом общей практики. Врачу первичного контакта очень важно убедить больного в необходимости соблюдения гипополипидемической диеты, увеличения двигательной активности, отказа от курения, а также объяснить целесообразность приема лекарственных средств, улучшающих метаболизм печеночной клетки. В случае обнаружения у больного отклонений от условной нормы в липидном и углеводном обменах врач общей практики привлекает к ведению пациента кардиолога и эндокринолога. Цель подобного взаимодействия врачей разных специальностей в подборе наиболее адекватной схемы лечения НАЖБП, с учетом пола, возраста больного и особенностей его врожденного и приобретенного обмена веществ.

На 3-м уровне ведения больного с НАЖБП (рис. 3), при наличии синдрома цитолиза, в первую очередь врачом общей практики проводится исследование, исключающее наличие вирусного гепатита. В случае обнаружения острого или хронического вирусного поражения печени курация больного осуществляется в соответствии с рекомендациями врача-инфекциониста. При отсутствии вирусов гепатитов в сыворотке крови синдром цитолиза позволяет предполагать возможное наличие у больного стеатогепатита, этиологическими факторами развития которого может быть злоупотребление пациентом алкоголем и его суррогатов.

Активное выявление лиц, злоупотребляющих спиртными напитками, с поражением печени на фоне хронической алкогольной интоксикации осуществляется по клиническим (одутловатость лица, расширение капиллярной сети на коже лица, увеличение околоушных слюнных желез, гинекомастия, тремор пальцев рук, контрактура Дююитрена, «мраморность» кожных покровов, повышенная потливость, раздражительность) и лабораторным критериям (соотношение АСАТ/АЛАТ более 1, увеличение ГГТП и иммуноглобулина А в сыворотке крови), а также с использованием специально разработанных опросников (MAST, CAGE, «Здоровье и образ жизни» и др.).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ 1 уровень



Рис. 1. Алгоритм врача общей практики по диагностике НАЖБП (1 уровень)

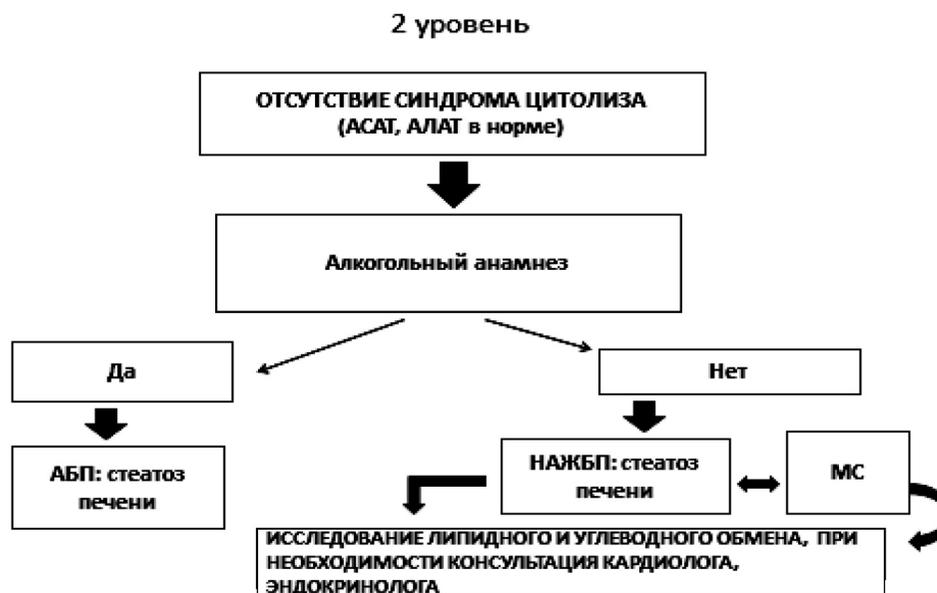


Рис. 2. Алгоритм врача общей практики по диагностике НАЖБП (2 уровень)



Рис. 3. Алгоритм врача общей практики по диагностике НАЖБП (3 уровень)

Наличие у больного НАЖБП синдрома гепатодепрессии в сочетании с варикозным расширением вен пищевода на 4-м уровне (рис. 4) предполагает активное выявление врачом общей практики цирротической трансформации печени. Ведение больного с НАЖБП на стадии цирроза проводится в соответствии с рекомендациями гастроэнтеролога или гепатолога.

Полиорганность поражения и многообразие проявлений требуют от врача общей практики умения выделять основные клинические (табл. 2) и лабораторные синдромы (цитоллиза, холестаза, недостаточности синтетической функции печени, иммунодепрессии и печеночной гиперазотемии), наиболее характерные для цирроза печени.

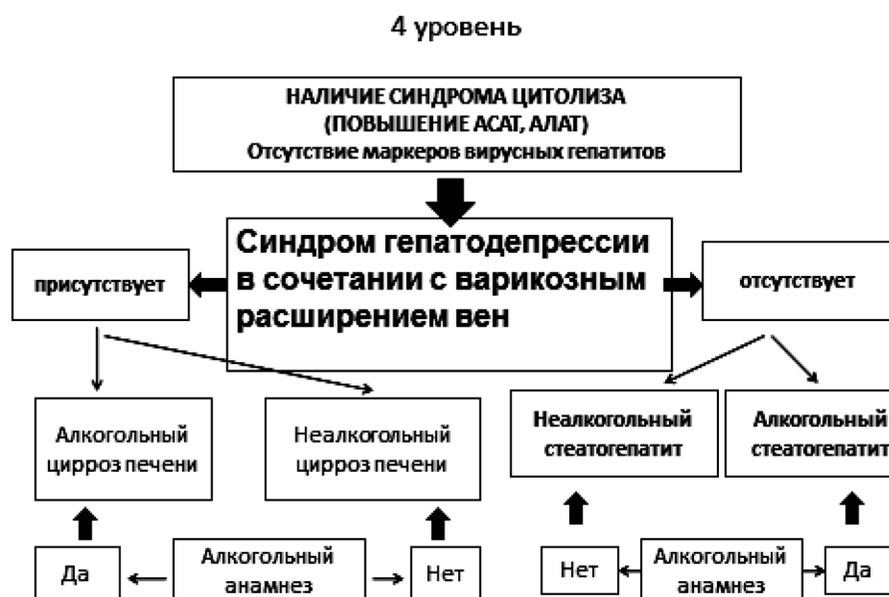


Схема 4. Алгоритм врача общей практики по диагностике НАЖБП (4 уровень)

Таблица 2

Клинические проявления при циррозе печени

Синдром	Клинические проявления
Диспепсический	Тошнота различной степени выраженности, горечь во рту, вздутие живота, усиливающееся после приема жирной пищи, чередование запоров и поносов
Болевой	Дискомфорт, тяжесть в эпигастральной области и правом подреберье (при умеренной гепатомегалии), усиливающиеся после еды. Интенсивная боль, чаще постоянного характера (при выраженной гепатомегалии вследствие растяжения глиссоновой капсулы)
Астеновегетативный	Раздражительность, головная боль, бессонница ночью, сонливость днем
Гипотрофический	Похудание, атрофия мышц конечностей, снижение мышечного тонуса и силы
Малых печеночных признаков	Телеангиоэктазии, лакированный язык, пальмарная эритема, карминово-красная окраска слизистой оболочки полости рта и губ, гинекомастия и уменьшение оволосения у мужчин, атрофия половых органов, сладковатый печеночный запах изо рта
Желтушный	Желтушное окрашивание кожи и склер становится заметным на глаз при увеличении билирубина более 35 мкмоль/л
Холестаза	Зуд кожных покровов, следы расчесов на коже; ксантомы и ксантелазмы в области век, ушных раковин, на локтях; «жирный», полуоформленный стул, мажущий унитаз; признаки дефицита жирорастворимых витаминов (снижение сумеречного зрения, сухость кожных покровов, половая слабость у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин)
Геморрагический	Геморрагические высыпания на коже, кровоподтеки, носовые, десневые, ректальные, желудочные, пищеводные кровотечения

Синдром	Клинические проявления
Отечно-асцитический	Накопление жидкости в брюшной полости, в плевральных полостях, полости перикарда. При синдроме сдавления нижней полой вены асцит сопровождается отеком нижних конечностей. Максимальное проявление — анасарка
Портальной гипертензии	Развитие коллатерального кровообращения — порто-кавальных анастомозов (в кардиальной части желудка и брюшной части пищевода; между верхними геморроидальными венами, средними и нижними; ветвями воротной вены и венами передней брюшной стенки). Кровотечение из варикозно расширенных вен. Асцит. Спленомегалия (возникает как системная реакция ретикулогистиоцитарной ткани)
Энцефалопатии	Изменение сознания, интеллекта, поведения, нейромышечные нарушения
Гепаторенальный	Снижение почечного кровотока при циррозе печени. Характеризуется олигурией, резким снижением Na мочи (менее 10 мэкв/л)

Клинико-биохимические маркеры НАЖБП недостаточно специфичны, поэтому программа обследования пациента должна быть направлена на исключение заболеваний печени различной этиологии, в том числе аутоиммунного гепатита (оценить титры антинуклеарных антител, антител к гладкой мускулатуре, целесообразно исследование антимитохондриальных антител и ЛКМ-I), болезни Вильсона-Коновалова (исследовать уровень церулоплазмينا крови); врожденной недостаточности альфа-1-антитрипсина; идиопатического (генетического) гемохроматоза (исследовать обмен железа, оценить состояние других органов).

Морфологическое исследование печени служит основой диагностики НАЖБП, однако без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе — более 20 мл этанола в сутки) по гистологической картине невозможно провести различие между алкогольным гепатитом и НАСГ.

В соответствии с рекомендациями Лондонской конференции (2009) биопсию печени пациентам с НАЖБП рекомендуется проводить в следующих случаях: наличие мотивации пациента; наличие сахарного диабета 2 типа; андройдного ожирения; тромбоцитопении $140 \times 10^9/\text{л}$ и менее; инсулинорезистентности; при любых косвенных признаках цирроза [10].

В тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме, биопсия печени не показана.

Диагностика первичного НАСГ требует исключения воздействия лекарств, обладающих способностью индуцировать вторичный НАСГ. Стойкое двукратное повышение трансаминаз в крови на фоне лечения больного амиодароном требует проведения пункционной биопсии печени. При повышении активности сывороточных трансаминаз у пациента, получающего метотрексат, дозу препарата следует уменьшить с последующим временным прекращением приема, если уровень ферментов не нормализуется. Необходимо обсудить вопрос о биопсии печени перед возобновлением терапии.

Таким образом, при наличии у пациента метаболического синдрома и криптогенного поражения печени диагноз НАЖБП является наиболее вероятным.

ЛЕЧЕНИЕ

Из представленных выше эпидемиологических данных следует важный практический вывод: каждый четвертый-третий пациент, посещающий врача первого контакта (врача общей практики и врача-терапевта) в поликлиниках России, нуждается в профилактическом лечении стеатоза печени.

На сегодняшний день в системе здравоохранения только врачи первого контакта

(врач общей практики и врач-терапевт) имеют реальную возможность организации ранней профилактики НАЖБП, разъясняя пациентам необходимость борьбы с факторами риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, преимуществами здорового образа жизни.

Важная роль врача общей практики заключается в мониторинге и обеспечении высокой приверженности пациентов к немедикаментозному лечению и фармакотерапии причин НАЖБП. И наконец, с учетом общих механизмов формирования и прогрессирования НАЖБП врач общей практики может самостоятельно применять все известные методы патогенетической терапии.

Общепринятой схемы лечения НАЖБП нет. Поскольку заболевание часто сочетается с ожирением, СД, дислипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний, т. е. лечить метаболический синдром. Коррекция основных проявлений метаболического синдрома (уменьшение степени ожирения, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперурикемии) сочетается с позитивной динамикой функциональных печеночных тестов.

Диетические мероприятия: постепенное, умеренное похудание наиболее эффективно в случаях развития НАЖБП на фоне ожирения и сахарного диабета и сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, снижением индекса гистологической активности. Однако резкое похудание может вести к ухудшению течения болезни. Необходимо отметить, что активность трансаминаз на фоне голода и быстрой потери веса нередко снижается или даже становится нормальной, в то время как гистологически отмечается явное ухудшение (центральные некрозы, портальное воспаление, перипеллюлярный фиброз) состояния печени, кроме степени стеатоза. Безопасным, но эффективным является снижение веса не более 1,6 кг в неделю, что достигается при суточной калорийности 25 кал/кг, активных физических упражнениях.

Важную роль в патогенезе НАЖБП играет инсулинорезистентность. Это послужило предпосылкой к изучению эффективности применения инсулиновых сенситайзеров (тиазолидиндионов) и метформина при

НАЖБП. Описано центральное, аноректическое действие метформина, приводящее к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела. Возможность применения тиазолидиндионов в лечении НАЖБП требует в настоящее время дополнительных исследований, в первую очередь в связи с выявленными неблагоприятными побочными эффектами росиглитазона на сердечно-сосудистую систему. Так, в базе данных ВОЗ о неблагоприятных побочных реакциях (Vigibase) имеется 4842 сообщения о развитии сердечно-сосудистых осложнений фармакотерапии росиглитазоном. В 2011 г. отмечено, что прием другого препарата этой группы – пиоглитазона повышает риск развития рака мочевого пузыря и интерстициальной пневмонии.

Имеет значение и выбор антигипертензивного препарата, который не только должен эффективно снижать высокий уровень АД, но и уменьшать инсулинорезистентность и симпатическую активность, улучшать метаболизм глюкозы, не оказывать отрицательного влияния на другие виды обмена.

Принципы лечения больных НАЖБП основываются на необходимости активного лечения только пациентов с прогрессирующим течением или высоким риском прогрессии заболевания. Очевидно, что большая часть пациентов с НАЖБП характеризуется мягким, благоприятным течением болезни. Таким пациентам показана терапия, сочетающая в себе антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность, а также направленная в основном на купирование проявлений дисфункции желчевыводящих путей.

Возможно применение различных гепатопротекторов: препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг в день, эссенциальных фосфолипидов и других фитопрепаратов, оказывающих гепатопротективное действие.

Для терапии заболеваний печени из разных групп препаратов наибольшее значение имеет УДХК — гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литоchoлевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. На фоне его приема умень-

шается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков.

Механизмы действия УДХК многообразны и пока окончательно не изучены. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК оказывает гепатопротективный, антихолестатический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, антифибротический, антиоксидантный, апоптозномализующий, литолитический и антиканцерогенный эффекты. Наибольшее значение в профилактике и терапии НАЖБП имеют первые 8 эффектов УДХК.

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения при любой клинической форме НАЖБП. Эффективность УДХК при НАЖБП обусловлена патогенетической обоснованностью назначения препарата, поскольку он воздействует на большинство факторов и первого, и второго «ударов» в развитии болезни, о которых было сказано выше.

Дополнительным, а возможно и основным, аргументом в пользу выбора УДХК среди других гепатопротекторов является ингибирующий эффект на фермент ГМГ-КоА-редуктазу, участвующий в синтезе эндогенного холестерина, вследствие чего препарат может положительно влиять на дислипидемию, что позволяет использо-

вать УДХК в качестве альтернативной гиполипидемической терапии у больных с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита и гипертрансаминаземией выше 3 норм в стандартной дозировке 15 мг/кг.

В соответствии с российскими рекомендациями «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 4-го пересмотра урсодезоксихолевая кислота рекомендуется в качестве препарата «поддержки» у пациентов очень высокого и высокого риска осложнений атеросклероза с «компроментированной печенью», получающих терапию статинами.

Пациентам с метаболическим синдромом и дислипидемией показана липид-снижающая терапия, однако на практике именно наличие у пациента НАЖБП ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, увеличивая сердечно-сосудистые риски.

Пациентам с НАЖБП в стадии стеатогепатита (гипертрансаминаземия до 3 норм), которые относятся к высокой категории риска развития атеросклероза, и/или имеющим высокие уровни общего ХС и ХС ЛПНП, назначается комбинированная терапия: статины + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 месяцев, до нормализации уровня трансаминаз (рис. 5). При гипертрансаминаземии выше 3 норм показана монотерапия препаратами УДХК с последующим контролем активности печеночных ферментов и добавлением статина, после их снижения.



Рис. 5. Алгоритм лечения дислипидемии при НАСГ и метаболическом синдроме

Таким образом, ведущая роль в диагностике НАЖБП принадлежит амбулаторному звену здравоохранения, в том числе и врачу общей практики.

Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированной с ней полиморбидности позволяет врачу общей практики адекватно оценить ее прогноз, выбрать необходимую цель и расставить приоритеты как фармакологического, так и нелекарственного лечения. Лечебные мероприятия при НАЖБП следует проводить как можно ранее, на стадии стеатоза. Среди гепатопротекторов, вследствие патогенетической обоснованности, многогранности действия и доказательной базы, предпочтение следует отдавать препаратам УДХК. При этом целесообразно использовать препараты УДХК, содержащиеся в инструкции по медицинскому применению препарата в качестве зарегистрированных показаний неалкогольную жировую болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит (www.rlsnet.ru, www.vidal.ru).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрпкин О.М. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // Справочник поликлинического врача. — 2009. — № 10. — С. 64–67.
2. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2004. — Mar. № 2 (3). — p. 262–265.
3. Friis-Liby I., Aldenborg F., Jerlstad P. et al. High prevalence of metabolic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Scand J Gastroenterol. — 2004. — Sep. № 39(9). — p. 864–869.
4. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // J Clin Gastroenterol. — 2006. — Mar. № 40. — Suppl 1. — p. 5–10.
5. Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание — 2011. — Т. 4, № 5. — С. 261–267.
6. Drapkina O. Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian federation // International liver congress. — 2010. — Abstract book. — p. 138.
7. Дрпкин О., Смирин В., Ивашкин В. Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени // Врач. — 2010. — № 3. — С. 7.
8. Neuschwander-Tetri B A., Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference // Hepatology. — 2003. — № 37 (5). — p. 1202–1219.
9. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2012. — № 1. — С. 3–9.
10. Ratziu V. et al. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH // EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009. — Program and Abstracts. — P. 29.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздрава России», dmitry_trukhan@mail.ru

Тарасова Лариса Владимировна, д-р мед. наук, доцент, главный гастроэнтеролог МЗСР Чувашской Республики, зав. Республиканским гастроэнтерологическим центром, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 с курсом фтизиатрии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», tlarisagast18@mail.ru

Викторова Инна Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздрава России», innaviktorova@yandex.ru