

КОНТИНУУМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ОТ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ ДО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

О.М. Драпкина*, О.Н. Корнеева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр.3

Рассматривается проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), являющейся независимым фактором риска ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Продемонстрирована высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска в российской популяции больных НАЖБП. Детально рассматриваются общие патофизиологические механизмы НАЖБП с ССЗ (инсулинорезистентность и избыточное накопление липидов в печени). У пациентов с НАЖБП наряду с большей распространенностью традиционных факторов риска развития ССЗ (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и др.) встречаются «новые» факторы риска (увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, повышение уровня С-реактивного белка в крови и др.). Рассматриваются взаимосвязь НАЖБП с атеросклерозом, дислипидемиями, особенностями метаболизма желчных кислот при НАЖБП и возможности воздействия на эти компоненты.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):424-429

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>

Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk

O.M. Drapkina*, O.N. Korneeva

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The problem of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is an independent risk factor for a number of cardiovascular diseases (CVD), is considered. The high prevalence of cardiovascular risk factors is demonstrated in patients with NAFLD in Russian population. Common pathophysiological mechanisms of NAFLD and CVD (insulin resistance and excessive accumulation of lipids in the liver) are discussed. The "new" risk factors (thickening of the pericardial fat, endothelial dysfunction, thickening of the intima-media complex, increase in plasma level of C-reactive protein and others.) are found in patients with NAFLD, along with a greater prevalence of traditional factors of CVD risk (obesity, diabetes, metabolic syndrome and etc.). The relationship of NAFLD with atherosclerosis, dyslipidemia, features of bile acids metabolism in NAFLD and ability to influence these components are also considered.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, risk factors

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):424-429

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Определение и эпидемиология

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, характеризующееся наличием жировой инфильтрации печени, верифицированной по данным визуальных тестов или гистологии в отсутствии злоупотребления алкоголем (<40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и 20 граммов – для женщин), использования стеатогенных лекарственных препаратов или наследственных заболеваний [1]. НАЖБП включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Распространенность НАЖБП в общей европейской популяции в среднем составляет 20-33%, у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа – 42,6-69% [2, 3]. В Российской Федерации по данным исследования DIREG_L_01903 частота НАЖБП составила 27% в 2007 г. Распространенность НАЖБП в России растет, и в 2015 г. по результатам исследования DIREG-2 она

составила 37% [4]. Прогноз пациентов с НАЖБП неутешителен: при естественном течении НАЖБП среди пациентов с простым стеатозом у 12-40% возникает НАСГ через 8-13 лет. В свою очередь, у 15% больных НАСГ развиваются цирроз печени и печеночная недостаточность, у 7% больных циррозом печени в течение 10 лет – гепатоцеллюлярная карцинома [5].

Продемонстрирована высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска в российской популяции больных НАЖБП, среди которых оказались дислипидемия (75,9% пациентов), артериальная гипертензия (69,9%) и гиперхолестеринемия (68,8%) [6].

Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом (МС) и ожирением. Более того, НАЖБП позиционируется как одна из обязательных составляющих МС. По данным российского исследования при наличии МС встречаемость НАЖБП составляет 100% случаев, из них в 42% – в виде НАСГ [7]. Пациенты с НАЖБП обращаются первично к кардиологу и эндокринологу по поводу атеросклероза, СД и их осложнений. Объясняется это тем, что НАЖБП – независимый риск-фактор прогрессирования атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений и СД.

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Корнеева Ольга Николаевна – к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

Патогенез неалкогольной жировой болезни печени

Плейотропизм НАЖБП проявляется многообразием сопутствующих патологических состояний, которые объединены общими патофизиологическими механизмами: инсулинорезистентностью и избыточным накоплением липидов в печени.

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов (ТГ) и других производных холестерина (ХС) в гепатоцитах, что служит следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы: повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот; повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени; нарушение высвобождения ТГ из клеток печени в форме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Единного хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует – он является сложным многофакторным процессом. В качестве его главного звена рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена – лептина, адипонектина и др. Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, за счет попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток активирует через TLR4-рецепторы иннатный (неспецифический) иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса. В последние годы активно изучается проблема наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также к быстрым темпам прогрессирования фиброза печени: показано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторов PPAR, а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2) [8].

Периферическая инсулинорезистентность, т.е. снижение чувствительности периферических тканей (прежде всего, мышц и белой жировой ткани) к инсулину сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатoadреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот (СЖК), в то время как в печени снижается скорость их окисления. Повышенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление ведет к избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). В усло-

виях повышенного притока СЖК к печени возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), что сопровождается накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления снижается, что способствует дефициту АТФ в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к перекисному окислению липидов, накоплению высокотоксичного малонового диальдегида и развитию окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, перекисное окисление, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста бета и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. Представленные процессы лежат в основе развития НАСГ и прогрессирования фиброза печени. Риск повреждения печени возрастает у пациентов с синдромом перегрузки железом, при высокой активности лептина и снижении уровня адипонектина.

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания

Доказана взаимосвязь НАЖБП и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Своеобразный кардиологический плейотропизм НАЖБП продемонстрирован в научных работах, результаты которых говорят о том, что у пациентов с НАЖБП наряду с большей распространенностью традиционных факторов риска развития ССЗ (ожирение, СД, МС и др.) встречаются «новые» (или «замещающие») факторы риска, такие как увеличение толщины перикардиального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, С-реактивный белок (СРБ), факторы риска, объединенные Фремингемской шкалой [пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, курение]. По современным представлениям данные факторы риска ассоциированы с риском развития ССЗ не меньше, а в некоторых случаях даже больше, чем «традиционные».

НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска. По данным Nagaguchi M. (2007) риск ССЗ при НАЖБП выше в 4,12 раз в сравнении с лицами без НАЖБП [95% доверительный интервал (ДИ) 1,58-10,75; $p=0,004$], причем у женщин с НАЖБП риск сердечно-сосудистых осложнений выше чем у мужчин – в 7,32 раза против 3,56 раза ($p<0,027$) [9]. У лиц с НАЖБП основной причиной смерти в течение 21 года явились ССЗ [10]. При НАЖБП повышается уровень не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности. Исследования Ratziu (2010) показали, что факт нали-

чия НАСГ повышает общую смертность на 35-85% по сравнению с лицами идентичного возраста и пола из общей популяции [11].

Существует четкая взаимосвязь между АГ и стеатозом печени. По данным López-Suárez A. и соавт. (2011) при наличии НАЖБП в общей популяции чаще выявляется АГ – 49,5% против 38,5% без НАЖБП [относительный риск (ОР)=1,71; 95% ДИ 1,10-2,65; P=0,017]. Также НАЖБП независимо ассоциирована с повышением систолического АД (САД; ОР=2,13; 95% ДИ 1,08-4,20; P=0,029) [12]. Согласно собственным данным у пациентов с НАЖБП и МС определены следующие особенности клинического течения АГ при МС на основании суточного мониторирования АД: систолическая АГ в дневные часы, систолическая АГ в ночные часы, повышение индексов гипертонической нагрузки в дневные и ночные часы по САД и ДАД, дополнительное повышение пульсового АД, нарушение суточного профиля АД с недостаточным снижением САД в ночные часы не только у больных со стеатозом печени и АГ, но и у больных НАЖБП без АГ [13].

Эпикардиальный жир, который служит постоянным депо висцерального жира сердца, связан с инсулинорезистентностью, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и НАЖБП. Толщина эпикардиального жира тесно коррелирует с толщиной висцерального жира, атеросклерозом сонных и коронарных артерий, параметрами жесткости сосудов, и является независимым фактором риска ССЗ [14, 15]. Выявлена подобная взаимосвязь эпикардиального жира со стеатозом печени: толщина эпикардиального жира у пациентов с тяжелым стеатозом выше, чем у пациентов с умеренным стеатозом, и составляет $9,7 \pm 0,2$ мм против $8 \pm 0,7$ мм, соответственно ($p < 0,01$) [16]. Согласно собственным данным эпикардиальный жир может служить ранним маркером инсулинорезистентности. При его толщине от 2,7 до 4,5 мм у пациентов отмечается повышение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR [17].

НАЖБП приводит к более тяжелому течению хронической сердечной недостаточности (ХСН). В работе Зятенковой Е.В. (2016) было показано, что у пациентов с ХСН и МС наблюдается более высокая частота НАЖБП (77%) и выраженного фиброза печени (39%) по сравнению с больными ХСН без МС (3% и 11%, соответственно) [18].

При наличии НАЖБП обнаруживаются более значительные изменения миокарда и сосудистой стенки. Продемонстрировано, что у пациентов с ХСН и МС с НАЖБП по сравнению с пациентами ХСН без НАЖБП отмечается более тяжелое течение ХСН. Это проявляется более высоким функциональным классом ХСН по шкале клинического состояния, большей частотой отеков, худшими результатами теста шести-

минутной ходьбы. Выявлено более выраженное ремоделирование сердца у лиц с ХСН при наличии НАЖБП: достоверно большая толщина эпикардиального жира, большее увеличение размеров камер сердца и толщины их стенок, большая масса миокарда по сравнению с пациентами ХСН без НАЖБП и МС. Кроме того, в группе пациентов с ХСН и МС значение Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени) составило $73,3 \pm 20,1$, что соответствует высокой вероятности наличия стеатоза. В группе контроля значение FLI составило $27,5 \pm 18,8$, говорящее об отсутствии стеатоза у пациентов с ХСН без МС. Анализ показал наличие корреляций у больных с МС между значением Fatty Liver Index с толщиной эпикардиального жира ($r=0,52$; $p=0,0001$) и показателями ремоделирования миокарда (толщиной задней стенки левого желудочка ($r=0,34$; $p=0,004$), толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,28$; $p=0,017$), массой миокарда левого желудочка ($r=0,48$; $p=0,0001$) [19]. Напомним, что Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени) служит суррогатным маркером НАЖБП. FLI связан с инсулинорезистентностью, толщиной комплекса интима-медиа, с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС) [20]. Высокие значения FLI служат независимым предиктором развития СД [21]. Показано, что высокое значение FLI ассоциируется с высоким риском смертности как от сердечно-сосудистых причин, так и от патологии печени [22].

Изучаются новые маркеры, способствующие прогрессированию НАЖБП от простого стеатоза до фиброза и цирроза печени. Так, галектин-3 представляет собой химерный белок, имеющий с одной стороны домен, узнающий углеводы (CRD), с другой – дополнительный нелектинный домен, который может быть вовлечен в процесс олигомеризации. Лигандами для галектинов могут быть гликопротеины внеклеточного матрикса, многие рецепторы для факторов роста (эпидермальный фактор роста фибробластов, инсулиноподобный и тромбоцитарный факторы роста) и т.д. Было доказано, что у мышей, дефицитных по гену галектина-3 в биоптате печени наблюдается уменьшение признаков воспаления, повреждения гепатоцитов и фиброза, снижение синтеза и отложения жира в печени, уменьшение окислительного стресса и инсулинорезистентности. У пациентов с МС и НАЖБП отмечается повышенный уровень галектина-3. Обнаружены корреляции между концентрацией галектина-3, с одной стороны, и стеатозом печени и поджелудочной железой, шкалой риска фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score), ИБС, ХСН, фракцией фиброза сердца – с другой. Таким образом, галектин-3 может быть фактором прогрессирования фиброза не только в печени, но и в миокарде [23].

Атеросклероз – болезнь печени

Доказано, что для развития атеросклероза необходимы два основных условия: нарушения в обмене липидов и нарушения со стороны интимы сосудов. Первое условие при НАЖБП проявляется в виде повышения ХС ЛПНП, снижения ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии. Повреждение интимы артерий при болезнях печени опосредованы окисленными липидами ЛПНП, повышением концентрации СРБ, повышением липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, гипергликемией, инсулинорезистентностью, повышением уровня гомоцистеина, увеличением содержания фибриногена, дефицитом оксида азота (NO). Помимо этих факторов большое внимание уделяется повышенной жесткости артерий при НАЖБП. НАЖБП позиционируется как индикатор повышенной артериальной жесткости. Артериальная жесткость независимо от классических сердечно-сосудистых факторов риска ассоциирована с НАЖБП [24]. У больных с НАЖБП нарушаются эластические свойства и податливость аорты. Наличие и выраженность НАЖБП ассоциированы с увеличением артериальной жесткости даже у лиц без АГ и СД [25]. В исследовании «Cardio-GOOSE» оценивалась артериальная жесткость на основании измерения каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и наличию субклинического атеросклероза по толщине комплекса интима-медиа (КИМ). Не было выявлено разницы в толщине КИМ у лиц с НАЖБП и без НАЖБП ($0,77 \pm 0,15$ мм против $0,76 \pm 0,14$ мм). Однако у лиц НАЖБП с МС толщина КИМ выше, чем без МС ($0,85 \pm 0,16$ мм; $p < 0,005$). Отмечена более высокая жесткость сосудистой стенки при наличии НАЖБП, так, СРПВ выше в группе НАЖБП+МС ($8,29 \pm 2,2$ м/с; $p < 0,001$). Распространенность НАЖБП выше в группе с более выраженной сосудистой жесткостью, даже после поправки на наличие МС ($p < 0,05$) [26].

НАЖБП несет в себе повышенный риск атеросклероза, в том числе и субклинического, что проявляется в большей толщине КИМ и повышенном уровне СРБ. В работе Kim (2009) у пациентов с НАЖБП толщина КИМ на $0,034$ мм больше, чем у лиц без НАЖБП ($p = 0,016$) [27]. У пациентов с НАЖБП чаще встречается бессимптомное атеросклеротическое поражение сонных артерий. Атеросклеротические бляшки достоверно чаще выявляются у пациентов с НАЖБП: $57,8$ % против $37,5$ % пациентов без НАЖБП ($p = 0,02$), а риск развития каротидного атеросклероза у больных НАЖБП выше в $1,85$ раза ($p < 0,001$) [28].

Еще одним объяснением высокой склонности к ССЗ пациентов с ожирением и НАЖБП служит повышенный уровень СРБ. С-реактивный белок – белок острой фазы, продуцируемый именно печенью в ответ на повреждение и воспаление, независимый фактор

риска атеросклероза и ССЗ. Продуцируемые адипоцитами интерлейкин-6 и ФНО α инициируют сосудистое воспаление и запускают синтез СРБ клетками печени. СРБ, в свою очередь, участвует в развитии ИР и прогрессировании атеросклероза. Доказано, что у пациентов с НАСГ отмечается экспрессия мРНК высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ). Более выраженное повышение экспрессии внутрипеченочной мРНК вЧСРБ обнаружено у лиц с НАСГ в сравнении с НАЖБ. Степень фиброза печени коррелирует с уровнем СРБ. Так, при НАСГ вЧСРБ выше у больных с выраженным фиброзом в сравнении с пациентами с умеренным фиброзом после поправки на возраст, пол, СД, индекс массы тела, количество жира, индекс инсулинорезистентности НОМА, ЛПВП, ХС, ТГ, ЛПНП [29].

Дислипидемия при неалкогольной жировой болезни печени

Печень играет важную роль в регуляции липидного обмена: она осуществляет синтез необходимых для метаболизма липидов ферментов, липопротеинов, связывает «гепатотоксичные» свободные жирные кислоты печеночным СЖК-связывающим белком. Свободные жирные кислоты (или неэстерифицированные жирные кислоты) в печени подвергаются эстерификации с образованием триглицеридов, которые затем включаются в состав ЛПОНП или проникают в митохондрии, где они включаются в формирование энергетического потенциала клетки. При НАЖБП печень переполнена СЖК и начинает синтезировать большое количество ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина В (АпоВ), запуская развитие атерогенной дислипидемии.

В качестве главных звеньев в патогенезе НАЖБП рассматривают инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена (лептин, адипонектин и др.), оксидативный стресс и воспалительный процесс. «Перегрузка» СЖК в печени и «ожирение» печени является результатом:

1. повышения поступления СЖК в печень после приема пищи;
2. повышения поступления СЖК в печень из жировой ткани вследствие липолиза;
3. снижения скорости бета-окисления СЖК в гепатоцитах;
4. избыточного синтеза СЖК;
5. избыточного синтеза липидов *de novo* в печени;
6. нарушения секреции ЛПОНП из гепатоцитов при нарушении синтеза апопротеинов С, Е и В100.

Атерогенная дислипидемия при НАЖБП характеризуется повышением уровня ЛПОНП и триглицеридов, снижением ЛПВП, снижением АпоА1, повышением АпоВ100, повышением мелких плотных ЛПНП, высоким уровнем СЖК плазмы. Выявлено, что наименьший

размер частиц ЛПНП отмечается при наличии НАЖБП. Реализуется это следующим образом: при «нахождении» печени в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усиливается синтез ТГ и возрастает секреция ЛПОНП; происходят изменения активности ЛП-липазы, влекущие за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов хиломикрон; повышается активность печеночной липазы, ускоряется гидролиз обогащенных ТГ, ЛПВП и ЛПНП, образуются модифицированные – мелкие плотные окисленные – ЛПНП, и параллельно снижается уровень ХС ЛПВП. Повышенный синтез ХС при НАЖБП возникает в связи с возрастающей активностью ГМГКоА-редуктазы, а также и с уменьшением количества ЛПНП-рецепторов [30].

Метаболизм желчных кислот и стеатоз печени

В последнее время особое внимание в патогенезе дислипидемии при НАЖБП уделяется метаболизму желчных кислот. При НАЖБП накопление липидов в печени связано с уменьшением выведения ХС с желчью из-за дефектов печеночных ферментов, регулирующих метаболизм ХС и желчных кислот. Речь идет о холестерол 7 α -гидроксилазе (CYP7A1), влияющей на скорость синтеза желчных кислот, и о митохондриальной стерол-27-гидроксилазе (CYP27A1). Первый фермент приводит к образованию двух первичных желчных кислот – холевой кислоты (ХК) и хенодесоксихолевой кислоты (ХДХК). Митохондриальный энзим CYP27A1 катализирует окисление боковой цепи стерола, что ведет к отщеплению в пероксисомах 3-карбонильного остатка и образованию C24 желчных кислот. Альтернативный (кислотный) путь синтеза желчных кислот инициируется энзимом CYP27A, который непосредственно гидроксилирует ХС. Далее гидроксилированный ХС превращается в печени в желчные кислоты. Существуют два минорных пути гидроксилирования ХС – зависимый от 25-гидроксилазы в макрофагах и зависимый от 24-гидроксилазы в головном мозге. Конъюгированные с глицином желчные кислоты становятся доступными для секреции в желчь. Такой механизм способствует выведению ХС из печени в составе желчи. При дефектах ферментов CYP7A1 и CYP27A1 ХС не превращается в желчные кислоты, а накапливается в печени, что способствует стеатозу. Также рассматривается патология ядерного фарнезоидного X рецептора (FXR) при стеатозе печени. Как известно, активируемый желчными кислотами FXR занимает центральное место в регуляции синтеза, экскреции и транспорта ЖК. Гидрофобные желчные кислоты, например, хенодесоксихолевая кислота (ХДХК) выступают как эффективные лиганды FXR. Этим качеством не обладают гидрофильные желчные кислоты, такие как мурихолевые и урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Активируемый желчными

кислотами FXR индуцирует синтез SHP (short heterodimer partner; короткий гетеродимерный белок), что, в конечном счете, приводит к ингибированию транскрипции гена CYP7A1. Второй механизм торможения синтеза желчных кислот включает индукцию с помощью FXR гена FGF15/19 (fibroblast growth factor; фактор роста фибробластов) [31]. В итоге замедляется синтез желчных кислот из ХС. Данные механизмы могут служить обоснованием антихолестатического и гипохолестеринового эффектов препаратов, которые через FXR влияют на CYP7A1, вызывая выведение ХС из печени в составе желчных кислот. Применение препаратов УДХК (Урсосан) при НАЖБП может быть выгодно в связи с воздействием на множество патогенетических механизмов: УДХК увеличивает образование и выделение желчи в кишечник, снижает всасывание желчных кислот в кишечнике, уменьшая их концентрацию в гепатоцитах, а, следовательно, и уменьшая накопление липидов в печени. Увеличение концентрации желчных кислот в кишечнике усиливает их воздействие на эндогенные рецепторы FXR и TGR5 (мембранный G-белок ассоциированный рецептор желчных кислот), в результате чего усиливается их регуляторное влияние на процессы воспаления фиброгенеза, метаболизма углеводов, липидов, желчных кислот. В результате можно ожидать снижение инсулинорезистентности, нормализации обмена холестерина, снижение прогрессирования атеросклероза, предотвращение развития фиброза и цирроза печени. В клинической практике пациентам с дислипидемией и НАЖБП назначают комбинированную терапию с применением статинов и УДХК в связи с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Подобная терапия способна одновременно достигнуть целевых значений липидов крови и уменьшить выраженность стеатогепатита [32]. В 2013 г. было проведено исследование РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеванием печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан».

Целью данного проекта стала оценка возможности УДХК предупреждать нарушения функции печени у больных с ССЗ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, имеющих показания для назначения статинов. В данной работе было показано, что гиполипидемическая терапия статинами в комбинации с УДХК (Урсосаном) у пациентов с заболеваниями печени и ЖВП эффективна и безопасна, и приводит к большему снижению общего ХС и ХС ЛПНП [33].

Заключение

Таким образом, растущее число пациентов с ожирением и НАЖБП, широкий диапазон патофизиологических механизмов, связывающих стеатоз печени и

сердечно-сосудистый риск, обуславливает высокий интерес к данной проблеме. Новые данные о ядерных рецепторах, метаболизме желчных кислот позволяют раскрыть механизмы действия широко применяемых препаратов УДЖК и открыть для них новую терапевтическую нишу.

References / Литература

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
2. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
3. Korneeva ON, Drapkina OM, Bueverov SA, Ivashkin VT. Nonalcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii i Gepatologii* 2005; 4: 21-4. In Russian (Корнеева О.Н. Драпкина О.М. Бугверов А.О. Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клинические Перспективы Гастроэнтерологии и Гепатологии 2005; 4: 21-4).
4. Ivashkin VT, Drapkina OM, Maiev IV, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 trial. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2015; 6: 31-41. In Russian (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: 31-41).
5. De Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl. 1): 104-12.
6. Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (the results of an open, multicentre prospective study observation DIREG 01903 trial). *The Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2014; 24 (4): 32-8. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG 01903). Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2014; 24(4): 32-8.
7. Korneeva ON, Drapkina OM. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome syndrome. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2007; 17: 63-5. In Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2007; 17: 63-5).
8. Ivashkin VT, ed. *Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. Moscow: ROPIP; 2015. In Russian (Ивашкин В.Т., ред. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. М.: РОПИП; 2015).
9. Drapkina OM, Korneeva ON. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in women. How big is the influence of gender? *Serdtshe* 2011; 10 (4): 224-8. In Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Насколько велико влияние пола? Сердце 2011; 10(4): 224-8).
10. Dam-Larsen S., Becker U., Franzmann M. B., et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2009; 44(10): 1236-43.
11. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53:372-384
12. López-Suárez A, Guerrero JM, Elvira-González J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(11):1011-7.
13. Drapkina OM. Features of the course and treatment of hypertension in elderly patients with metabolic syndrome. *Farmateka* 2010; 8: 39-44. In Russian (Драпкина О.М. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов с метаболическим синдромом. Фарматека 2010; 8: 39-44).
14. Bachar GN et al. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol*. 15;110:534-8. 2012.
15. Natale F, Tedesco MA. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:549-55.
16. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity* 2014;22(2):332-6.
17. Drapkina OM., Korneeva ON, Ivashkin VT. A method of diagnosing insulin resistance: Patent 2553943 Russian Federation; published on 06.20.2015. *Bulletin* 2015; 17. In Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Способ диагностики инсулинорезистентности: патент 2553943 Российской Федерации; опубликовано 20.06.2015. Бюллетень 2015;17).

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией PRO.MED.CS Praha a.s., что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help in the publication of the article was provided by PRO.MED.CS Praha a.s., that it did not affect own opinion of the authors.

18. Zyatunkova E.V., Drapkina O. M., Ivashkin V. Characteristics of vessels wall, myocardium and epicardial fat in patients with heart failure with preserved ejection fraction with and without metabolic syndrome. *Endosc Ultrasound* 2014;3(Suppl 1):S1-2.
19. Drapkina OM, Zyatunkova EV. Evaluation remodeling of the cardiovascular system and epicardial fat thickness in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Ter Arkhiv* 2016; 88 (2): 64-70. In Russian (Драпкина О.М., Зятункова Е.В. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Терапевтический Архив 2016; 88(2): 64-70).
20. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009; 49: 1537-44.
21. Balkau B, Lange C, Vol S, et al. Nineyear incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 56.
22. Calori G, Lattuada G, Ragoona F, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011; 54: 145-52.
23. Drapkina OM, Deeva TA Ivashkin VT. Assessment of degree of endothelial function and apoptosis in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Ter Arkhiv* 2015; 87 (5): 76-83. In Russian (Драпкина О.М., Деева Т.А., Ивашкин В.Т. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический Архив 2015; 87(5): 76-83).
24. Lee YJ, Shim JY, Moon BS, et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:196-203.
25. Kim BJ, Kim NH, Kim BS, Kang JH. The association between nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and arterial stiffness in nondiabetic, nonhypertensive individuals. *Cardiology* 2012;123:54-61.
26. Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. *J Hypertens* 2010;28(8):1699-707.
27. Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009;204(2):521-525.
28. Ramilli S., Pretolani S., Muscari A., et al. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(38): 4770-4.
29. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007;42:573-82.
30. Drapkina OM, Bueverova EL, Ivashkin VT. Atherogenic dyslipidemia and liver. Atherosclerosis i Dislipidemii 2010; 1: 25-31. In Russian (Драпкина О. М. Бугверова Е. Л. Ивашкин В. Т. Атерогенная дислипидемия и печень. Атеросклероз и Дислипидемия 2010; 1: 25-31).
31. Ivashkin VT. Nuclear receptors and liver disease. Part 2-1. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2010; 4: 7-15. In Russian (Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени. Часть 2-я. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2010; 4: 7-15).
32. Korneeva ON, Drapkina OM. How to avoid the appointment of statin hepatotoxicity in patients with obesity and related liver disease? Focus on a combination of ursodeoxycholic acid and atorvastatin. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11 (6): 81-4. In Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 11(6): 81-4).
33. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Drozdova L.Y., et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014;10(2):147-52. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Дроздова Л.Ю., и др., рабочая группа исследования РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС)». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10 (2): 147-52).

Поступила: 11.08.2016
Принята в печать: 15.08.2016