

М.Х. Ахмед, Великобритания; С. Баракат, А.О. Алмобарак, Судан

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: пришло ли время гепатологу быть кардиологом?

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала важной проблемой общественного здравоохранения всех стран и относится к числу заболеваний, связанных с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как у взрослых, так и у детей. НАЖБП объединяет широкий спектр повреждений печени – от простого стеатоза до стеатогепатита, фиброза и цирроза печени. НАЖБП ассоциирована с инсулинорезистентностью (ИР) и характеризуется накоплением жира в печени >5% от массы печени при условии ежедневного потребления алкоголя <10 г. Формирование НАЖБП связывают с сахарным диабетом (СД) 2 типа, ожирением и гиперлипидемией. Распространенность НАЖБП составляет 34% в популяции, в то время как у пациентов с ожирением она варьирует между 30 и 100%, а при наличии СД 2 типа – колеблется в пределах 10 и 75%.

В итальянском исследовании Dionysos распространенность НАЖБП в популяции составила 25% и была обусловлена составляющими метаболического синдрома (МС).

С одной стороны, «эпидемии» сахарного диабета и ожирения заметно увеличивают частоту встречаемости НАЖБП, с другой – у лиц без диабета с нормальной массой тела ИР, гипертриглицеридемия и гиперурикемия независимо связаны с НАЖБП. При этом важно отметить, что увеличение индекса массы тела обусловлено высокой распространенностью НАЖБП.

Серьезной проблемой остается недиагностированная НАЖБП, которая может бессимптомно прогрессировать и привести к циррозу печени, портальной гипертензии (ПГ) и летальному исходу, ассоциированному с заболеванием печени в молодом возрасте.

Важно понимать, что НАЖБП является печеночным компонентом МС и одновременно независимым фактором риска ССЗ. НАЖБП связана с повышенным риском общей смертности и прогнозирует будущие сердечно-сосудистые события (ССС) независимо от классических факторов риска, таких как возраст, пол, уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), курение и компоненты МС. Одной из существующих проблем для массового скрининга НАЖБП является отсутствие чувствительных и специфических биохимических маркеров. Одновременное определение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и эхоплотности печени может способствовать повышению качества диагностики заболевания.

НАЖБП сказывается на росте заболеваемости и смертности. Так, Adams и соавт. изучили влияние НАЖБП на смертность среди 337 больных СД 2 типа в течение девяти лет. При многофакторном анализе показатели общей смертности были связаны с диагнозом НАЖБП, наличием ишемической болезни сердца (ИБС) и длительностью диабета. Интересно, что «жирная» печень и курение имели синергичный эффект при МС, в частности низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и высокий –

триглицеридов в плазме. Поэтому лица с признаками МС, ожирением, курящие с «жирной» печенью требуют активной терапии для уменьшения риска ССЗ.

НАЖБП, МС и диабет

Для выявления лиц с МС предлагается использовать как минимум три из пяти критериев, которые включают увеличение окружности талии, повышение уровня триглицеридов, снижение ХС ЛПВП, повышение артериального давления (АД) и постпрандиальную гипергликемию. В этом определении окружность талии является лишь одним из пяти критериев, которые врачи могут использовать для диагностики МС. Показано, что ИР, которая лежит в основе патофизиологии МС, ассоциирована у 95% лиц с развитием НАЖБП. При этом ИР и МС, и НАЖБП сопряжены с высокой заболеваемостью ССЗ, большинство компонентов МС присутствуют у пациентов с НАЖБП.

ИР не всегда зависит от индекса массы тела, а связана с центральным ожирением, наблюдаемым при НАЖБП. При ожирении приходится сталкиваться с широким спектром заболеваний печени, ассоциированных с НАЖБП, от стеатоза до цирроза печени. Последние исследования, проведенные в 19 европейских центрах, показали зависимость снижения чувствительности к инсулину и увеличения случаев ССС при НАЖБП. Поэтому скрининг СД является важной частью оценки риска ССЗ у больных с НАЖБП.

НАЖБП и ее связь с ССЗ

Ряд исследований показали ассоциацию НАЖБП с ССЗ. У лиц с СД и без него НАЖБП и повышенный риск ССЗ взаимосвязаны. Наблюдение за пациентами с верифицированной НАЖБП на основании биопсии печени в течение 21 года показало, что основной причиной смерти у этих больных были ССЗ и злокачественные заболевания. Интересно отметить, что тяжесть гистологических изменений при НАЖБП в значительной степени была обусловлена повышенным риском ССЗ и атерогенным липидным профилем.

В противовес этому Domanski и соавт. (2012) осуществили ретроспективное исследование 219 пациентов с НАЖБП, которым была проведена биопсия, показавшая наличие неалкогольного стеатогепатита (I стадии). Распространенность ССЗ составила 6,63% независимо от возраста, пола, индекса массы тела и наличия СД. Тем не менее в настоящее время показано, что простой стеатоз печени связан с выраженным атеросклерозом сонных артерий. В нескольких перекрестных исследованиях сообщалось о взаимозависимости повышения активности ферментов печени (например, АЛТ и гамма-глутамилтрансферазы – ГГТП) и развития МС, СД 2 типа и НАЖБП.

Повышение активности ферментов печени в сыворотке независимо предсказывало будущее развитие МС, СД 2 типа, а также ССС и/или смертность, связанную с ССЗ. Возможно, такие результаты относительно НАЖБП и ИР могут рассматриваться в качестве дополнительных механизмов, которые способствуют увеличению сердечно-сосудистого риска (например, воспаления и окислительного стресса). Ассоциация ГГТП с атеросклеротической бляшкой имеет особое значение у пациентов с НАЖБП.

В исследовании Kozakova и соавт. (2012) было показано, что сывороточный уровень ГГТП может представлять собой связь между «жирной» печенью и развитием раннего атеросклероза. При этом недавние эпидемиологические исследования показали, что повышение АЛТ также ассоциировано с увеличением риска ССЗ. По результатам Hoorn Study, существует значимая связь между АЛТ и ИБС, принимая во внимание, что НАЖБП с ИБС взаимообусловлены независимо от других компонентов МС. Интересно, что уровень АЛТ положительно коррелировал с повышенным риском атеросклероза сонных артерий при НАЖБП.

Доказательством связи между СД 2 типа, НАЖБП и ССЗ являются результаты Tagher и соавт. Пациенты СД 2 типа и НАЖБП были старше ($p < 0,001$), распространенность коронарных (26,6 против

18,3%), цереброваскулярных (20,0 против 13,3%) и периферических расстройств на фоне атеросклероза (15,4 против 10,0%) регистрировалась чаще, чем без НАЖБП. Это позволило сделать вывод о том, что развитие ССЗ у испытуемых с НАЖБП не зависит от классических факторов риска, гликемического статуса и компонентов МС.

Особое беспокойство вызывает развитие НАЖБП в детском возрасте, так как получены доказательства тесной связи заболевания с ранним началом атеросклероза. Изучение 150 детей с избыточным весом и гистологически подтвержденной НАЖБП показало, что пациенты с НАЖБП имели значительно более высокий уровень глюкозы, инсулина, ХС ЛПНП, триглицеридов, систолического и диастолического АД и более низкие показатели ХС ЛПВП в сравнении с группой контроля. Это подтверждает в значительной степени связь НАЖБП у детей с избыточной массой тела и ожирением с множественными факторами сердечно-сосудистого риска. В случае выявления у ребенка НАЖБП требуется квалифицированная консультация относительно питания и физической активности для предотвращения развития ССЗ и СД 2 типа.

Возможные механизмы связи НАЖБП и ССЗ

Ассоциация НАЖБП с МС и СД 2 типа может частично объяснить повышенный риск ССЗ у пациентов с НАЖБП. Кроме того, некоторые исследования показали, что НАЖБП сама по себе может способствовать увеличению риска ССЗ. Однако точные механизмы этих сложных взаимосвязей остаются не до конца понятными. Вероятно, несколько тесно взаимосвязанных факторов способствуют повышению риска развития СД 2 типа и МС у лиц с НАЖБП. Предполагается участие нескольких механизмов, объясняющих ассоциацию ССЗ и НАЖБП (рис. 1, 2).

1. НАЖБП может ускорять развитие ИР. Описана связь НАЖБП с периферической и печеночной ИР. При этом важно отметить, что в патогенезе НАЖБП ИР ассоциирована с дислипидемией, каротидным атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией.

2. НАЖБП может ускорять развитие дислипидемии и атеросклероза.

НАЖБП связана с атерогенной дислипидемией (повышением уровня ХС ЛПНП, триглицеридов, аполипопротеина В и снижением ХС ЛПВП), что увеличивает риск ССЗ.

3. НАЖБП может ускорять прогрессирование каротидного атеросклероза.

Недавние исследования показывают связь между НАЖБП и увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ). Frascanzani и соавт. (2008) пришли к выводу, что независимым прогностическим фактором риска повышения КИМ было наличие стеатоза печени, возраст и увеличение систолического АД. Более того, тяжесть гистологических изменений в печени при НАЖБП существенно зависит от раннего атеросклероза сонных артерий, независимо от возраста, пола, индекса массы тела, курения, ХС ЛПНП, ИР и МС. Большое популяционное исследование показало, что НАЖБП сказывается на увеличении КИМ сонных артерий. При этом Petit не разделяет точку зрения о том, что у испытуемых с СД 2 типа и НАЖБП повышен риск ССЗ. В противоположность этому исследованию Kim свидетельствуют о том, что НАЖБП у людей

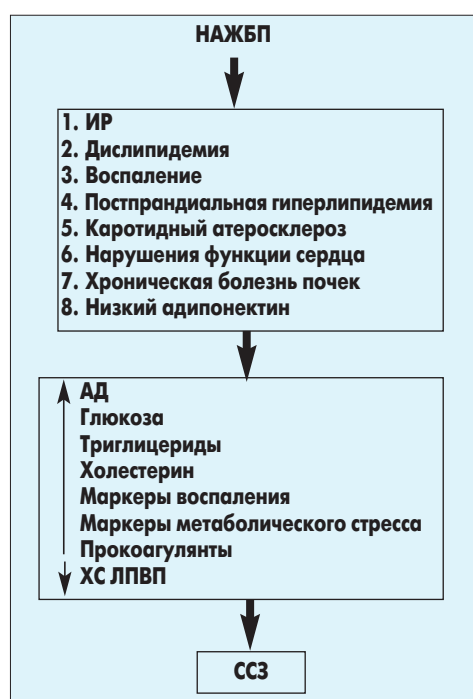


Рис. 1. Потенциальные механизмы ассоциации НАЖБП и ССЗ



Рис. 2. Метаболический цикл, охватывающий традиционные и новые факторы риска ССЗ, связанные с НАЖБП

Продолжение на стр. 52.

Неалкогольна жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: пришло ли время гепатологу быть кардиологом?

Продолжение. Начало на стр. 51.

с множественными проявлениями МС независимо связана с атеросклерозом сонных артерий.

4. НАЖБП может ускорять прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция является важным элементом в процессе атеросклероза. НАЖБП у пациентов с СД 2 типа и без него связана с выраженными нарушениями функции эндотелия.

5. Воспаление и окислительный стресс.

Воспаление играет решающую роль в патогенезе НАЖБП. Жир в настоящее время считается метаболически активным эндокринным органом, продуцирующим провоспалительные цитокины, включая TNF, IL-6 и IL-8. Также получены доказательства, подтверждающие активацию и других воспалительных путей, окислительного стресса и продукцию TNF de novo. Воспаление связано с ИР, приводит к увеличению липолиза в жировой ткани, увеличению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов, синтезируемых печенью. Митохондриальное окисление жиров и экспорт частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) не в состоянии противостоять синтезу триглицеридов, что приводит к отложению жира в гепатоцитах. Последствиями накопления жира в гепатоцитах является существенное нарушение сигнальных путей для инсулина в печени. Воспаление представляет собой связь между ожирением и ИР и имеет большое значение в патогенезе печеночной и системной ИР и ССЗ.

6. Адипонектин.

Адипонектин является одним из важных адипоцитоклинов в патогенезе НАЖБП. Показано, что адипонектин способствует снижению синтеза жирных кислот de novo и повышению окисления жира. Снижение уровня адипонектина связано с ИР и гиперлипидемией. Низкий уровень адипонектина, наблюдаемый при НАЖБП независимо от компонентов МС, ассоциирован с ССЗ.

7. Постпрандиальная гиперлипидемия (ПГ).

ПГ является фактором риска как для НАЖБП, так и ССЗ. Matikainen соавт. предположили, что содержание жира в печени тесно коррелирует с ПГ и сильнее, чем показатели метаболизма глюкозы или состава тела. Очевидно, что высокое содержание жира в печени, связанное с постпрандиальной липемией, представляет потенциальный фактор риска ССЗ. Два проспективных когортных исследования с большим числом испытуемых явно продемонстрировали, что гипертриглицеридемия натощак связана с повышенным риском инфаркта миокарда, ИБС и смерти у мужчин и женщин. У женщин повышенные уровни триглицеридов натощак обуславливают более высокий риск ССЗ независимо от традиционных кардиоваскулярных факторов риска. Постпрандиальная липемия иногда выступает как отдельный фактор риска ССЗ. Именно это обстоятельство может частично объяснить, почему у пациентов с НАЖБП — худых, с избыточным весом и ожирением — возникают ССЗ, несмотря на нормальный постлипидный профиль или гиполлипидемическую терапию.

8. НАЖБП связана с нарушениями функций сердца.

Ряд исследований показали взаимосвязь НАЖБП с коронарным атеросклерозом и дисфункцией левого желудочка. Страдающие НАЖБП находятся в группе повышенного риска коронарного атеросклероза, что зависит от классических факторов риска, в том числе висцерального ожирения. НАЖБП сама по себе может быть независимым фактором риска ИБС. У пациентов с НАЖБП в отсутствие

ожирения, артериальной гипертензии и СД 2 типа изменяется геометрия левого желудочка (ЛЖ), особенно диастолическая дисфункция ЛЖ. У испытуемых с СД 2 типа и НАЖБП рано формируется диастолическая дисфункция ЛЖ.

9. НАЖБП и обструктивное апноэ (ОА).

ОА характеризуется громким и частым храпом, периодами апноэ во время сна и чрезмерной сонливостью днем. Интересно, что ОА также рассматривается как один из факторов, которые могут ускорить развитие НАЖБП. Значительное количество исследований показали увеличение частоты ССЗ при ОА. В эксперименте ОА приводило к увеличению ИР и изменению метаболизма липидов при НАЖБП. Связь ОА и ССЗ продемонстрирована в эпидемиологических, клинико-физиологических исследованиях. Эпидемиологические исследования показали значительную независимую связь между ОА и артериальной гипертензией, ИБС, аритмиями, сердечной недостаточностью и инсультом. Сложные взаимодействия между ожирением, НАЖБП, МС и ССЗ ускоряют развитие атеросклероза.

10. НАЖБП и хроническая болезнь почек (ХБП) связаны с ССЗ.

НАЖБП сопряжена с негативным влиянием на другие органы, которые оказывают прямое или косвенное влияние на ССЗ или могут ускорять развитие ССЗ, по крайней мере, у лиц, страдающих СД 2 типа. Например, пациенты с СД 2 типа и НАЖБП имеют более высокие показатели распространенности непролиферативной (39 против 34%), пролиферативной ретинопатии (11 против 5%) и ХБП (15 против 9%), чем лица с СД, но без НАЖБП. Также НАЖБП тесно связана с повышением заболеваемости ХБП, независимо от пола, возраста, индекса массы тела, окружности талии, курения, стажа СД, уровней гликозилированного гемоглобина, липидов, скорости клубочковой фильтрации. Поэтому можно предположить, что НАЖБП независимо модулирует риск ССЗ через ХБП.

Целесообразность назначения статинов: их безопасность и эффективность в терапии НАЖБП

В практических рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Американского колледжа гастроэнтерологии и Американской гастроэнтерологической ассоциации указано, что статины могут быть использованы для лечения дислипидемии у страдающих НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Эти рекомендации основываются на отсутствии доказательств того, что пациенты с НАЖБП и НАСГ подвержены повышенному риску серьезных медикаментозно-индуцированных изменений в печени от применения статинов. Кроме того, группа экспертов по вопросам заболеваний печени отмечает, что статины могут быть безопасно использованы при НАЖБП и НАСГ без необходимости рутинного мониторинга ферментов печени. Тем не менее рекомендуется перед началом терапии статинами оценить уровень печеночных ферментов. Терапия статинами показала улучшение гистологической картины и НАЖБП, и НАСГ. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что статины являются безопасными и эффективными в лечении НАЖБП.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении.

Ahmed M.H., Barakat S., Almobarak A.O. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: Has the Time Come for Cardiologists to Be Hepatologists? Journal of Obesity. 2012, Article ID 483135.

Мнение специалиста

Е.В. Колесникова, к.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Несомненно, в клинической практике врач, находящийся перед выбором назначения статинов у пациентов с НАЖБП, сталкивается с дилеммой: «Рисковать или отказаться от применения статинов?». И это несмотря на то, что повышение активности печеночных ферментов наблюдается лишь у 1% больных, которые их получают, и не более 3% случаев при их сочетании с другими гиполлипидемическими препаратами (фибраты и т.д.). В каждой конкретной клинической ситуации нужно руководствоваться дифференцированным подходом к выбору терапии, понимая, что отказ от назначения статинов пациентам с НАЖБП и дислипидемией влечет за собой увеличение риска развития ССС у этой категории больных, что является неверным и упрощенным решением.

А как же поступить, если у пациента с НАЖБП исходно наблюдается повышение уровней печеночных трансаминаз >1,5 раза от верхней границы нормы, или подобная ситуация возникает в ходе статинотерапии?

С целью оптимизации терапии НАЖБП, а также оценивая соотношение «польза/риск» в каждом конкретном клиническом случае, целесообразным является комбинация статинов с гепатопротекторным препаратом. Патогенетически оправданным является назначение эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), не только ввиду отсутствия у них побочного действия, но и для повышения эффективности статинотерапии или нивелирования побочных эффектов последней, когда к ее проведению существуют ограничения.

ЭФЛ представляют собой фосфатидилхолины, содержащие незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты — линолеовую, линоленовую, олеиновую. Фосфатидилхолин с наличием большого количества полиненасыщенных жирных кислот также обозначают как полиенилфосфатидилхолин. Для создания лекарственных препаратов в промышленных целях полиенилфосфатидилхолин экстрагируют из соевых бобов. Фосфатидилхолин из соевых бобов в форме раствора для инъекций (50 мг фосфатидилхолина в 1 мл) представлен в зарегистрированном в Украине препарате Л'есфаль («Фармак»). Именно это вещество обладает наиболее высокой биодоступностью и выступает как активный ингредиент.

Фосфолипиды, которые содержатся в препарате, по своей химической структуре подобны эндогенным фосфолипидам, но намного превосходят их по содержанию полиненасыщенных (эссенциальных) жирных кислот.

Фосфолипиды входят в состав липопротеинов плазмы крови. С одной стороны, результаты клинических и экспериментальных работ показывают, что снижение содержания фосфатидилхолина в гепатоцитах играет большую роль в патогенезе НАЖБП, с другой — фосфатидилхолин наряду с апопротеинами необходим для осуществления адекватного экспорта триглицеридов в составе ЛПОНП из гепатоцитов. Фосфатидилхолин вырабатывается в клетках из фосфатидилэтаноламина при достаточном содержании холина. Для эндогенного синтеза холина требуются источник метильных групп метионин и S-аденозилметионин. Метионин участвует в выработке S-аденозилметионина, который и является непосредственным донором метильных групп в процессе синтеза фосфатидилхолина. При НАЖБП скорость метилирования гомоцистеина



Е.В. Колесникова

и трансметилирования метионина существенно снижена, что, вероятно, сказывается на количестве вырабатываемых фосфолипидов.

Кроме того, известно, что лецитин способствует понижению уровня ХС в плазме и является ключевым компонентом различных липопротеинов, участвующих в транспорте жиров и ХС. Получены данные, что соевый лецитин способствует повышению уровня антиатерогенной фракции ХС ЛПВП и снижает уровень атерогенной фракции ХС ЛПНП. Холин является также значимой составляющей плазмалогена — фосфолипида, содержащегося в клеточных мембранах кардиомиоцитов.

Применение ЭФЛ, в частности препарата Л'есфаль, связано не только с положительным воздействием на патогенетические механизмы формирования НАЖБП, но и с потенцированием плейотропных эффектов статинов, что влияет на течение НАЖБП и риск развития ССС. Препарат следует назначать в/в, струйно по 10 мл, длительностью не менее 10 дней у лиц с повышенным уровнем трансаминаз, для потенцирования эффекта статинов у пациентов при наличии НАЖБП с риском ССЗ, а также в случаях появления нежелательных эпизодов статинотерапии. Опыт использования препарата Л'есфаль свидетельствует о его хорошем профиле безопасности.

Сочетание статинов и ЭФЛ (Л'есфаль) при лечении НАЖБП и дислипидемии с целью профилактики кардиоваскулярных событий оправдано и перспективно.

Показания к применению препарата Л'есфаль в гепатологии также включают острые и хронические гепатиты, цирроз печени, пред- и послеоперационный периоды при хирургических вмешательствах на печени и желчевыводящих путях, токсические поражения печени.

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что НАЖБП является важной проблемой. Рассматриваемая в рамках печеночного компонента метаболического синдрома, НАЖБП связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ряд исследований демонстрирует, что НАЖБП сама по себе может обуславливать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Дислипидемия, инсулинорезистентность, низкий уровень адипонектина, постпрандиальная гиперлипидемия и гипергликемия являются основными факторами, которые приводят к формированию НАЖБП, усугубляют ее течение, а также ускоряют развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Остается не до конца известным, как существующие способы терапии НАЖБП могут влиять на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Совершенно очевидно, что поиск оптимально необходимого и потенциально способного модулировать риск сердечно-сосудистых заболеваний лечения НАЖБП продолжает оставаться предметом настоящих и будущих исследований.