

# СОДЕРЖАНИЕ

Рецензия . . . . .	4
Список сокращений . . . . .	6
Глава 1. Ожирение как социальная и медицинская проблема . . . . .	7
Глава 2. НАЖБП – печеночная манифестация метаболического синдрома . . . . .	15
Глава 3. Печень и метаболизм липидов. . . . .	29
Глава 4. Печень и обмен холестерина. . . . .	36
Глава 5. Нарушение обмена липидов при ожирении . . . . .	56
Глава 6. Патогенез НАЖБП. . . . .	83
Глава 7. НАЖБП как предиктор ССЗ . . . . .	94
Глава 8. Диагностика НАЖБП . . . . .	106
Глава 9. Лечение НАЖБП. . . . .	124
Литература. . . . .	152

## РЕЦЕНЗИЯ

Основная задача книг серии «Библиотека амбулаторного терапевта» — привлечь внимание врачей к заболеваниям, которые не только часто встречаются на приеме у терапевта в поликлинике, но и приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смертности. К таким социально значимым заболеваниям относится весь спектр проблем, связанных с ожирением и его негативным влиянием на здоровье, а также прогноз больных с сердечно-сосудистой патологией. Среди таких патологий особое место занимает неалкогольная болезнь печени, которая рассматривается сегодня как наиболее ранний маркер развития метаболического синдрома, атерогенеза и сахарного диабета 2 типа у пациентов с избыточной массой тела.

Раннее выявление неалкогольной болезни печени и настойчивая коррекция ассоцииро-

ванных кардиометаболических рисков в свете первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний относятся сегодня к презумпции терапевта поликлиники и врача общей практики. Освещению различных аспектов формирования неалкогольной болезни печени, ее ранней диагностики и лечения в рамках терапевтической практики и посвящена эта очень нужная и своевременная книга.

Издание отражает накопленный опыт кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова (зав. кафедрой — профессор Вёрткин А.Л.), который обобщила автор книги — эксперт в лечении заболеваний органов пищеварения у больных терапевтического профиля.

Убежден, что книга поможет практикующему врачу в выявлении и последующем эффективном ведении пациентов с неалкогольной болезнью печени и метаболическим синдромом.

*Президент Российского  
научного общества терапевтов,  
академик РАН  
Мартынов А.И.*

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ССЗ	—	сердечно-сосудистые заболевания
СД 2 типа	—	сахарный диабет 2 типа
МС	—	метаболический синдром
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности
НАЖБП	—	неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	—	неалкогольный стеатогепатит
ТГ	—	триглицериды
ЛПОНП	—	липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП	—	липопротеиды промежуточной плотности
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности
ФХ	—	фосфатидилхолин
ПНЖК	—	полиненасыщенные жирные кислоты
УДХК	—	урсодезоксихолевая кислота
ЭФЛ	—	эссенциальные фосфолипиды
ОЖК	—	обетихолевая желчная кислота

## Глава 1

# **ОЖИРЕНИЕ КАК СОЦИАЛЬНАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА**

Анализ глобальных тенденций в эпидемиологии социально-значимых заболеваний, проведенный Всемирной организацией здравоохранения, продемонстрировал, что в первой половине XXI века заболевания сердца и сосудов (ССЗ) во всех индустриальных странах останутся причиной более 50% летальных исходов. Заболеваемость и смертность от ССЗ будут возрастать пропорционально росту частоты встречаемости ожирения и его осложнений, причем преимущественно в странах с так называемой развивающейся экономикой (рис. 1).

Ведущей причиной ожирения по-прежнему останется стойкое увеличение калорийности питания, стабильно превышающее расход

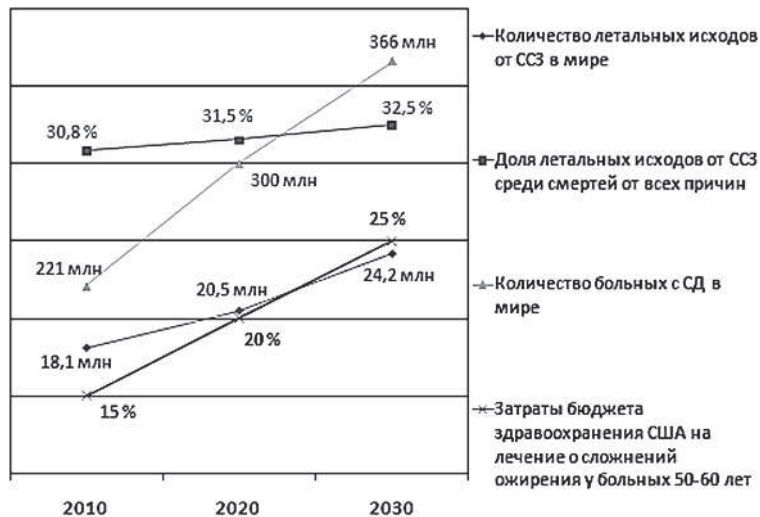
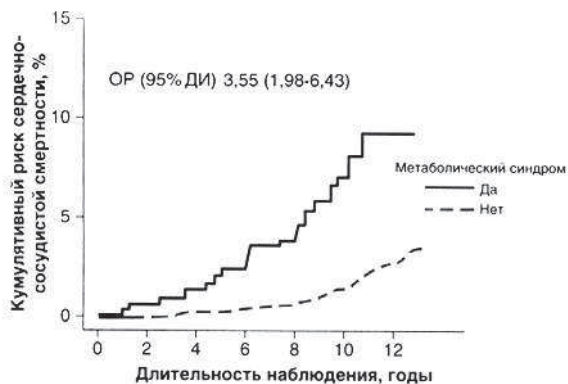


Рис. 1. Прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ до 2030 года (WHO: The Atlas of Heart Disease and Stroke.mht)

энергии у большинства пациентов с избыточным весом. Так, средняя калорийность рациона граждан индустриальных стран к 2015 году достигла 3440, а развивающихся – 2850 ккал/сут, что и привело к соответствующему росту числа больных с ожирением и его осложнениями: сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). Общеизвестно, что в любом возрасте ожирение ограничивает физическую дееспособность и социальную успешность современного человека, становится причиной раннего развития ССЗ и опосредованных экономических затрат. Однако в практике медицины однозначно расценивать всех имеющих избыточный вес как пациентов с высоким риском ССЗ невозможно: осложнения развиваются при различной тяжести ожирения, в разном возрасте и с вариабельным набором клинических симптомов. Задача становится намного яснее, если выделить пациентов с так называемым метаболически неблагоприятным ожирением. Доказано, что только метаболически неблагоприятное ожирение, или *метаболический синдром* (МС), является независимым предиктором смертности от ССЗ (рис. 2).



**Рис. 2.** Смертность от ССЗ у пациентов с метаболическим синдромом (модифицировано по Lakka H.M. et al., 2002)

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**, синдром X — комплекс метаболических и гемодинамических нарушений, основным клиническим проявлением которого является резистентность к инсулину с гиперинсулинемией, снижением толерантности к углеводам и возможным развитием СД 2 типа, дислипидемией с триглицеридемией, снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), нарушением гемостаза (склонность к тромбообразованию), артериальной гипертонией, а также висцераль-



ным ожирением (ВОЗ, 1998). МС значительно увеличивает риск сердечно-сосудистой и онкологической патологии, а также желчно- и мочекаменной болезни. С начала XXI века частота встречаемости МС растет эпидемически, однако варьирует в разных странах мира. МС диагностируют у 10,6% населения Китая и 24% населения в США (Мамедов М.Н., Оганов Р.Г., 2004).

ИСТОРИЯ появления метаболического синдрома тесно связана с историей отечественной терапии и берет свое начало с 1922 года, когда Г.Ф. Ланг впервые отметил у некоторых больных ожирением высокую частоту артериальной гипертензии, нарушения углеводного обмена и подагры. В 30-е годы под термином «артритический диатез» М.П. Кончаловский объединил избыточную массу тела, подагру, склонность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и бронхиальную астму. В работах А.Л. Мясникова в середине прошлого столетия было показано, что у таких больных рано развиваются атеросклероз и быстро прогрессирует ишемическая болезнь сердца. В последующем круг нарушений, сопутствующих ожирению, постепенно расширялся, и в 1965 г. для этого синдрома Avogaro было предложено название

«полиметаболический синдром». В 1966 г. J. Samus под термином «метаболический синдром» объединил сахарный диабет, гипертриглицеридемию, подагру. В 1988 г. G.M. Reaven предложил термин «метаболический синдром X», которым обозначил сочетание инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушений толератности к глюкозе, дислиппротеинемии, гипертриглицеридемии и артериальной гипертензии (Reaven G.M., 1987). Как «смертельный квартет» в 1989 г. N.M. Kaplan охарактеризовал сочетание абдоминального ожирения, нарушенной толератности к глюкозе, артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии. В 1991 г. Markolf Hanefeld предложил термин, применяющийся в настоящее время, — «метаболический синдром».

### **Критерии МС (Международная Федерация диабета, IDF, 2005):**

- ✓ Центральное ожирение. Окружность талии: мужчины > 94 см; женщины > 80 см;
- ✓ Триглицериды > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл);
- ✓ ХС ЛПВП: мужчины < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл); женщины < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл);
- ✓ АД > 130/85 мм рт. ст.;

- ✓ Гликемия > 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или диагностированный ранее СД 2 типа.

По разным данным у 75–93% пациентов с МС развивается жировая инфильтрация печени, которую сегодня уже не расценивают как доброкачественную дисплазию – «жировой гепатоз» [1, 2]. Сегодня жировая инфильтрация печени при ожирении – это неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

В научных исследованиях доказано, что НАЖБП:

- ✓ ранний клинический маркер или печеночная манифестация МС, а возможно и одна из причин его развития;
- ✓ самостоятельный предиктор ССЗ и СД 2 типа;
- ✓ обладает потенциалом к прогрессированию и является предиктором фиброза / цирроза и рака печени.

НАЖБП связана с увеличением смертности от ССЗ, цирроза и рака печени, рака других локализаций, сопряжена с ранним развитием деменции и бесплодием вследствие синдрома поликистозных яичников [7, 8]. НАЖБП получил коды в МКБ X. Стандарты медицинской

практики в отношении НАЖБП также значительно изменились в направлении междисциплинарных подходов к диагностике и лечению. НАЖБП включен в профессиональные стандарты как патология, требующая активного скрининга, целенаправленной диагностики в группах риска, разработки индивидуализированного лечения, прежде всего, в рамках компетенции терапевта или врача общей практики.

## **Глава 2. НАЖБП — ПЕЧЕНОЧНАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Научное развитие проблема НАЖБП получила в 90-х годах XX века, после того как в клинических исследованиях были получены данные о ее широкой и гендер-зависимой распространенности, а неалкогольный стеатогепатит был описан как нозология с собственным высоким риском развития ССЗ и прогрессирования патологии печени.

В широком понимании НАЖБП — полиэтиологическое заболевание. Помимо ожирения и СД 2 типа, важнейшими причинами отложения жира в печени являются хроническая алкогольная интоксикация и некоторые другие токсиче-

ские воздействия на печень. Например, тяжелые формы стеатоза печени могут развиваться на фоне лечения амиодароном, глюкокортикоидами, верапамилом, нифедипином, аспирином, изониазидом, рифампицином, тетрациклином. К внутриклеточной жировой инфильтрации приводит хроническая гипоксия гепатоцитов, вирусный гепатит С, стойкий дисбаланс пищевого рациона с дефицитом витамина С и витаминов группы В, метионина, холина и других липотропных веществ, в частности — фосфатидилхолина и незаменимых жирных кислот (табл. 1).

НАЖБП включает три клинико-морфологические формы:

- ✓ стеатоз печени — K76.0 — избыточное (более 5% от веса паренхимы) содержание нейтрального жира триглицеридов в паренхиме печени. Согласно современным данным, выделяют изолированный стеатоз и стеатоз с начальным воспалением, при котором имеет место баллонная дистрофия гепатоцитов, но еще нет характерной для гепатита клеточной инфильтрации;

- ✓ неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — К75.8 — стеатоз с развитием хронического диффузного воспаления с некрозом, воспалительной инфильтрацией паренхимы и началом формирования фиброза;
- ✓ фиброз 1–4 стадий/цирроз печени — К 74.6 — фиброз печени на фоне стеатоза и хронического некротического воспаления в паренхиме [8, 11, 12, 13].

Таблица 1

### Этиология НАЖБП [9, 10]

<b>Крупнокапельная жировая инфильтрация</b>	<b>Мелкокапельная жировая инфильтрация</b>
<p>Сахарный диабет 2 типа*.                      Ожирение*.                      Белково-энергетическая недостаточность.                      Полное парентеральное питание*.                      Еюноилоанастомоз.                      Лекарственные средства*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• эстрогены, амиодарон, ретинол;</li> <li>• глюкокортикоиды, метотрексат;</li> <li>• НПВП, аспирин, верапамил;</li> <li>• парацетамол, тетрациклин;</li> <li>• антагонисты кальция</li> </ul>	<p>Вирусный гепатит С.                      Синдром Рейе.                      Острая жировая дистрофия беременных.                      Ямайская рвотная болезнь.                      Квашиоркоор.                      Лекарственные средства*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вальпроевая кислота;</li> <li>• тетрациклин</li> </ul>
<p>* Могут вызвать неалкогольный стеатогепатит</p>	