

# К вопросу о ведении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и артериальной гипертензией

По материалам IV съезда гастроэнтерологов Украины, 22-24 сентября, г. Днепропетровск

**22-24** сентября в г. Днепропетровске состоялось важное для отечественной медицины событие – IV съезд гастроэнтерологов Украины. В мероприятии приняли участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты в этой области. Среди основных обсуждаемых вопросов – современные подходы к лечению, диагностике и реабилитации пациентов с различной патологией гепатобилиарной системы, включающей заболевания печени (в том числе инфекционного и токсического характера), желчного пузыря и поджелудочной железы. В рамках мероприятия были также рассмотрены некоторые аспекты применения антибиотиков, ферментных препаратов и гепатопротекторов при различных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта.



О.М. Драпкина

Одним из наиболее интересных был доклад заведующей отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова (г. Москва), доктора медицинских наук, профессора Оксаны Михайловны Драпкиной, которая представила свое видение проблемы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и артериальной гипертензией (АГ).

– Тайны строения и функционирования человеческого организма привлекали внимание ученых с античных времен. Сегодня роль печени в организме всесторонне изучена. Печень является самым крупным железистым органом, который выполняет множество важных функций: обезвреживание токсических агентов; участие в обмене углеводов, липидов, белков, витаминов; секреция желчи; образование фибриногена, протромбина, гепарина и др.

В научной медицинской литературе заболевания печени уделяется огромное внимание, что обусловлено их широкой распространенностью. НАЖБП встречается более чем у 30% трудоспособного населения, преимущественно среди пациентов с избыточной массой тела. В индустриально развитых странах около 30% населения страдает метаболическим синдромом (МС), который ассоциируется с нарушением липидного обмена, НАЖБП и сердечно-сосудистой патологией.

МС можно рассматривать как комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного, жирового обмена, механизмов регуляции артериального давления (АД) и функции эндотелия. Необходимо отметить, что с МС ассоциируются многие патологические состояния: эндотелиальная дисфункция, нарушения вегетативной регуляции функций сердца, гипертрофия левого желудочка, гипопрофинолиз, микроальбуминурия, сахарный диабет (СД) 2 типа, стеатоз печени, синдром поликистоза яичников и др.

МС диагностируется у пациентов с висцеральным ожирением при наличии таких клинических критериев (рекомендации Национального института здоровья США, 2001): окружность талии (ОТ) у мужчин >102 см, у женщин >88 см; АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст.; уровень глюкозы натощак  $\geq 110$  мг/дл (6,1 ммоль/л); содержание триглицеридов >150 мг/дл (1,69 ммоль/л); уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <40 мг/дл (1,04 ммоль/л) у мужчин и <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин.

Для установления диагноза «метаболический синдром» необходимо наличие у пациента трех и более из вышеперечисленных факторов. Кроме этого, для оценки избыточной массы тела предлагается использовать показатель ОТ, а не индекс массы тела (ИМТ). Это обусловлено тем, что клиническим признаком МС является именно центральное ожирение, а показатель ОТ тесно коррелирует с ИМТ и отражает тип распределения жира в организме. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что риск сердечно-сосудистой патологии зависит от ИМТ и типа отложения жировой ткани в организме – он выше при центральном типе ожирения.

**!** МС представляет собой понятие, которое объединяет ряд факторов сердечно-сосудистого риска: АГ, висцеральное ожирение, дислипидемию и инсулинорезистентность (ИР).

НАЖБП является одним из наиболее распространенных заболеваний, которые ассоциируются с МС, и характеризуется повышением уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови и/или гепатомегалией. Гистологически НАЖБП проявляется признаками, подобными тем, которые наблюдаются при алкогольном стеатозе, но только у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах. Это заболевание протекает в виде стеатоза печени (СП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), причем часто может отмечаться бессимптомное

течение. Установлено, что со временем НАСГ может прогрессировать в цирроз печени с последующим развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Для объективной оценки распространенности НАЖБП среди пациентов, которые обращаются в поликлинику, с марта по ноябрь 2007 г. было проведено Всероссийское проспективное многоцентровое (на базе 208 клинических центров) исследование DIREG\_L\_01903. Тщательному клинико-диагностическому обследованию было подвергнуто 30 754 пациента, при этом НАЖБП диагностирована у 71,6%. Среди других заболеваний печени определены алкогольная болезнь печени – 11%, вирусные гепатиты – 13,9%, гепатоцеллюлярная карцинома – 0,6% и др. В итоге установлено, что в российской популяции распространенность СП, НАСГ и цирроза печени составляет 80,3; 16,8 и 2,8% соответственно.

В других проведенных исследованиях (О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин, 2007), которые были посвящены выделению клинических вариантов МС, установлено, что НАЖБП является обязательной составляющей МС, поскольку СП определялся у 100% пациентов с МС. Это позволяет рассматривать его в качестве компонента и дополнительного диагностического критерия МС.

**!** Развитие НАЖБП при МС обусловлено едиными механизмами патогенеза, ведущая роль в которых отводится нарушению липидного обмена, висцеральному ожирению и ИР.

Висцеральная жировая ткань является активной эндокринной субстанцией и продуцирует различные пептидные и непептидные вещества: липопротеинлипазу, ингибитор активатора плазминогена I типа, фактор некроза опухоли – и интерлейкин-6. Последние оказывают ингибирующее действие на инсулиновые рецепторы и блокируют активность инсулина на уровне тканей, следствием чего является ИР. С другой стороны, большое скопление абдоминальных адипоцитов приводит к выбросу в портальную вену свободных жирных кислот (СЖК). Высокие концентрации СЖК в крови способствуют повышению уровня общего холестерина, триглицеридов, снижению содержания ЛПВП и развитию ИР с компенсаторной гиперинсулинемией. ИР и компенсаторная гиперинсулинемия отрицательно влияют на обмен липидов, способствуют увеличению уровня липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижению уровня ЛПВП. Повышение концентрации ЛПОНП создает условия для усиления синтеза наиболее атерогенных липопротеидов промежуточной и низкой плотности. В свою очередь, нарушение утилизации глюкозы тканями при ИР приводит к повышению ее концентрации в крови и способствует развитию инсулинонезависимого СД, который относится к факторам риска сердечно-сосудистой патологии.

В настоящее время активно дискутируется вопрос о связи ожирения и ИР с системным воспалением. В ряде исследований установлено, что С-реактивный белок синтезируется адипоцитами и является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким и низким риском.

Говоря о НАЖБП и риске развития сердечно-сосудистых нарушений, следует также акцентировать внимание на высокой распространенности традиционных факторов риска (ожирения, СД 2 типа, МС и др.) и суррогатных маркеров (увеличения толщины перикардального жира, эндотелиальной дисфункции, утолщения комплекса интима-медиа, повышения уровня С-реактивного белка в крови и др.).

Таким образом, становится очевидной этиопатогенетическая связь между избыточной массой тела, НАЖБП, ИР и сердечно-сосудистой патологией. Это подтверждается результатами многочисленных исследований (L.A. Adams et al., 2005; W. Dunn et al., 2008; M. Ekstedt et al., 2006 и др.), которые свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые осложнения являются

главной причиной смерти пациентов с НАЖБП. Так, согласно данным S. Stranges и соавт. (2005), при НАЖБП увеличивается риск развития АГ, что коррелирует с повышением уровня  $\gamma$ -глутамилтрансферазы в крови.

В настоящее время основным объективным методом оценки уровня АД является его суточное мониторирование. К особенностям клинического течения АГ при МС следует отнести систоло-диастолическую АГ в дневные часы и систолическую АГ в ночное время, повышение индексов нагрузки давлением для систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы, дополнительное повышение пульсового АД, а также нарушение суточного профиля АД с недостаточным снижением систолического АД в ночные часы у больных МС с АГ и без последней.

Лечение АГ у пациентов с НАЖБП представляет трудную задачу. Ведущая роль в терапии таких больных отводится снижению избыточной массы тела и лечению ожирения. В тех случаях, когда с помощью только модификации образа жизни этого достичь не удастся, прибегают к медикаментозной терапии с учетом патогенетических механизмов развития гипертензии и имеющихся метаболических расстройств.

**!** Лечение АГ при НАЖБП должно быть комбинированным, метаболически нейтральным, обеспечивать блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и иметь стойкий гипотензивный эффект.

Безусловно, лечение АГ у пациентов с НАЖБП необходимо рассматривать неотрывно от комплекса базисной терапии. Поэтому с учетом патогенетических механизмов терапия НАЖБП предусматривает воздействие на такие составляющие:

- инсулинорезистентность – тиазолидиндионы, метформин, антагонисты каннабиноидных рецепторов;
- стеатоз – статины, фибраты;
- оксидативный стресс – эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале® Н/Эссенциале® форте Н), витамины С и Е, пентоксифиллин, урсодезоксихолевую кислоту;
- воспаление – блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- фиброз – БРА, антагонисты каннабиноидных рецепторов.

Поскольку при терапии НАСГ следует отдавать предпочтение лекарственным средствам, которые улучшают функцию печени и воздействуют на патогенетические механизмы формирования НАСГ при МС, перспективным считается назначение препаратов, которые содержат эссенциальные фосфолипиды, а также пероральных ингибиторов каспаз (GS 9450), ингибиторов фосфоэстеразы (ASP 9831), антагонистов каннабиноидных рецепторов I типа (CP-945598), рекомбинантных лептинов и препарата TRO 19622, который опосредованно влияет на апоптоз.

Нормализующее влияние эссенциальных фосфолипидов на состав клеточных мембран проявляется снижением их вязкости; улучшением функции рецепторов, в том числе инсулиновых; увеличением активности липопротеинлипазы, которая повышает внутрисосудистое расщепление хиломикронов и ЛПОНП; увеличением активности лецитинхолестеринацилтрансферазы, которая участвует в этерификации холестерина в составе ЛПВП. Эти лечебные эффекты обосновывают применение препарата Эссенциале® форте Н / Эссенциале® Н при МС, особенно при его сочетании с НАЖБП.

Таким образом, лечение пациентов с НАЖБП и АГ должно быть комплексным с учетом патогенеза заболеваний и индивидуальных особенностей пациента. Адекватная терапия таких больных способствует улучшению показателей углеводного, липидного обмена, повышает чувствительность тканей к инсулину и улучшает качество жизни.

Подготовила Наталья Пятница-Горпинченко

