BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: особенности ведения пациента на клиническом примере

Пахомова И.Г.[1], Кнорринг Г.Ю.[2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

[2] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Для цитирования: Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: особенности ведения пациента на клиническом примере. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 290–297. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297

✉ *Для переписки:*
Пахомова Инна Григорьевна
pakhomova-inna@yandex.ru

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней
Кнорринг Герман Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

EDN: BNKMQS

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) признается междисциплинарной проблемой на стыке терапии, гастроэнтерологии и эндокринологии. В последние годы значимо возрос интерес к НАЖБП как соучастнику сердечно-сосудистой патологии (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД 2). В статье обсуждаются механизмы НАЖБП в рамках развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от факторов риска и коморбидности, в том числе, на клинических примерах. Доказанная четкая ассоциация НАЖБП с ожирением, СД 2, ССЗ позволяет предположить, что эти коморбидные заболевания оказываются взаимозависимы в своем естественном течении. Патогенетически обоснованное ведение НАЖБП может положительно повлиять на течение коморбидных состояний. Обсуждается роль препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении НАЖБП и влияние этой терапии на течение ассоциированных заболеваний и состояний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стетогепатит, урсодезоксихолевая кислота.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: features of patient management on a clinical example

I. G. Pakhomova[1], G. Yu. Knorring[2]

[1] Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, 197341, Russia

[2] Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdakimov, 20, Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, 127473, Russia

For citation: Pakhomova I. G., Knorring G. Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: features of patient management on a clinical example. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;205(9): 290–297. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297

✉ *Corresponding author:*
Inna G. Pakhomova
pakhomova-inna@yandex.ru

Inna G. Pakhomova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine; *ORCID: 0000–0002–3125–6282*

German Yu. Knorring, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine; *ORCID: 0000–0003–4391–2889*

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as an interdisciplinary problem at the intersection of therapy, gastroenterology and endocrinology. In recent years, there has been a significant increase in interest in NAFLD as an accomplice of cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (DM2). The article discusses the mechanisms of NAFLD in the development and progression of cardiovascular diseases depending on risk factors and comorbidity, including a clinical case. The proven clear association of NAFLD with obesity, DM 2, CVD suggests that these comorbid diseases are interdependent in their natural course. Pathogenetically substantiated management of NAFLD can positively influence the course of comorbid conditions. The role of ursodeoxycholic acid drugs in the treatment of NAFLD and the effect of this therapy on the course of associated diseases and conditions are discussed.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, stetohepatitis, ursodeoxycholic acid

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Ровно 100 лет назад наш великий соотечественник Георгий Федорович Ланг сделал предположение о том, что между ожирением и артериальной гипертонией, нарушениями углеводного обмена и подагрой имеется четкая связь. [1]. Дальнейшие исследования подтверждали эту взаимосвязь, однако, только в 1988 г. G. M. Reaven ввел понятие «метаболический синдром X», который включал в себя артериальную гипертензию, дислипопротеинемию, гипертриглицеридемию, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе [2]. Метаболический синдром (МетС) – это комплекс взаимосвязанных и модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа (согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999) и NCEP ATP III (2001) – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых лиц) [3]. Основными компонентами МС являются нарушения углеводного обмена, абдоминальное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия.

В последние годы в качестве активного участника метаболических нарушений при МетС и сердечно-сосудистых заболеваниях и СД-2 стала рассматриваться и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), как самое распространенное хроническое заболевание в индустриальных странах мира и самое частое из диффузных заболеваний печени в России (до 71,6%) [4,5]. В западных странах НАЖБП встречается у 20–30% взрослого населения, а в Азии – в пределах 5–18%, и примерно у 31–35% населения на Ближнем Востоке и в Южной Америке [6,7]. В России проведено несколько эпидемиологических исследований НАЖБП: в 2007–2008 гг. выявлена у 27% пациентов амбулаторной практики [8]. В 2013–2014 гг., по данным исследования DIREG 2, распространенность у амбулаторных пациентов увеличилась до 37,1% [9].

НАЖБП в значительной мере ассоциирована с метаболическим синдромом (МетС) и рассматривается как его компонент или печеночная манифестация [10,11]. Имеет место четкая ассоциация

НАЖБП с ожирением, СД 2, ССЗ, хронической болезнью почек (ХБП). Убедительные доказательства позволяют предположить, что эти коморбидные или ассоциированные состояния оказывают двунаправленное влияние на свое естественное течение. Отсюда следует вывод, что правильное ведение НАЖБП может положительно повлиять на течение коморбидных состояний и наоборот.

НАЖБП – этиологически неоднородное заболевание, объединенное общим патоморфологическим феноменом: избыточным накоплением нейтрального жира – триглицеридов и свободных жирных кислот как внутри гепатоцитов, так и внеклеточно с прогрессирующим асептическим воспалением и последующим фиброзом.

Патогенетические аспекты НАЖБП и взаимосвязь с ССЗ

В патогенезе НАЖБП выделяют несколько основных патогенетических механизмов – так называемых ударов или толчков. При ожирении в роли «первого толчка» выступает первичное накопление свободных жирных кислот и триглицеридов в гепатоците. Печень становится местом накопления триглицеридов, которые синтезируются из пищевых жирных кислот или углеводов – глюкозы и фруктозы [12]. При инсулинорезистентности и СД источником жирных кислот становится липолиз триглицеридов из жировой клетчатки, а при отсутствии ожирения без пищевой перегрузки жирными кислотами образующийся нейтральный жир накапливается в подкожной бурой жировой клетчатке как источник резервной энергии под воздействием ряда гормонов и медиаторов [13]. Дальнейшее отложение жира (в печени, поджелудочной железе, миокарде и даже скелетных мышцах) происходит после перегрузки жировой ткани циркулирующими в крови триглицеридами. В итоге печень становится местом накопления триглицеридов, а бурая жировая ткань – резервуаром энергетических субстратов [14]. Подобное накопление триглицеридов (как в жировой ткани, так и эктопическое) сопровождается повреждением части гипертрофированных адипоцитов или гепатоцитов, к ним впоследствии мигрируют активированные иммуноциты (макрофаги), которые выделяют цитокины и активируют иммунные реакции замедленного типа – развивается хроническое системное воспаление [15]. Измененная жировая ткань выделяет семейство т.н. перилипинов, из которых для патогенеза НАЖБП важное значение имеют адипонектин и лептин [РОПИП]. Перегруженные жиром ткани снижают или теряют чувствительность к регулирующему воздействию инсулина и других регуляторных гормонов и медиаторов, развивается инсулинорезистентность. Фактически печень принимает на себя функции белой жировой ткани – синтезирует провоспалительные и прогипергликемические перилипины, что углубляет инсулинорезистентность. Сегодня известно, что инсулинорезистентность имеет полигенный характер, у каждого конкретного пациента на тканевом и системном уровне есть отличия в гормонально-медиаторном оркестре, при этом достаточно много пациентов остаются «метаболически здоровыми» даже при тяжелом ожирении [16]. Инсулинорезистентность приводит к гиперпродукции инсулина и переводит обмен веществ с окисления глюкозы на β-окисление жира. Как в мышечной ткани, так и в печени и в мозге свободные жирные кислоты конкурируют с глюкозой как ключевым энергетическим субстратом, однако этот путь выработки энергии сопряжен с развитием феномена липотоксичности – вторым «толчком» патогенеза НАЖБП и главной причиной развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Оксидативный стресс в гепатоцитах активирует липолиз и нарушает синтез жирных кислот в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. Также липотоксичность приводит к появлению в гепатоцитах большого количества свободных перекисей, которые активно повреждают полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) фосфолипидов клеточных мембран: цитоплазматической мембраны клетки и, главное, мембран, из которых состоят сами митохондрии и эндоплазматический ретикулум [17, 18, 19].

Повреждение и разрушение ПНЖК фосфолипидов нарушает структуру, метаболическую активность и сигнальную функцию клеточных мембран и включающих органелл и самих клеток, перекиси также опасны для ДНК и РНК гепатоцитов. Липотоксичность запускает апоптоз гепатоцитов, в паренхиме печени на фоне жировой инфильтрации развиваются первичное хроническое воспаление и фиброз – основа НАСГ [20]. При этом современными воззрениями НАСГ рассматривается как мультисистемное заболевание из-за его ключевой роли в атерогенезе и формировании кардиометаболического континуума [21].

Показано увеличение риска развития СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической болезни почек, а также рака печени и толстой кишки у пациентов с НАСГ [22]. НАСГ в 6–10 раз увеличивает риск смерти от цирроза и рака печени, в 5 раз – от ССЗ, независимо от всех других сердечно-сосудистых рисков [23].

Вследствие нарушения функции клеточных мембран и прямого подавления синтеза желчных кислот при НАСГ в гепатоците нарушаются основные пути утилизации избытков холестерина (ХС) – синтез из ХС желчных кислот и активный транспорт ХС в желчь [24]. Нарушение вязкости, текучести и метаболической активности клеточных мембран является универсальным патогенетическим механизмом формирования тканевых и системных осложнений НАСГ: апоптоза гепатоцитов, нарушения метаболического ресурса печени и организме в целом, дислипидемии, билиарной недостаточности. Свободный ХС легко проникает в клеточные мембраны и уменьшает относительное содержание эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) - основных метаболически активных компонентов мембраны, обеспечивающих ее вязкость и текучесть. Инфильтрация ХС особенно негативно

влияет на метаболическую активность митохондрий, эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, изменяя соотношение ХС/ЭФЛ (в частности – фосфатидилхолина) в мембранах [11, 15].

Таким образом, НАСГ приводит к кардинальному нарушению метаболизма ХС и накоплению в печени его прекурсоров, а также формирует второй важнейший предиктор атерогенеза – системное воспаление. С клинической точки зрения развитие НАСГ сопровождается мультисистемными проявлениями раннего атеросклероза и ССЗ [25,26]. В проведенном метаанализе 27 перекрестных исследований установлена связь между НАСГ и маркерами субклинического течения атеросклероза при ССЗ и МетС:

- увеличение толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий – 16 исследований;
- нарушение вазодилатации (эндотелиальная дисфункция) – 7 исследований;
- повышенная кальцификация коронарных артерий – 7 исследований;
- уменьшение эластичности артерий – 6 исследований [27].

У пациентов с НАСГ вследствие нарушения обмена высокоэнергетических фосфатов и инсулинорезистентности увеличивается толщина эпикардиального жира, развиваются ранние изменения субстратного метаболизма миокарда, приводящие к диастолической дисфункции сердца, ранней гипертрофии миокарда левого желудочка, жировой дистрофии и очаговому фиброзу миокарда с увеличением риска развития застойной сердечной недостаточности [28]. При верифицированных ССЗ у пациентов с НАСГ раньше образуются атеросклеротические бляшки в коронарных и каротидных артериях, увеличивается прокоагулянтная активность плазмы, чаще развиваются безболевая ишемия миокарда, фибрилляция предсердий и желудочковые нарушения ритма сердца [25, 26].

Значимость влияния НАЖБП на развитие или ухудшение течения ССЗ показано и в крупном когортном исследовании пациентов, наблюдаемых после коронарографии, где подчеркнута ведущая роль стеатоза в развитии смертельных сосудистых рисков [29]. Авторы в выводах отразили тот факт, что стеатоз на 70% увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с пациентами с неизмененной печенью, а также то, что стеатоз оставался независимо связанным со смертельными рисками для пациента даже после коррекции показателей липидного обмена и стеноза сосудов.

Метаболические механизмы регуляции желчных кислот

Отмечаются различия или «перевес» в сторону одного или нескольких метаболических механизмов, действие которых способствует увеличению содержания триглицеридов и холестерина в паренхиме печени:

- повышенное поступление ТГ или жирных кислот из пищи или жировой ткани (инсулинорезистентность, прием глюкокортикоидов, экстремальное голодание);
- усиление синтеза СЖК в печени (при избытке углеводов в рационе, синдроме мальабсорбции любой этиологии, еюноилеоанастомозе);
- нарушение выведения ТГ из печени вследствие уменьшения синтеза апопротеинов, необходимых для образования ЛПОНП (при белковой недостаточности, голодании, синдроме мальабсорбции, подавлении синтеза белка под действием четыреххлористого углерода, фосфора, больших доз тетрациклина;
- подавление окисления СЖК (холестаз, генетические нарушения глюкуронизации);
- нарушение образования и/или транспорта апо-протеинов и липопротеидов вследствие дефектов задействованных ферментов или транспортеров (интоксикации, беременность, наследственные болезни).

Увеличение секреции холестерина гепатоцитами одновременно приводит к уменьшению секреции первичных желчных кислот – развитию билиарной недостаточности и еще большему уменьшению растворимости холестерина. В общем смысле этот механизм всегда сопутствует прогрессирующему атерогенезу, пожилому возрасту и терапии статинами. Накопление холестерина в гепатоцитах может также происходить при DOWN–регуляции ключевого фермента CYP7α цитохрома P450. При помощи CYP7α в гепатоцитах из холестерина ежедневно синтезируются около 500 мг новых желчных кислот взамен тех, что были выведены с фекалиями (около 5% общего пула). Этот метаболический путь является основным не только для синтеза желчных кислот, но и для утилизации избытков холестерина, поскольку приводит к утилизации до 80% холестерина, циркулирующего в плазме [30].

Активность CYP7α увеличивается при уровне холестерина в рационе более 2%, и происходит это посредством активации ядерных рецепторов LXR, регулирующих экспрессию гена, кодирующего активность этого фермента [31]. Активная реабсорбция желчных кислот из кишечника тормозит CYP7α и синтез желчных кислот холестерина в гепатоцитах. Цель этого тонкого механизма – защита гепатоцитов и холангиоцитов от избыточного накопления желчных кислот, обладающих токсичным детергентным действием [32].

На первый взгляд, это плохо и должно увеличивать литогенность желчи вследствие снижения секреции желчных кислот. Однако, изучение молекулярных механизмов ауторегуляции синтеза желчных кислот недавно привело к более тонкому пониманию ключевого регулирующего влияния желчных кислот на метаболизм холестерина, триглицеридов и самих себя. В 1999 году [33, 34, 35] почти одновременно были опубликованы результаты исследований, впервые показавших, что соли желчных кислот являются прямыми активаторами ядерных рецепторов FXRa (NR1H4), регулирующих экспрессию генов, участвующих в секреции, транспорте и метаболизме первичных желчных кислот,

холестерина и триглицеридов как гепатоцитах, так и в плазме. Подавление синтеза новых желчных кислот в цитозоле гепатоцита происходит посредством активации FXR при высокой концентрации желчных кислот, поступающих из энтерогепатической циркуляции. Однако стимуляция FXR также увеличивает скорость захвата желчных кислот из плазмы посредством переносчиков OATP (SLC21) и NTCP (SLC10A1), и активирует экскрецию солей желчных кислот в первичные желчные канальцы переносчиком BSEP (ABCB11).

Одновременно стимуляция FXR активирует переносчик MDR3, секретирующий в желчь фосфатидилхолин. Следовательно, интегрально активная энтерогепатическая циркуляция обеспечивает включение многокомпонентного механизма защиты гепатоцитов от токсичности желчных кислот при одновременном уменьшении сатурации холестерина в желчи и снижении риска образования желчных камней [36, 37]. При НАЖБП у больных с синдромом мальабсорбции в процессе энтерогепатической циркуляции происходит перманентная потеря желчных кислот, которая, как это ни парадоксально, также приводит к накоплению в печени триглицеридов и ЛПОНП, которые ежедневно расходуются на синтез холестерина и новых желчных кислот Активация FXR предотвращает накопление триглицеридов и ЛПОНП в печени, висцеральной клетчатке и плазме. При этом в печени действительно накапливается холестерин, который в данный момент «не нужен» для синтеза желчных кислот. Однако одновременно стимуляция FXR активирует экскрецию не этерифицированного холестерина в желчь при помощи переносчика ABCG5/8 [38]. Позднее было установлено, что эндогенные желчные кислоты также являются сигнальными молекулами для рецепторов TGR5 к G–протеину, стимуляция которых приводит к увеличению энергетического обмена организма путем активации тиреоидных гормонов [39]. В эксперименте на мышах оказалось, что добавление холевой кислоты к высококалорийному рациону позволяет предотвратить ожирение и развитие инсулинорезистентности путем увеличения липолиза в бурой жировой клетчатке.

Таким образом, активная физиологическая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот в условиях сбалансированного рациона питания служит надежной профилактикой не только образования желчных камней, но и развития жировой болезни печени с «липидным квартетом» и инсулинорезистентностью [40, 41].

Терапевтические аспекты лечения НАЖБП. Роль препаратов УДХК

Принципиально важным в лечении НАЖБП является профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза, а также снижение кардиометаболических факторов риска [11]. При этом, используются как немедикаментозные меры (диета и физическая активность), так медикаментозная коррекция.

Среди немедикаментозных мер применяются такие, как: модификация образа жизни, физическая активность, снижение массы тела, диетическая коррекция (снижение калорийности, средиземноморский вариант питания). Важно подчеркнуть, что данный подход позволяет не только уменьшить содержание жира в печени, но значительно снизить риски кардиометаболических осложнений. Так, было показано, что скандинавская ходьба 2–3 раза в неделю по 30–60 мин на протяжении 6 мес и более приводит к уменьшению содержания жира в печени на 24,4% [42]. А снижение массы тела на 5% ассоциировано с регрессией стеатоза и более, чем на 10%, фиброза печени [43]. Таким образом, немедикаментозные мероприятия являются ключевым направлением в лечении НАЖБП.

Несмотря на актуальность проблемы НАЖБП, понимание механизмов ее развития, лекарственные препараты, которые предлагаются для лечения данного заболевания не обладают возможностью его вылечить. Вместе с тем, в клинической практике достаточно широко применяются препараты УДХК, которые обладают плейотропными эффектами и способны оказывать на гепатоциты антиоксидантное, цитопротективное и антифибротическое действие [44, 45].

Кроме того, УДХК обладает собственным гиполипидемическим эффектом, снижая уровень общего ХС и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [46]. Вместе с тем, механизмы, участвующие в снижении холестерина при назначении УДХК, полностью не выяснены.

Положительное влияние УДХК на параметры гликемии (уровень глюкозы в крови натощак, концентрации гликозилированного гемоглобина и индекс инсулинорезистентности) как еще одного кардиометаболического фактора риска было показано в систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2018 г. [47].

Клинический пример

В качестве практической иллюстрации приводится клинический пример коморбидного пациента с НАЖБП и ССЗ.

Пациент К., 49 лет обратился с жалобами на чувство тяжести в правом подреберье, иногда – горечь во рту, вздутие живота. Стул ежедневный, 1–2 р/д, оформленный, без патологических примесей. Аппетит сохранен, иногда повышен.

Со стороны ССС: периодически – сердцебиение, головные боли на фоне повышения АД, максимальные значения 160/100 мм рт ст.

Перед визитом уже были выполнены анализы крови (по рекомендации кардиолога по месту

жительства, куда обратился в связи с повышенным АД), где выявлены следующие изменения: повышены АЛТ – 98,9 Ед/л (N<42), АСТ –74,1 Ед/л (N<37), ГГТП –104 Ед/л (N 10–66).

По результатам липидограммы: Общий ХС – 7,0 ммоль/л, ТГ – 2,79ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,12 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,55 ммоль/л, ХС-неЛПВП – 6,32 ммоль/л

Глюкоза – 5,2, ммоль/л, HbA1c – 4,9%, Креатинин – 67 мкмоль/л (CKD-EPI – 110 мл/мин/1,73 м2), отношение альбумин/креатинин в моче <30 мг/г – в норме, мочевая кислота 400 ммоль/л.

Из анамнеза: Избыточный вес около 20 лет, за последний год прибавил еще 21 кг.

Повышение АЛТ впервые с 2014г (при плановом осмотре), «нервная» работа, частые переедания, употребление пива по выходным, при обследовании по УЗИ (выполнял всего один раз до настоящего обращения) – стеатоз печени. Получил короткий однократный курс (3 месяца) УДХК 500 мг/сут.

Около 5 лет отмечает повышение АД. Максимальные подъемы АД до 160/100 мм рт. ст. В течение последнего года по назначению терапевта получает кандесартан– 8 мг/сутки с частичным эффектом (нерегулярно).

Не курит на момент обращения (курил с 16 до 42 лет, далее – нерегулярно, полностью прекратил за 3 месяца до визита).

Наследственность по ССЗ отягощена – отец – ИМ в 52 года, мама – ГБ, СД 2 типа.

Объективно: При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. ОТ – 129 см. ИМТ – 36 кг/м2

В легких везикулярное дыхание, с жестким оттенком, ЧД-14 в мин. Верхушечный толчок в 5 м/р по левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные, патологических шумов нет. ЧСС 84 уд/мин. АД слева – 160/100 мм рт. Ст., справа – 150/90 мм рт. ст. Дискомфорт при пальпации в правом подреберье.

Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, плотная, гладкая, край округлый; размеры печени по Курлову: 13х11х9 см. Селезенка не пальпируется.

Диагноз:

Основной: Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит минимальной активности.

Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II стадии. Неконтролируемая АГ. Гиперлипидемия 2 б типа. Гиперурикемия. Ожирение II степени. ГЛЖ. Риск 3 (высокий). Целевое АД <130/<80 мм рт. ст.

Пациент дообследован:

Индекс HOMA IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель для оценки ИР) – 3,1 (не более 2,86)

HBsAg, анти-HCV – отриц.

Железо, ферритин, церулоплазмин – без отклонений

Антитела к антигенам аутоиммунных заболеваний печени (иммуноблот) – не выявлены.

Копрограмма: кал неоформленный, кашицеобразный, скрытая кровь – отриц., детрит+, мыла+, нейтр жир +, йодофильная флора отсутствует;

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС-89, признаки гипертрофии левого желудочка

ЭХО-КГ: Камеры сердца нормальных размеров. Клапанный аппарат без особенностей. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Сократительная функция миокарда не нарушена (фракция выброса ЛЖ – 53%). Признаки диастолической дисфункции ЛЖ.

ФСГД: недостаточность кардии, катаральный эзофагит, очаговая антральная гастропатия, косвенные признаки заболевания панкреатобилиарной зоны.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени по типу стеатоза, портальной гипертензии не выявлено, показатели печеночного кровотока немного изменены (характерны для неспецифических изменений в печени), диффузные изменения поджелудочной железы с признаками жировой дистрофии без эхоконтрастных образований.

Эластография печени компрессионная: В-режим в сочетании с допплерографией свидетельствуют о наличие фиброза печени (FII по шкале METAVIR). Диффузные изменения печени (жировой гепатоз III). Показатели печеночного кровотока в норме. Портальной гипертензии не выявлено.

МРТ органов брюшной полости: признаки стеатоза печени, стеатоза поджелудочной железы.

Рекомендации: Пациенту было рекомендовано изменить образ жизни, обязательные ежедневные физические аэробные нагрузки не менее 30 минут в день, постепенное снижение массы тела, соблюдение средиземнорской диеты.

В терапии: УДХК (Эксхол®) 1500 мг/сут из расчета 15 мг/кг массы тела – длительно (не менее 6 месяцев).

Постоянный контроль глюкозы и гликированного гемоглобина, консультация эндокринолога при необходимости.

Консультация кардиолога: пересмотрена терапия, назначен: Амлодипин 5 мг/Телмисартан 80 мг на ночь, Розувастатин 10 мг вечером.

Через 3 месяца отмечена положительная лабораторная динамика: АЛТ, АСТ, ГГТП – нормализовались. В липидограмме отмечается снижение уровня ХС ЛПНП до 1,8. Клинически – тяжесть в правом подреберье, горечь во рту не беспокоили. Цифры АД не выше целевого уровня. Похудел на 8 кг. Общее самочувствие улучшилось.

Обсуждение: данный клинический пример демонстрирует взаимосвязь НАЖБП и ССЗ. Пациент не изменил образ жизни и диету после выявления у него при плановом обследовании стеатоза печени, имея при этом кардиометаболические факторы риски. Не наблюдался у врача и не получал необходимую терапию. Короткий курс приема УДХК лишь привел к временной положительной лабораторной динамике.

При данном обращение в процессе обследования выявлены уже фиброзные изменения в печени на фоне стеатогепатита. Следовательно, в ведении пациента необходимо сделать акцент как на немедикаментозные меры, так и на рациональную длительную фармакокоррекцию. Пациенту был рекомендован прием препарата УДХК, а именно Эксхола®, курсом не менее 6 месяцев, при необходимости и более длительная терапия. Препарат может

быть назначен при всех формах НАЖБП, особенно у пациентов с различными формами коморбидности, начиная со стадии стеатоза [48]. Кроме того, УДХК может быть рекомендована пациентам во всех стадиях НАЖБП, так как снижает основные риски данного заболевания: риск трансформации в цирроз и сердечно-сосудистые риски, неразрывно и доказано ассоциированные с НАЖБП, а также способствует улучшению гистологической картины и восстановлению печени [49].

Заключение

Таким образом, НАЖБП не только представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в мире, но и достаточно часто ассоциирована с ожирением, СД 2, ССЗ. Ведение таких коморбидных пациентов требует от врача-клинициста рационального подхода как в диагностике, так и в терапии, в том числе в содружестве с другими специалистами (кардиологами, эндокринологами и т.д.). Назначение препаратов УДХК с учетом плейотропных эффектов, представляется вполне обоснованным на любой стадии стеатоза печени, при этом курс терапии должен быть длительным.

Литература | References

1. Lang GF. Hypertonic disease. Leningrad: Medgiz; 1950. (In Russ.)

   Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. – Л.: Медгиз; 1950.

2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595

3. Bloomgarden Z. T. Symposium: Debating the Metabolic Syndrome. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions. American Diabetes Association 66th Scientific Sessions; June 9–13, 2006, Washington, DC.

4. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl): S47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.

5. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease/ ed. V. T. Ivashkin. Methodical recommendations for doctors. Russian Society for the Study of the Liver. Moscow., 2015. 29 p. (in Russ.)

   Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / под ред. акад. РАН, проф. В. Т. Ивашкина. Методические рекомендации для врачей. Российское общество по изучению печени. М., 2015. 29 с.

6. 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. *Clin Liver Dis*. 2016, Vol. 20, pp. 205–214.

7. Koenig A.B., Younossi Z. M., Koenig A. B., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepathology*. 2016;64 (1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431

8. Drapkina O.M., Smirin V. I., Ivashkin V. T. [Pathogenesis, treatment and epidemiology of NAFLD – what's new? Epidemiology of NAFLD in Russia]. *Russian Medical Journal*. 2011, No. 28, pp. 1–4. (in Russ.)

   Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России //Русский медицинский журнал. – 2011. – № 28, с. 1–4

9. Ivashkin V.T., Drapkina O. M., Maev I. V., et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *RZhGGK*. 2015, no. 6, pp. 31–41 (in Russ.)

   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 // РЖГГК. 2015. № 6. С. 31–41.

10. Korneeva O.N., Drapkina O. M., Bueverov A. O., Ivashkin V. T. [Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome]. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2005, no.4, pp. 21–24. (in Russ.)

    Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буеверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. // Клин персп гастроэнтерогепатол – 2005. – № 4. – С. 21–24.

11. Maevskaya M. V., Kotovskaya Y. V., Ivashkin V. T., et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(2):216–253. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363.

    Маевская М. В., Котовская Ю. В., Ивашкин В. Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022;94(2):216–253. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363.

12. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(9):1575. doi:10.3390/ijms17091575.

13. Green C.J., Hodson L. The Influence of Dietary Fat on Liver Fat Accumulation. *Nutrients*. 2014;6(11):5018–5033. doi:10.3390/nu6115018.

14. Ferramosca A., Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(7):1746–1755. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1746.

15. Wang W., et al. –3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2014;(1):13–20. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2014.07.002.

16. Byrne C. D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(4):412–419. doi: 10.1017/S0029665113001249.

17. Byrne C. D. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. *Diabet Med*. 2012;29(9):1098–1107. doi: 10.1111/j.1464–5491.2012.03732.x.

18. Schaffer J. E. Lipotoxicity: Many Roads to Cell Dysfunction and Cell Death: Introduc- tion to a Thematic Review Series. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(8):1327–1328. doi:10.1194/jlr.E069880.

19. Rutkowski J.M., Stern J. H., Scherer P. E. The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol*. 2015;208 (5):501–512. doi: 10.1083/jcb.201409063.

20. Tsochatzis E. A. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. *Mediators Inflamm*. 2009. 2009: 831670. doi: 10.1155/2009/831670.
21. Lonardo A., Sookoian S., Chonchol M., et al. Cardiovascular and systemic risk in no- nalcoholic fatty liver disease – atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5177–5192.
22. Wende A.R., Symons J. D., Abel E. D. Mechanisms of Lipotoxicity in the Cardiovascu- lar System. *Current hypertension reports*. 2012;14(6):517–531. doi: 10.1007/s11906–012–0307.30.
23. Bhatia L.S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal*. 2012;(33):1190–1200. doi:10.1093/eurheartj/ehr453.
24. Musso G., Gambino R., Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res*. 2013;52(1):175–191. doi: 10.1016/j.plipres.2012.11.002.
25. Oni E.T., et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;(230):258–267.
26. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2010;(363):1341–1350. doi: 10.1056/NEJMra0912063.
27. Drapkina O.M., Chaparkina S. O. [Relationship between metabolic syndrome, aseptic inflammation and endothelial dysfunction]. *Rossijskie medicinskie vesti= Russian medical news.* 2007;12(3):67–75. (in Russ.)

    Драпкина О. М., Чапаркина С. О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. Российские медицинские вести. 2007. Т. 12. № 3. С. 67–75.
28. Fracanzani A.L., Pisano G., Consonni D., et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(9): e0162473. doi:10.1371/journal.pone.0162473.
29. Meyersohn N.M., Mayrhofer T., Corey K. E., et al. Association of Hepatic Steatosis With Major Adverse Cardiovascular Events, Independent of Coronary Artery Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;19(7):1480–1488.e14. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.030.
30. Twisk J., Hoekman M. F., Mager W. H., et al. Heterogeneous expression of cholesterol 7 alpha–hydroxylase and sterol 27-hydroxylase genes in the rat liver lobulus. *J Clin Invest*. 1995; 95: 1235–1243.
31. Chiang J.Y., Kimmel R., Stroup D. Gene. Regulation of cholesterol 7alpha–hydroxylase gene (CYP7A1) transcription by the liver orphan receptor (LXRalpha). *Gene*. 2001 Jan 10;262(1–2):257–65. doi: 10.1016/s0378–1119(00)00518–7.
32. Russell D. W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem*. 2003;72:137–174.
33. Parks D.J., Blanchard S. G., Bledsoe R. K., et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science*. 1999 May 21;284(5418):1365–8. doi: 10.1126/science.284.5418.1365.
34. Makishima M., Okamoto A. Y., Repa J. J., et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science*. 1999 May 21;284(5418):1362–5. doi: 10.1126/science.284.5418.1362.
35. Wang H, Chen J, Hollister K et al. Endogenous receptor FXR/BAR. *Mol Cell*. 1999 May;3(5):543–53. doi: 10.1016/s1097–2765(00)80348–2.
36. Alrefai W.A., Gill R. K. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res*. 2007; Oct;24(10):1803–23.
37. Lefebvre P., Cariou B., Lien F., et al. Role of Bile Acids and Bile Acid Receptors in Metabolic Regulation. *Physiol Rev*. 2009 Jan;89(1):147–91. doi: 10.1152/physrev.00010.2008.
38. Trauner M., Claudel T., Fickert P., et al. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. Dig Dis. 2010;28(1):220–4. doi: 10.1159/000282091.
39. Watanabe M., Houten S. M., Mataki C., et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. 2006 Jan 26;439(7075):484–9. doi: 10.1038/nature04330.
40. Ma K., Saha P. K., Chan L., Moore D. D. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006 Apr;116(4):1102–9. doi: 10.1172/JCI25604.
41. Fiorucci S., Mencarelli A., Palladino G., Cipriani S. Bile–acid–activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid–X–receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2009 Nov;30(11):570–80. doi: 10.1016/j.tips.2009.08.001.
42. Cheng S., Ge J., Zhao C., et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liverdisease: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):15952. doi: 10.1038/s41598–017–16159-x.
43. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–78. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
44. Wu P., Zhao J., Guo Y., et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Aug 27;529(3):834–838. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128.
45. Dufour J.F., Oneta C. M., Gonvers J. J., et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537–43. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.025.
46. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1): 88. doi: 10.1186/s12944–019–1041–4.
47. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, SimentalMendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018 Sep;135:144–149. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
48. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52

    Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
49. Higinio Mappala, et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A 15-year systematic review. *Gut*. 2019;68 (Suppl 1): A1–A166.