

**И.А. Комиссаренко
С.В. Левченко**

КОМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ



Москва
2022

И.А. Комиссаренко
С.В. Левченко

КОМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Москва
2022

УДК 616.36-003.826-02-07-085(07)

ББК 54.135.1-1-4-5я7

К63

Комиссаренко И.А.

Коморбидный пациент с неалкогольной жировой болезнью печени / И.А. Комиссаренко, С.В. Левченко. М.: Прима Принт, 2022. – 84 с.: ил. – ISBN 978-5-6046641-1-7.

И. Левченко С. В.

В методическом пособии представлены современные данные о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ассоциированной с сопутствующей патологией, преимущественно с компонентами метаболического синдрома; особенности патогенеза и взаимного влияния одновременно протекающих заболеваний. Указаны проблемы НАЖБП на фоне новой коронавирусной инфекции. Освещены вопросы диагностики и лечения. Особое внимание уделено полиморбидности, повышающей риск развития тяжелых осложнений.

Приводятся результаты международных и российских исследований (в том числе и собственные), подтверждающие принцип многоцелевой монотерапии таких лекарственных препаратов, как псиллиум (Мукофальк) и УДХК (Урсофальк®).

Методическое пособие может быть рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, студентов высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах ПДО.

Сведения об авторах:

Комиссаренко Ирина Арсеньевна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Левченко Светлана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

УДК 616.36-003.826-02-07-085(07)

ББК 54.135.1-1-4-5я7

ISBN 978-5-6046641-1-7

© Коллектив авторов, 2022 г.

Содержание

Введение	4
НАЖБП и АГ	10
НАЖБП и аритмия	12
Ишемический инсульт и НАЖБП	17
НАЖБП и нарушение липидного обмена	18
НАЖБП и микробиота	27
НАЖБП и запоры	38
НАЖБП, ХБП, дислипидемия	42
Диагностика.....	48
Лечение.....	55
Медикаментозное лечение	59
Нарушения функции печени при COVID-19	71
Список литературы.....	75

Введение

В структуре смертности по основным классам заболеваний 1-е место занимают болезни системы кровообращения, 2-е – онкологические заболевания, а 3-е место – болезни органов пищеварения. Около 50% летальных исходов приходится на хронические заболевания печени [1]. В Санкт-Петербурге провели исследование, которое показало, что среди причин смерти от заболеваний органов пищеварения доля патологии печени различной этиологии составляет 47%, причем 11% приходится на алкогольную болезнь печени, а 89% – на другие гепатологические заболевания, в том числе и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [1, 2].

Рисунок 1. Риски ассоциированной патологии и причины смерти при НАСГ*

Риск смертности у пациентов с НАЖБП по сравнению с общей популяцией выше за счет увеличения следующих рисков:

риск гепатоцеллюлярной карциномы на 87%
(HR 6,55: 95% CI 2,14-20,03; p=0,001)

риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличен на 60%
(HR 1,55: 95% CI 1,11-2,15; p=0,01)

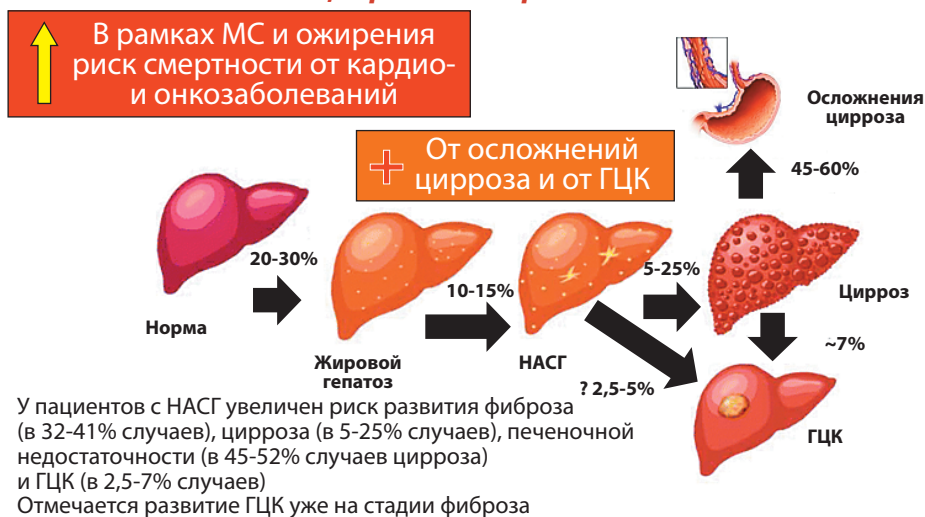
риск цирроза увеличен на 76%
(HR 3,2: 95% CI 1,05-9,81; p=0,041)

* Tsao (Editor), Massimo Pinzani (Editor). 13th edition. Wiley, 2018
Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with longterm outcomes patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2015; 149(2): 89-397.e10

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет спектр состояний от простого стеатоза (с инфильтрацией триглицеридами >5% гепатоцитов) до жировой инфильтрации, сопровождающейся воспалением и баллонной дегенерацией гепатоцитов (неалкогольный стеатогепатит), до фиброза и, возможно, цирроза в отсутствии избыточного потребления алкоголя (принятый порог: <30 г в день для мужчин, <20 г в день для женщин).

Морфологическая картина НАЖБП представляет собой патологическое накопление липидов в гепатоцитах (стеатоз), на фоне воспалительной реакции формируется неалкогольный стеатогепатит, фиброз с последующей трансформацией в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [3]. Ранее стеатоз и стеатогепатит рассматривались как последовательные стадии одного патологического процесса в рамках теории «множественных ударов», однако в последние годы появились данные о том, что ЦП при НАЖБП может формироваться, минуя стадию НАСГ [4].

Рисунок 2. Естественное течение неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированные риски



Основной причиной смерти у пациентов с НАСГ являются:

- в первую очередь **кардиологические заболевания**,
- затем **злокачественные новообразования**,
- на третьем месте стоит смерть **от осложнений цирроза и ГЦК**

В последние годы появляется все больше данных о том, что НАЖБ является примером полиморбидности: увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2), болезни системы кровообращения и хронической болезни почек (ХБП). Кроме того, в литературе можно встретить работы, посвященные связи НАЖБ с такими заболеваниями, как апноэ во сне, колоректальный рак, остеопороз, псориаз, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), различные эндокринопатии (например, синдром поликистозных яичников) и др. [5].

Под полиморбидностью следует понимать наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития. Коморбидность – это сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой [5].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что примерно у 75% населения (преимущественно у людей старше 40 лет) выявляется более двух одновременно протекающих заболеваний. В отечественной медицинской науке и практике для обозначения множественности заболеваний у одного пациента наиболее широко используются термины «полиморбидность» и «коморбидность», термин «мультиморбидность», как правило, выпадает из поля зрения врачей [6].

В большинстве случаев у больных, обратившихся к врачу общей практики, семейному врачу, участковому терапевту (по поводу ИБС, АГ, перенесенного ОНМК), выявляется та или иная патология печени, преимущественно это неалкогольная жировая болезнь печени. В последнее время большое внимание уделяется коморбидным состояниям при НАЖБП.

По данным метаанализа Mahfood Haddad T. и соавт. (2017), НАЖБП является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,77; 95% ДИ: 1,26-2,48), включая ИБС (ОШ 2,26; 95% ДИ: 1,04-4,92, $p < 0,001$) и ишемический инсульт (ОШ 2,09; 95% ДИ: 1,46-2,98, $p < 0,001$). Эти данные подтверждаются и другим метаанализом Karugia D. и соавт. (2018), обобщившим результаты 12 исследований (>16 000 пациентов), в котором было показано, что НАЖБП представляет собой фактор риска атеросклероза (ОШ 1,64; 95% ДИ: 1,42-1,89) [7].

В научных работах продемонстрирована взаимосвязь НАЖБП и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): у пациентов с НАЖБП наряду с большей распространенностью традиционных факторов риска развития ССЗ (ожирение, СД, МС и др.) встречаются такие факторы риска, как увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальная дисфункция, гиперлипидемия, курение [8]. По современным представлениям данные факторы ассоциированы с риском развития ССЗ не меньше, а в некоторых случаях даже больше, чем «традиционные». НАЖБП служит пре-

диктором ССЗ независимо от других факторов риска. По данным Hamaguchi 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].

Подавляющее количество данных свидетельствует об ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний с неалкогольной жировой болезнью печени, в основе которых лежат общие механизмы, в том числе и факторы риска, такие, как образ жизни, курение, гиподинамия, нерациональное питание. Эти факторы, особенно на предрасполагающем генетическом фоне, вызывают изменения кишечной микробиоты, воспаление, дислипидемию и окислительный стресс, приводящие к метаболическому синдрому, диабету и ожирению, а также атеросклерозу. Варианты лечения, направленные на предупреждение возникновения и прогрессирование ССЗ и НАЖБП, включают нормализацию образа жизни, оптимальную медикаментозную терапию коморбидных состояний и в некоторых случаях – бариатрическую хирургию. «Поскольку причинно-следственная фармакотерапия НАЖБП отсутствует, необходимы дальнейшие исследования для удовлетворения потребностей растущего населения с НАЖБП и ССЗ» [10].

Коморбидность НАЖБП и СД 2-го типа составляет 59,6-70%.

Установлено, что НАЖБП приводит к двукратному увеличению риска ССЗ, независимо от наличия других ФР. Факторы риска ССЗ встречаются намного чаще при НАЖБП, чем в общей популяции, и составляют 69,9% для АГ, 68,8% – для гиперхолестеринемии и 56,2% – для АО. Показано, что НАЖБП утяжеляет течение ССЗ, а это может быть связано с сочетанным воздействием НАЖБП и других факторов риска на патогенетические механизмы атерогенеза. Также доказано, что пациенты с НАЖБП имеют более высокую прогнозируемую смертность от ОКС. Имеются отдельные работы и о других вариантах коморбидности. Так, например, отмечено частое сочетание НАЖБП и псориаза – 45,2% больных [11].

Риск смертности у пациентов с НАЖБП по сравнению с общей популяцией выше за счет увеличения следующих рисков: риск гепатоцеллюлярной карциномы на 87% (HR 6,55, 95% CI 2,14-20,03,

$p=0,001$), риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличен на 60% (HR 1,55, 95% CI 1,11-2,15, $p=0,01$), цирроза – на 76% (HR 3,2, 95% CI 1,05-9,81, $p=0,041$) [12].

Сильная связь НАЖБП с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией предполагает, что НАЖБП является «печеночным» проявлением (или компонентом) метаболического синдрома, который представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Метаболический синдром – фактор риска развития заболеваний не только сердечно-сосудистой, но и других органов и систем.

У пациентов с НАСГ увеличен риск развития фиброза (в 32-41% случаев), цирроза (в 5-25% случаев), печеночной недостаточности (в 45-52% случаев цирроза) и ГЦК (в 2,5-7% случаев).

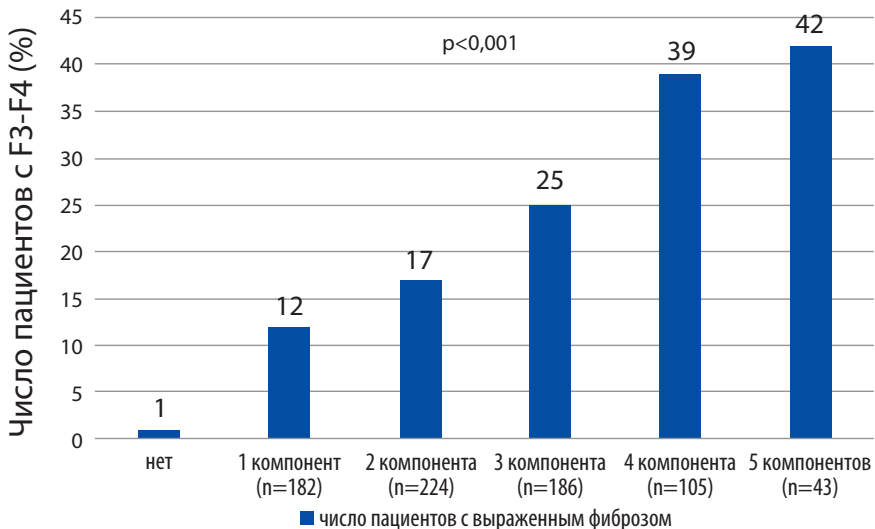
К основным причинам смерти у пациентов с НАСГ относятся в первую очередь кардиологические заболевания, затем злокачественные новообразования, на третьем месте – смерть от осложненной цирроза и ГЦК.

Кратковременный прогноз при выявлении НАЖБП относительно благоприятный, однако при прогрессировании абдоминального ожирения и МС ситуация меняется, так как практически все компоненты МС являются факторами риска, приводящими к формированию фиброза печени. В одном исследовании авторы продемонстрировали данные о том, что с увеличением числа компонентов метаболического синдрома повышается частота встречаемости тяжелого фиброза печени [13].

Учитывая выраженную гетерогенность НАЖБП, в 2020 году международная группа экспертов, возглавляемая M. Eslam, A.J. Sanyal и J. George [14], предложила новый термин – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП), позволяющий более точно отражать патогенез данного заболевания и провести стратификацию пациентов для дальнейшего ведения. Эксперты пришли к единому мнению, что аббревиатура НАЖБП уже не отражает сущности данного заболевания.

НАЖБП, ассоциированная с МС, относится к заболеваниям, генез которых носит мультифакторный характер. Существует взаимо-

Рисунок 3. Чем больше количество компонентов метаболического синдрома у пациента НАЖБП, тем выше частота тяжелого фиброза печени*



* Petta S., et al. Liver Int. 2017 Feb 24. doi 10.1111/liv.13397

связь таких состояний, как артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, ожирение. К ним нередко присоединяются холелитиаз, мочекислый диатез. Все это определяет сложности диагностики, лечения, реабилитации, профилактики и прогноза. Влияние микробиоты, энтерогепатической циркуляции желчных кислот и их метаболитов не вызывает сомнений, однако еще недостаточно изучено. Все эти патогенетические механизмы в свою очередь взаимосвязаны на различных уровнях [15].

Эксперты предложили рассматривать НАЖБП, ассоциированную с МС, как состояние, при котором жировая болезнь печени может сосуществовать с другими болезнями (заболевания печени вирусной, аутоиммунной, алкогольной и другой этиологии), которые будут оказывать синергетическое воздействие на прогрессирование болезни.

Кроме этого, было предложено выделять фенотипы на основании сосуществования метаболических и алкогольных заболеваний печени. Учитывая тот факт, что в основе неблагоприятных исходов при метаболических заболеваниях печени ведущую роль играет фиброз, что существует единый патологический процесс, незави-

симо от этиологии, эксперты призвали оценивать стадию фиброза, как принято при других заболеваниях печени. Также обсуждалась гетерогенная природа жировой болезни печени. Неоднородность НАЖБП, ассоциированной с МС, не позволяет рассматривать ее как единое состояние с универсальным подходом к терапии, что поможет определить новые эффективные методы лечения у конкретных подтипов пациентов. Авторы предлагают стратегию с использованием нового диагностического критерия, который основан на критериях включения, а не на критериях исключения для диагностики НАЖБП и реализации метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (MAFLD), как более конкретного термина для практического применения [14]. В другой работе указано, что алкоголь является фактором прогрессирования как вирусного гепатита, так и НАЖБП, независимо от количества потребления. С другой стороны, вирусный гепатит также обладает синергизмом с метаболическими факторами в развитии ожирения печени (в основном вирус гепатита С генотипа 3a). Среди пациентов с НАЖБП выделяют большую вариабельность, которая основывается на таких факторах, как возраст, пол, этническая принадлежность, генетическая предрасположенность, метаболические заболевания, состав кишечной микробиоты и другие, что, в свою очередь, порождает различные фенотипы этого состояния и приводит к сложностям в тактике ведения этой группы пациентов [16].

НАЖБП и АГ

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; $p=0,029$) [17].

С другой стороны, около 70% пациентов с НАЖБП страдают артериальной гипертензией (АГ) [18].

Проведенные в разных странах крупные исследования продемонстрировали высокий риск развития артериальной гипертонии и высокую заболеваемость АГ, ассоциированную с НАЖБП. Кроме этого, показана связь НАЖБП, АГ и высокого нормального систо-

лического АД [19]. На основании изучения взаимодействия между НАЖБП и компонентами метаболического синдрома установлена двунаправленная связь АГ и НАЖБП, в основе которой лежит инсулинорезистентность.

Mitchell G.F. с соавт. (2016) в своей публикации отмечали повышение жесткости магистральных сосудов у пациентов с НАЖБП, основываясь на изменениях показателей ЦАД и СПВ. Изменение жесткости сосудов у пациентов данной категории связывали прежде всего с повышением уровня атерогенных агентов, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и дисгормональными нарушениями [20]. Протасов К.В. и др. (2011) в своих работах указывают, что «сосудистый» возраст можно использовать для оценки риска развития и своевременной диагностики осложнений артериальной гипертензии [21].

В исследовании Стаценко М.Е. [22] показано, что у пациентов с АГ и НАЖБП чаще наблюдалась инсулинорезистентность, и доказано, что пациенты с АГ и НАЖБП имеют статистически более значимое повышение жесткости магистральных артерий как в сосудах мышечного, так и эластического типов по сравнению с пациентами с АГ без НАЖБП. В результате проведенных исследований авторы сделали следующие выводы:

1. У пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени достоверно выше артериальная жесткость, чем у больных с изолированной артериальной гипертензией, что подтверждается статистически значимым увеличением показателей скорости пульсовой волны (СПВ) и центрального артериального давления (ЦАД).
2. Пациенты с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени имеют признаки эндотелиальной дисфункции, что подтверждается статистически значимым возрастанием постокклюзионной СПВ.
3. Увеличение «сосудистого» возраста указывает на более выраженное старение сосудов в группе больных с АГ и НАЖБП по сравнению с группой пациентов с АГ без НАЖБП.
4. Пациенты с АГ и НАЖБП имеют большую частоту встречаемости высокого 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами с изолированной АГ.

Согласно результатам работ проф. Драпкиной О.М., у пациентов с НАЖБП и МС определены особенности клинического течения АГ при МС на основании суточного мониторирования АД: систолодиастолическая 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 [23].

Оптимальный контроль артериального давления позволяет защитить от риска развития фиброза печени средней и тяжелой степени. Предполагается, что фармакологическое влияние на ренин-ангиотензиновую систему может оказывать благоприятное воздействие на состояние печени у пациентов с НАЖБП [24]. Звездчатые клетки печени (клетки Ито), участвующие в процессе фиброгенеза, обладают РАС для предотвращения апоптоза, поэтому препараты, индуцирующие апоптоз клеток Ито, могут оказывать антифибротический эффект. Блокировка РАС приводит к регрессии процесса фиброгенеза в экспериментальных моделях [25, 26]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II – телмисартан и валсартан – уменьшают уровень печеночных трансаминаз и повышают уровень чувствительности тканей к инсулину у пациентов с НАСГ. Кроме того, терапия телмисартаном существенно снижает гистологическую активность НАСГ и проявления фиброза [27].

НАЖБП и аритмия

Клинические исследования показали, что у пациентов с НАЖБП часто регистрируются различные нарушения ритма. В связи с этим появилась серия научных публикаций о возможной связи НАЖБП с формированием у пациентов нарушений сердечного ритма, о том, что НАЖБП является фактором риска для различных типов аритмий, в т.ч. фибрилляции предсердий (ФП), нарушений проводимости и желудочковых аритмий [19]. В других работах имеются доказательства связи НАЖБП с изменением метаболизма левого желудочка в виде нарушений его систолической и диастолической функций, что повышает риск фибрилляции предсердий [28].

ФП регистрируется в среднем у 10% из общего числа больных с МС, причем частота ее выявления составляет 20% и более в старшей возрастной группе, например более 65 лет.

Абдоминальное ожирение и повышенный ИМТ у больных МС вызывает увеличение общего объема крови, минутного объема и сердечного выброса, что приводит к гипертрофии левого желудочка, к развитию его диастолической дисфункции и дилатации левого предсердия, а это в свою очередь приводит к нарушению архитектоники кардиомиоцитов левого предсердия, обеспечивая формирование аритмогенного субстрата для развития ФП [29].

Анализируя различные исследования, посвященные данной проблеме, следует привести работы, которые показали, что НАЖБП связана с почти двукратным увеличением распространенности и частоты ФП, а также независимо ассоциирована с удлинением интервала QT – значимого прогностического фактора развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. В другом исследовании отмечено, что риск развития желудочковых аритмий по данным холтеровского мониторирования у больных НАЖБП в 3 раза выше, чем у больных без патологии печени. Причем эта зависимость сохранялась и после поправки на различные факторы сердечно-сосудистого риска, наличие коморбидности и лекарственной терапии [19].

В своей работе, включающей более 3700 пациентов с НАЖБП [30], авторы показали, что повышение активности печеночных ферментов – АЛТ и АСТ было независимым фактором риска формирования пароксизмов ФП в течение 10-летнего периода наблюдения за пациентами. Подобные результаты были получены и в другом крупном популяционном исследовании, согласно результатам которого умеренное повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), являющейся маркером НАЖБП, имело сильную связь с повышенной частотой формирования пароксизмов ФП за 12-летний период наблюдения за пациентами [31]. Следовательно, ферменты печени могут быть потенциально новым биомаркером риска развития ФП. Циркулирующие ферменты АСТ и АЛТ свидетельствуют о гепатоцеллюлярном гомеостазе и повреждении. Поражает как повреждение печени, так и окислительный стресс. Предыдущие эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что цирку-

лирующие уровни печеночных ферментов, даже у лиц без явных заболеваний печени, могут быть связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, потенциально из-за их роли в качестве маркеров неалкогольной жировой болезни печени. Недавно опубликованный анализ показал, что более высокие уровни АЛТ и АСТ связаны с повышенным риском ФП, независимо от потребления алкоголя среди пациентов с сердечной недостаточностью. Исследование, проведенное в 2015 году в Финляндии, показало, что НАЖБП, определяемая по результатам УЗИ, ассоциировалась с 2-кратным увеличением риска формирования пароксизмов ФП, независимо от возраста, пола, ИМТ, окружности талии, употребления алкоголя и курения, уровня АД, наличия или отсутствия СД, уровня АЛТ, уровня натрийуретического пептида, С-реактивного белка и эхокардиографических параметров у пациентов [32].

В других работах авторы отметили, что у больных с НАЖБП без СД и заболеваний сердечно-сосудистой системы выявлено замедление внутрипредсердной проводимости, наличие более высокой дисперсии зубца Р по сравнению с пациентами без патологии печени, а также по данным ЭКГ – исследования молодых мужчин на наличие блокады правой ножки пучка Гиса статистически значимо чаще встречалось у лиц с выявленной, по данным сонографии, НАЖБП [33].

В настоящее время обсуждаются возможные патофизиологические механизмы выявленной связи между НАЖБП и повышенным риском суправентрикулярных, желудочковых аритмий, а также нарушением проводимости. Достаточное внимание в современной литературе уделяется взаимосвязи НАЖБП и толщины эпикардального жирового слоя, считается, что толщина эпикардального жирового слоя является независимым фактором риска развития ССЗ [34]. У больных с тяжелым стеатозом более выражена толщина эпикардального жира по сравнению с лицами с умеренно выраженным стеатозом печени – $9,7 \pm 0,2$ мм и $8 \pm 0,7$ мм соответственно ($p < 0,01$) [35, 36]. Наличие эпикардального жира связано с формированием и прогрессированием инсулинорезистентности, повышенным риском кардиальных катастроф и прогрессированием НАЖБП, что подтвердили авторы в работе по выявлению взаимосвязи толщины эпикардального жира с толщиной висцерального жирового слоя, атеросклерозом коронарных и сонных артерий,

а также параметрами жесткости сосудов [37]. Толщина эпикардального жирового слоя может быть независимым фактором риска развития ССЗ, в т. ч. и нарушений ритма сердца [34]. В литературе появились данные о том, что эпикардальный жир, непосредственно прилежащий к миокарду предсердий, обладает более выраженным проаритмическим действием, чем эпикардальный жир в целом. Проаритмогенное действие избытка предсердного жира может быть связано с жировой инфильтрацией миокарда предсердий, создающей предпосылки для развития его электрической неоднородности, служащей электрофизиологической основой ФП. Имеются данные и о негативном влиянии избытка предсердного эпикардального жира на исходы кардиоверсии и риск развития кардиоэмболического инсульта у больных ФП [38].

Эпикардальное ожирение может играть роль как в формировании электрической неоднородности миокарда, так и в повышении локальной триггерной активности. Считается, что эти патогенетические механизмы принимают участие в развитии ФП, а именно: 1) электрическая неоднородность миокарда предсердий, создающая условия для одновременной циркуляции по нему множества независимых волн возбуждения и 2) высокая активность фокальных триггеров, локализованных в области устьев легочных вен. Первый механизм превалирует при постоянной и персистирующей ФП, второй – при пароксизмальной форме аритмии [38].

При МС в адипоцитах сальника и брыжейки происходит усиленный распад ТГ до свободных жирных кислот (СЖК), которые через портальную вену попадают в печень, усиливают секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, ухудшают чувствительность периферических тканей к инсулину, что приводит к прогрессированию гиперинсулинемии. СЖК способствуют синтезу провоспалительных субстанций (СРБ, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и др.). Как доказали последние исследования, эти провоспалительные субстанции повышают риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе аритмий, приводя к формированию ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах, повышенной дифференциации фибробластов и развитию фиброза в миокарде, что служит пусковым фактором риска развития различных нарушений ритма у больных НАЖБП [34].

Провоспалительные цитокины и факторы роста, такие как активин А и матриксные металлопротеиназы, у пациентов МС способствуют образованию фиброзной ткани сердечной мышцы предсердий. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что бета-1-трансформирующий фактор роста вызывал избирательный фиброз предсердий и провоцировал ФП за счет возникновения зон с неоднородным проведением возбуждения по миокарду предсердий с последующим развитием волн re-entry, которые являются электрофизиологической основой формирования ФП; а также развитие аритмии было обусловлено увеличением массы эпикардимальной жировой ткани сердца и формированием участков фиброза сердечной мышцы в обеих предсердных камерах [29].

Авторы предложили рассмотреть возможные пути поражения сердечно-сосудистой системы, развитие заболеваний сердца при НАЖБП [19]:

1. Атерогенная дислипидемия (повышение содержания триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности) при НАЖБП является потенциальным фактором риска эндотелиальной дисфункции и реноваскулярного повреждения.
2. НАЖБП рассматривается как фактор гиперкоагуляции и тромбофилии при метаболическом синдроме.
3. НАЖБП связана с системным провоспалительным/протромботическим состоянием, независимо от общих метаболических факторов риска через системное высвобождение провоспалительных и прокоагулянтных факторов при стеатозе печени (С-реактивный белок, ингибитор активатора плазминогена-1, IL-6, фибриноген и другие провоспалительные цитокины). Было высказано предположение, что провоспалительные цитокины и различные тромбофилические факторы связаны с развитием аритмий вследствие структурного и электрического ремоделирования сердца.
4. При НАЖБП увеличение ангиотензина II может способствовать повреждению сосудов путем усиления оксидативного стресса и последующей блокировки путей передачи сигнала инсулина и ускорения процессов атеросклероза, также ускоряет прогрессирование НАЖБП до стеатогепатита и фиброза, стимули-

руя фибробласты и индуцируя высвобождение провоспалительных цитокинов.

- У пациентов с НАЖБП концентрация циркулирующего адипонектина снижена вне зависимости от других метаболических факторов, а приводит к подавлению активации 5' – аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, что стимулирует провоспалительные и профиброгенные каскады в гепатоцитах и подоцитах, возможно вызывая повреждение печени и почек.

Ишемический инсульт и НАЖБП

МС является мощным предиктором острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), преимущественно – ишемического типа. Ишемический инсульт – одна из ведущих причин смертности и длительной инвалидности. Увеличение количества висцерального жира при МС рассматривается как независимый фактор риска ишемического инсульта, что может быть связано с протромботическим состоянием, воспалительными факторами, оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией.

Метаанализ исследований, включающий около 3497 пациентов, показал, что у больных с НАЖБ развивается утолщение интимы сонных артерий в среднем на 13% [39], а другой мета-регрессионный анализ продемонстрировал прямую корреляцию утолщения интимы сонной артерии и повышение уровня трансаминаз сыворотки крови у пациентов с НАЖБ. Выявлена прямая зависимость между тяжестью морфологических изменений при НАЖБ и степенью гипертрофии сосудистой стенки сонных артерий, независимо от классических факторов риска инсулинорезистентности и наличия метаболического синдрома [40].

Далее приводим данные, которые свидетельствуют о взаимосвязи между ишемическим инсультом и биомаркерами НАЖБП [19]. Кросс-секционное исследование 103 пациентов с острым ишемическим инсультом и 200 здоровых пациентов группы контроля продемонстрировало, что повышение уровня трансаминаз независимо связано с развитием инсульта [41]. В исследовании «случай – контроль», проведенном в трех европейских странах, было показано, что частота возникновения ишемического инсульта напрямую свя-

зана с повышением уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) [42]. Известно, что ГГТП ассоциирована с развитием атеросклероза, главным образом путем повышения продукции провоспалительных медиаторов и увеличения высвобождения активных форм кислорода [43]. Метаанализ девяти исследований «случай – контроль» показал, что НАЖБП связана с более высоким риском развития ишемического инсульта даже после поправки с учетом сердечно-сосудистых факторов риска (ожирение, дислипидемия и СД 2-го типа) [44]. В двухлетнем проспективном исследовании, включающем 200 пациентов с острым ишемическим инсультом, НАЖБП была обнаружена у 42,5% исследуемых [45]. В ретроспективном исследовании было показано, что НАЖБП связана с повышенной распространенностью инфарктов ствола мозга: именно наличие НАЖБП определяло тяжесть и прогрессирование инфарктов ствола мозга после корректировки других факторов риска (возраста, пола, СД, воспалительных маркеров) [46].

Недавно опубликована работа, в которой авторы провели когортное исследование причин различий в когорте инсультов и доказали, что прогрессирующий фиброз печени может быть связан с более высоким риском развития ишемического инсульта у женщин, но не у мужчин [47].

НАЖБП и нарушение липидного обмена

Неалкогольная жировая болезнь печени тесно связана с абдоминальным ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, которые являются признаками метаболического синдрома.

Влияние МС на сосуды не ограничивается только формированием атерогенных дислипидемий и АГ. В различных исследованиях показано влияние висцерального ожирения на гемореологические показатели, установлена склонность к развитию тромбозов. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) также играет существенную роль в развитии атеросклероза при МС. В ответ на действие провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса снижается биодоступ-

ность NO, а образующийся в ходе свободнорадикальных реакций пероксинитрат лишен эффектов NO. При ИР и высокой концентрации фактора некроза опухоли (ФНО- α) ингибируется активность NO-синтазы, что усугубляет дисбаланс между эндотелийзависимой релаксацией и вазоконстрикцией [11].

При НАЖБП возрастает риск тромбообразования за счет повышения пула провоспалительных цитокинов, атерогенной дислипидемии, а также за счет гиперкоагуляции и гипофибринолиза. НАЖБП часто сочетается с дислипидемией (проатерогенный сывороточный липидный профиль включает низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), высокий уровень ТГ, ЛПНП и аполипопротеина В, высокое отношение аполипопротеина В к аполипопротеину А-1), развивается независимо от стадии и степени выраженности заболевания и способствует прогрессированию поражения печени и развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В исследовании Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) выявлена ассоциация между увеличением ИМТ и повышением ТГ на 35-48%, снижением ЛПВП на 5-9% у женщин. Наиболее высокий показатель «общий холестерин/ЛПВП» наблюдался у женщин в постменопаузе, страдающих ожирением.

Увеличение ИМТ у мужчин (NHANES II) ассоциировано с возрастанием уровня ТГ на 62-118% и снижением ЛПВП на 7-15% [48].

Нарушение метаболизма липидов можно рассматривать и как причину, и как следствие НАЖБП. Дислипидемия может также служить объяснением высокого кардиоваскулярного риска у этих больных. При стеатозе печени избыточное отложение жира в печени возникает в результате повышения уровня циркулирующих СЖК (в результате усиленного липолиза в жировой ткани), что приводит к гиперпродукции липопротеинов очень низкой плотности. Увеличение синтеза триглицеридов происходит на фоне захвата гепатоцитом циркулирующих ЖК. Накопление липидов в гепатоцитах, липотоксичность, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция и индукция воспалительного каскада с экспрессией цитокинов способствуют дальнейшему прогрессированию заболевания печени. Выраженность изменений липидного профиля сыворотки крови коррелирует со степенью поражения печени, с изменениями при НАСГ [19].

В 2008 году опубликовано исследование, авторы которого установили связь НАЖБП с атеросклерозом сонных артерий. Распространенность каротидных бляшек была выше у пациентов с НАЖБП (26,4%), чем в группе контроля (15,9%). Эта тенденция сохранялась и после поправки на возраст, пол, ИМТ, индекс НОМА и индивидуальные факторы метаболического синдрома с помощью множественного логистического регрессионного анализа. Был сделан вывод о том, что пациенты с НАЖБП находятся в группе высокого риска развития атеросклероза сонных артерий, независимо от метаболического синдрома и классических факторов сердечно-сосудистого риска. Поэтому обнаружение НАЖБП должно предупреждать о наличии повышенного сердечно-сосудистого риска. Кроме того, НАЖБП может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [49].

Изменения липидного обмена имеют большое клиническое значение, в том числе и при различных заболеваниях. Воспалительные процессы, независимо от своей причины, вызывают изменения в концентрации и основных параметрах СЖК. При этом СЖК служат как субстратами, так и медиаторами воспаления, потому что способны не только потенцировать развитие процессов воспаления, но и изменять свой метаболизм под действием других провоспалительных медиаторов.

Ряд заболеваний, сопровождающихся гиперлипидемией:

- атеросклероз;
- метаболический синдром;
- ожирение;
- артериальная гипертония;
- диабет;
- заболевания билиарного тракта (хронический некалькулезный холецистит, ЖКБ);
- заболевания печени;
- гипотиреоз.

Все вышеперечисленное указывает на необходимость воздействия на факторы патогенеза МС, НАЖБП и прежде всего – на необходимость нормализации нарушенного липидного обмена. Лечение больных высокого и очень высокого риска развития ССО при «скомпрометированной» печени – непростая задача, поскольку

врачи ограничены как в выборе гиполипидемических препаратов, так и в используемых дозах.

Группы липидснижающих средств хорошо известны, однако их эффективность в достижении целевых показателей липидного спектра крови не превышает 70%. Чаще всего применяются статины.

У больных НАЖБП статины могут быть рекомендованы для коррекции дислипидемии, но с учетом повышенного гепатотоксического риска их. Однако для специфического лечения НАСГ применять статины не рекомендуется.

В публикациях нескольких последних лет, в том числе и в наших собственных исследованиях, посвященных преимущественно оценке эффективности использования псиллиума (Мукофалька) в качестве слабительного препарата (или нормализующего стул средства) в основном при заболеваниях толстой кишки, как сопутствующий эффект отмечалось в той или иной степени выраженности гиполипидемическое действие (снижение общего холестерина в среднем на 9-14-17% от исходного) [50-54].

В связи с этим было принято решение о проведении многоцентрового исследования для изучения именно этого эффекта у больных при его длительном (от 3 до 6 мес.) приеме.

Целью работы было обоснование применения псиллиума (Мукофалька) в качестве средства многоцелевой терапии у больных с гиперлипидемией, метаболическим синдромом и запором. По единому протоколу исследования в разных медицинских центрах 19 городов РФ (Москва, Санкт-Петербург, Балашиха, Екатеринбург, Иркутск, Казань, Краснодар, Красноярск, Нижний Новгород, Новосибирск, Пермь, Реутов, Ростов-на-Дону, Самара, Ставрополь, Томск, Уфа, Челябинск, Ярославль) проведено проспективное рандомизированное исследование по изучению гиполипидемического действия псиллиума (Мукофальк®) в качестве средства монотерапии и в составе комбинированной терапии.

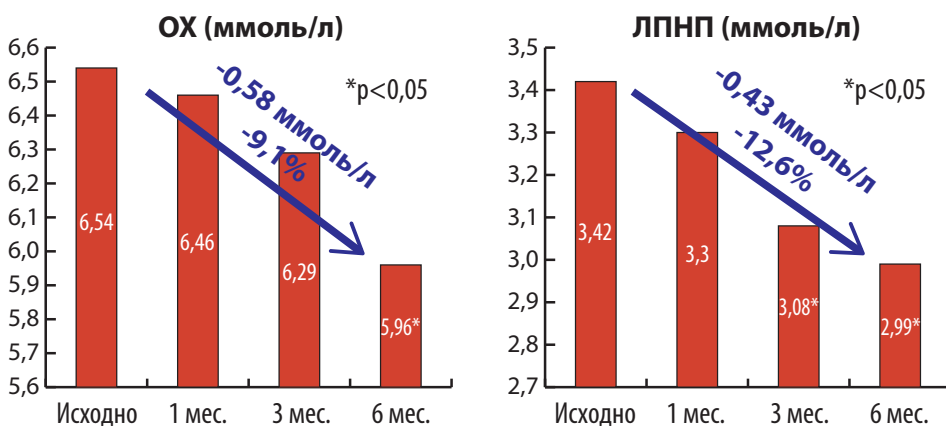
В результате данной работы получены следующие выводы [55]:

1. Мукофальк® как гиполипидемическое средство эффективен в качестве монотерапии у 36,7% пациентов с умеренным риском развития ССЗ (или у 21,6% от общего числа пациентов в нашем исследовании). В этой группе пациентов к 12-й неделе исследования ОХС достоверно снизился на 6,8%, ХС ЛПНП – на 10,62%.

К завершению исследования процент снижения по обоим показателям был 8,58% и 12,5%. В группе комбинированной терапии (Мукофальк® и статины) процент снижения основных показателей липидного спектра, несмотря на более высокие исходные данные, составил: ОХС – на 10,49%, ХС ЛПНП – на 13,7%.

2. Доказано гиполипидемическое действие Мукофалька во всех группах больных и продемонстрирована возможность его одновременного назначения со статинами для синергизма действия в группах больных с высоким и очень высоким риском ССЗ.
3. На фоне длительного лечения Мукофальком стул нормализовался у большинства больных. Отмена препарата не потребовалась ни у одного пациента.
4. На фоне 24-недельного приема Мукофалька снижается индекс массы тела в среднем на 4,75-9,8% без существенных ограничений пищевых пристрастий пациентов.

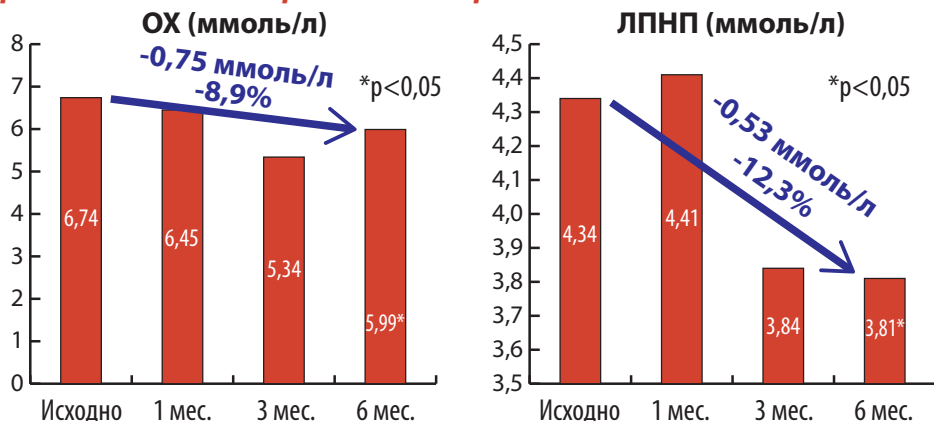
Рисунок 4. Динамика ОХ и ЛПНП у пациентов с умеренным риском на монотерапии Мукофальком



* Левченко С., Комиссаренко И. ПСИЛЛИУМ В КАЧЕСТВЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО СРЕДСТВА: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ // ВРАЧ, №1, 2018.

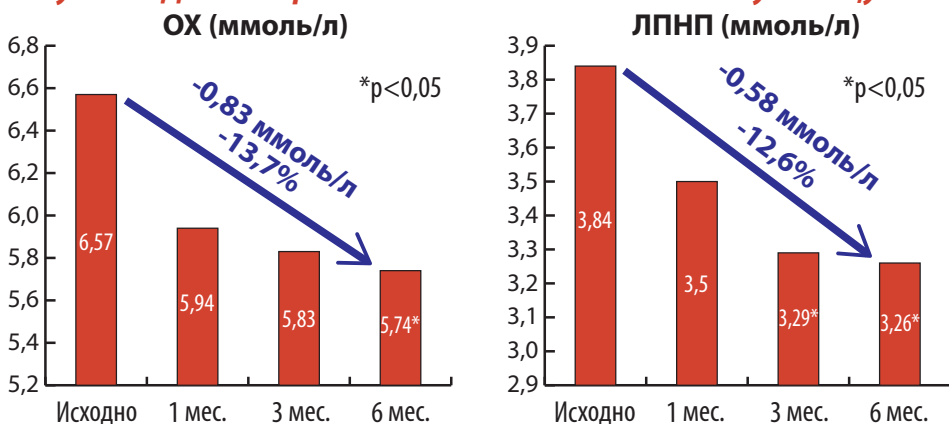
Гиполипидемическое действие псиллиума (Мукофальк®), продемонстрированное в нашем исследовании, обусловлено многогранностью его действий. Прежде всего это связывание желчных кислот в просвете тонкой кишки и препятствие их обратному всасыванию. Прерывая энтерогепатическую циркуляцию холестерина,

Рисунок 5. Динамика ОХ и ЛПНП у пациентов с умеренным риском на комбинированной терапии со статинами



* Левченко С., Комиссаренко И. ПСИЛЛИУМ В КАЧЕСТВЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО СРЕДСТВА: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ // ВРАЧ, №1, 2018.

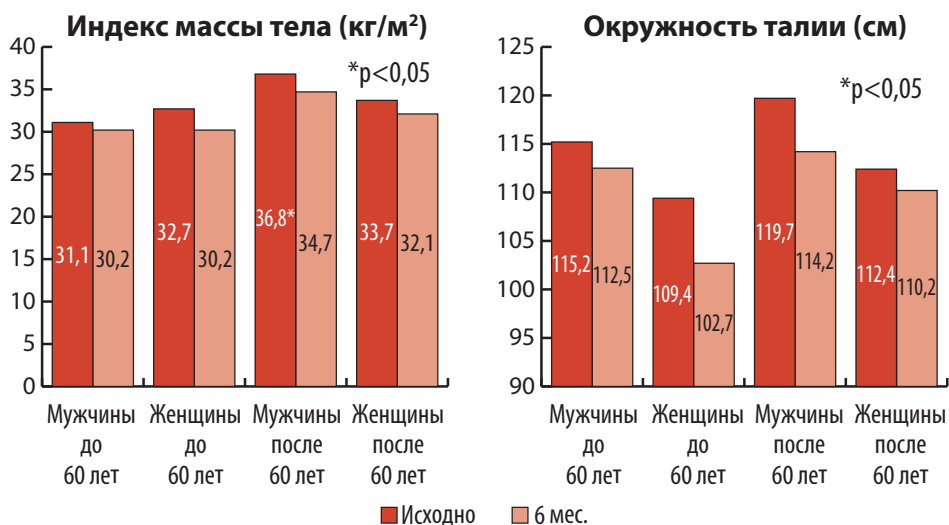
Рисунок 6. Достоверная динамика ОХ и ЛПНП к 6-му месяцу



* Левченко С., Комиссаренко И. ПСИЛЛИУМ В КАЧЕСТВЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО СРЕДСТВА: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ // ВРАЧ, №1, 2018.

псиллиум стимулирует выработку желчных кислот из внутриклеточного холестерина посредством активации внутриклеточной 7- α -гидроксилазы. В результате этого повышается активность рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов и увеличивается экстракция ЛПНП-холестерина из крови, что приводит к снижению уровня холестерина в плазме крови. Являясь пребиотиком, Мукофальк® повышает выработку короткоцепочечных жирных кислот, ингиби-

Рисунок 7. Влияние приема Мукофалька на массу тела и окружность талии в зависимости от пола и возраста



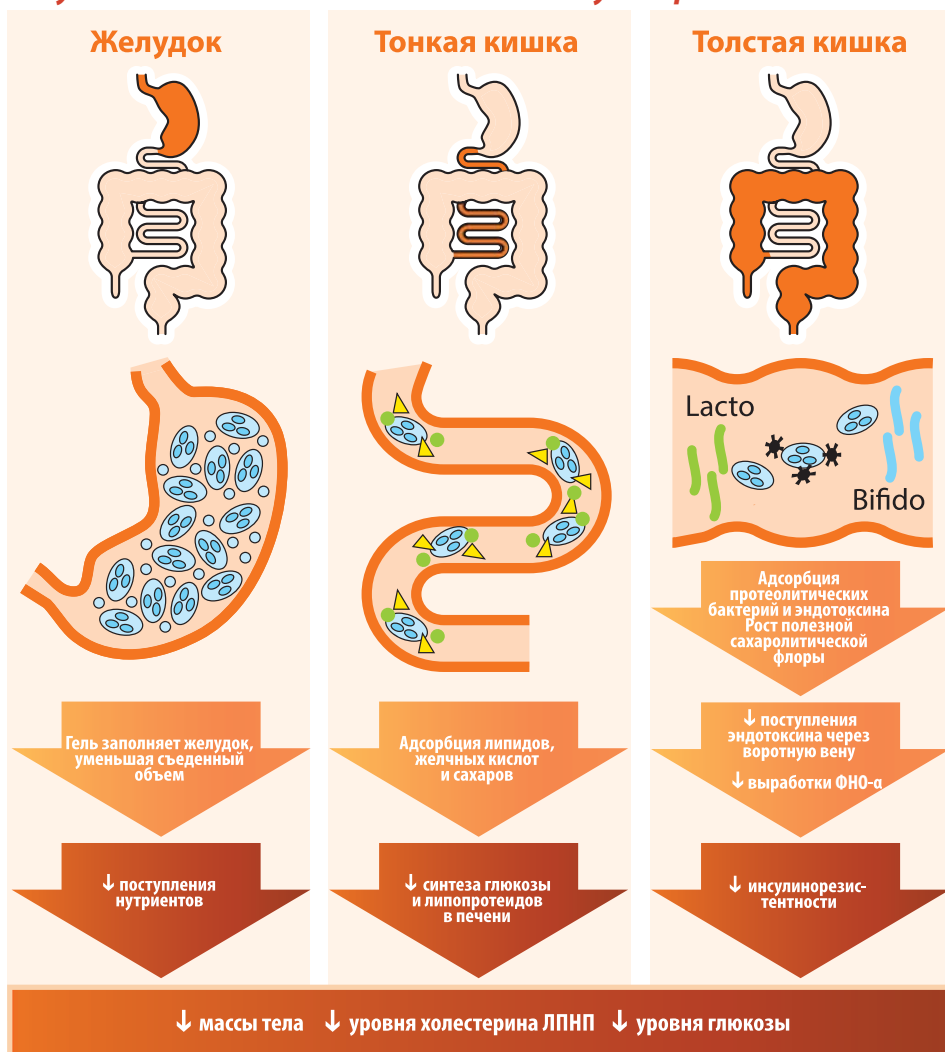
* Левченко С., Комиссаренко И. ПСИЛЛИУМ В КАЧЕСТВЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО СРЕДСТВА: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ // ВРАЧ, №1, 2018.

рующих ГМГ-КоА-редуктазу, что снижает новый синтез холестерина [56, 57]. Эффективность псиллиума в профилактике атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний настолько высока, что с 1998 года его применение рекомендовано американской Администрацией по надзору за продовольствием и лекарственными средствами (US FDA) и Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association) в качестве необходимого компонента диетической терапии у больных с легкой и умеренной гиперхолестеринемией. В 2003 году эти рекомендации подтверждены Европейским медицинским агентством. Минздрав Российской Федерации Инструкцией П № 014176-01-20.04.2017 одобрил новые показания к применению Мукофалька при гиперхолестеринемии и дополнил раздел: «фармакологические свойства: снижение холестерина на 7%», от 20 апреля 2017 года.

Гипохолестеринемическое действие УДХК получено более 20 лет назад. Замечена ее способность снижать уровень общего ХС в крови при длительном (двухгодичном) лечении больных первичным билиарным циррозом (ПБЦ), позже были опубликованы результаты

многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, проводившегося в Канаде (222 больных с ПБЦ), в котором выявлено снижение уровня ОХС.

Рисунок 8. Механизмы действия псиллиума при МС



Мукофальк® оказывает комплексное действие на всем протяжении ЖКТ, выступая как: «наполнитель», адсорбент, пребиотик.

Урсофальк® оказывает многогранное воздействие на гепатобилиарную систему и при этом хорошо сочетается с препаратами группы статинов. Применение комбинации Урсофалька и статинов позво-

Рисунок 9. Как принимать Мукофальк® при ожирении, гиперхолестеринемии и метаболическом синдроме

1 пакет Мукофалька разводить на 150-200 мл любой жидкости (вода связана и не поступает в системный кровоток из ЖКТ)

Разнести прием Мукофалька и других препаратов на 30-60 минут (чтобы предотвратить их адсорбцию)

Принимать Мукофальк® за 30 минут до еды (наполнение желудка снижает аппетит и уменьшает объем съеденной пищи)

Для получения МАКСИМАЛЬНОГО эффекта необходимо применять Мукофальк® перед КАЖДЫМ приемом пищи минимум 3 раза в день

Завтрак Обед Ужин

Рисунок 10. Отличие Мукофалька от отрубей и БАДов, содержащих псиллиум

Отличия различных препаратов пищевых волокон	Отруби	БАД на основе подорожника овального	Мукофальк®
Метеоризм	Выраженный	Минимальный	Минимальный
Удобство приготовления	Надо длительно замачивать или запаривать	Долго растворяется в воде	Быстро растворяется в воде
Вкус	Неприятный	Нейтральный	Апельсиновый
Связывает воды больше собственной массы	х 1,8	х 9	х 40
Строгий фармацевтический контроль при производстве по стандартам GMP	Нет	Необязательно	Полный

Преимущества Мукофалька над БАД, содержащими Psyllium:

Особенно высокая способность к набуханию и соответственно более высокая эффективность:

– Псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду: 1 грамм псиллиума связывает воды в 40 раз больше своего веса!

Тщательный контроль на производстве:

– Лекарственный препарат: каждая партия сырья для производства, также и как конечный продукт подвергаются строгому контролю качества (проверка на микробиологическую чистоту, наличие примесей и других загрязнителей) в соответствии с Европейской Фармакопеей

– В результате получается препарат, который доказанно отвечает высоким требованиям для мягкого и естественного долгосрочного лечения, например даже во время беременности

ляет нормализовать липидный профиль при использовании более низких доз статинов. УДХК способствует вытеснению токсичных ЖК за счет захвата рецепторов в подвздошной кишке, снижает литогенность желчи, оказывает холеретический, антиапоптотический, антифибротический и цитопротективный эффекты. Основные механизмы влияния УДХК на липидный обмен обусловлены подавлением синтеза ХС в печени путем торможения активности ГМК-КоА-редуктазы, уменьшением абсорбции ХС в кишечнике и экскреции ХС в желчь.

За последние годы в целом ряде работ сообщалось о гиполипидемическом эффекте УДХК у пациентов с желчнокаменной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени, токсическими гепатитами, хроническими вирусными гепатитами В и С. Также есть данные по гипохолестеринемическому эффекту УДХК у пациентов с метаболическим синдромом.

Урсофальк® является гепатопротектором, эффективность которого ранее подтверждена в ряде рандомизированных клинических исследований по лечению холестеринового холецистолитиаза. В работе профессора Ойноткиновой О.Ш. с соавт. показано, что применение Урсофалька в сочетании с аторвастатином целесообразно при абдоминальной ишемии, условно считающейся эквивалентом ИБС. Такая комбинация оправдана и с позиций безопасности сочетанного лечения. УДХК не является индуктором цитохрома Р450, поэтому у нее отсутствует конкурентное взаимодействие [58].

Способность Урсофалька снижать секрецию ХС в желчи и нивелировать гипертриглицеридемию, индекс насыщения желчи ХС и степень холестаза (литолитический, гиполипидемический, холеретический эффекты) делает патогенетически оправданным использование препарата в терапии НАЖБП и СД-2.

НАЖБП и микробиота

К основным звеньям патогенеза заболеваний печени относят изменения состава кишечной микробиоты и защитных свойств кишечной стенки [59].

Не исключая роль факторов наследственности и окружающей среды, по мнению разных исследователей, именно кишечная

микробиота вносит существенный вклад в развитие метаболических нарушений и ожирение. Многими специалистами микробиота кишечника рассматривается в прямой связи с развитием ожирения, СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольного стеатогепатита [60, 61]. Важным фактором возникновения МС является действие компонента клеточной стенки всех грамотрицательных бактерий липополисахарида (ЛПС), являющегося эндотоксином и одним из самых мощных и хорошо изученных индукторов воспаления. ЛПС активирует альтернативный путь комплемента, стимулирует выработку цитокинов острой фазы воспаления, в связи с чем бактериальный эндотоксин играет ключевую роль в развитии воспалительного процесса в толстой кишке, печени и эндотелии кровеносных сосудов [61].

Анатомически и функционально печень тесно связана с кишечником через систему воротной вены. Это взаимодействие осуществляется двунаправленно, так называемая ось «кишечник – печень», которая защищает организм от токсичных веществ из кишечника, поддерживая гомеостаз иммунной системы. Развитие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) в ЖКТ связано с транслокацией кишечных микробов и иммуностимулирующих биопродуктов из просвета кишки в собственную пластинку и воротную вену [62].

Изучение патофизиологических связей между состоянием кишечного барьера и иммунным ответом печени на кишечные стимулы имеет важное значение для разработки новых методов лечения хронических заболеваний печени [63].

В 2020 году опубликована работа, в которой показано, что 98% пациентов с ожирением имели стеатоз печени и СПЭП, по сравнению с пациентами без стеатоза. Этот результат подчеркивает вовлечение оси «кишечник – печень» при наличии дисбиоза кишечника [64].

При нормальной массе тела микробные метаболиты, включая КЖК, укрепляют барьерную функцию кишечника путем взаимодействия с Т-регуляторными клетками, которые вырабатывают ИЛ-10 и повышают продукцию муцинов. Ожирение является ключевым фактором риска ИР, хронического воспаления и СД2. Отрицательное влияние ожирения на иммунную систему кишечника обусловлено и особенностями рациона (повышение насыщенных жиров, снижение пищевых волокон), и дисбиозом кишечника. Употре-

бление большого количества жирной пищи способствует преобладанию грамотрицательных бактерий. Например, в экспериментальных работах показано, что на фоне такого рациона отмечается значительное возрастание ЛПС в плазме, увеличение количества жира и массы тела, накопление ТГ в печени, развитие ИР и диабета. Повышенная проницаемость стенки кишечника при ожирении обусловлена изменением состава белков плотных соединений (tight junctions) между клетками, истончением слизистого слоя интестинального эпителиального барьера, что приводит к транслокации пищевых и бактериальных антигенов в кровяное русло, затем в жировую ткань, печень, головной мозг [65].

В своей работе Курмангулов А.А. с соавт. показали, что хроматографическое исследование кала позволило выявить изменения как качественных, так и количественных характеристик функциональной активности микробиоты кишечника у людей с МС. Причем степень выраженности нарушений микробиоты коррелирует с показателем ИМТ. Во всех группах с избыточной массой тела отмечено снижение общей метаболической активности облигатных микроорганизмов, при ожирении 2-й степени повышается активность аэробных популяций микроорганизмов, преимущественно факультативных и остаточных штаммов. МС с ожирением 3-й степени сопровождается наиболее существенными изменениями в копрологическом профиле ЖК с активизацией протеолитических микроорганизмов. Полученные данные позволили авторам предположить наличие патогенетических связей между ожирением при МС и микробиотой кишечника [66].

В работах, вышедших за последние годы, имеются данные о четкой связи между кишечной микробиотой и повреждением печени при НАЖБП.

Предполагаются следующие механизмы: 1) эндотоксемия и продукция провоспалительных цитокинов; 2) развитие и повышение инсулинорезистентности; 3) липогенез *de novo* в печени (стеатоз); 4) изменение метаболизма ЖК и передачи сигналов через фарнезоидный X рецептор (FXR); 5) синдром повышенной эпителиальной проницаемости; 6) индукция окислительного стресса; 7) нарушение секреции липопротеинов очень низкой плотности из-за изменения метаболизма холина в условиях дисбиоза кишечника. К типичным

для НАЖБП изменениям состава микробиоты относят увеличение *Bacteroidetes*, уменьшение *Firmucutes* и увеличение *Proteobacteria* и *Enterobacteriaceae* [67].

Воспалительные процессы в печени могут быть индуцированы не только воздействием избыточного количества циркулирующих СЖК, но и высокой концентрацией липополисахаридов (ЛПС) вследствие дисбиоза. Повышенная концентрация эндотоксинов в портальной кровотоке активирует клетки Купфера и приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (α -ФНО, IL-1 β , ИЛ-6, TGF- β), которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза.

Описаны первичные и вторичные факторы риска НАЖБП [68]. К первичным относят гиподинамию, МС, СД, висцеральное ожирение, дислипидемию. Вторичные факторы риска включают: применение лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, ацетилсалициловая кислота, антибиотики); изменение питания (голодание, резкое сокращение или увеличение калорийности пищи, повышенное потребление углеводов, парентеральное питание); нарушение пищеварения и всасывания (хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта с секреторной недостаточностью пищеварительных ферментов); болезни обмена (Вильсона – Кононова, подагра); гипотиреоз; гипоксия на фоне анемии, хронической сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности; синдром избыточного бактериального роста и/или дисбиоз кишечника.

У больных хроническими заболеваниями печени нарушение состава нормальной кишечной микрофлоры выявляется практически в 100% случаев, причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко связывают с выраженностью изменений микроэкологии кишечника [68].

Существует тесная функциональная связь печени и кишечника в регуляции обменных процессов. Нарушение состава кишечной микробиоты может определять развитие или влиять на течение гиперхолестеринемии, коагулопатии, поражения суставов, изменения в водно-солевом, углеводном, пуриновом обменах, влиять на течение печеночной энцефалопатии. Следует также учитывать изменения кишечного барьера, проницаемости кишечной стенки при портальной гипертензии, при сахарном диабете.

Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры вызывает накопление эндотоксинов грамотрицательных бактерий в просвете кишечника с последующим их всасыванием, проникновением в системный кровоток и развитием синдрома эндогенной интоксикации. К эндотоксинам относят липополисахариды грамотрицательных бактерий, которые являются токсическими факторами, играющими важную роль в регуляции цитокинового звена иммунной системы и поддержании хронического системного низкоуровневого воспаления. При массивном поступлении в кровь эндотоксины вызывают возникновение патологических синдромов. Как показали исследования, триггерами активации клеток Купфера являются снижение структурной целостности слизистой оболочки кишечника и избыточное развитие бактерий, обсеменяющих желудочно-кишечный тракт, с последующим попаданием липополисахаридов в систему воротной вены. Высокий уровень эндотоксинемии приводит к активации перекисного окисления липидов, к окислительному стрессу, вследствие чего прогрессирует нарушение липидного обмена и усиление воспалительного компонента, характерного для неалкогольного стеатогепатита. Следует также отметить, что уровень эндотоксинов у лиц, употребляющих пищу, богатую жирами, повышен в 2-3 раза [68].

На фоне эндотоксинемии увеличивается количество провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа и др., что способствует развитию некроза гепатоцитов, фиброза, ожирения, инсулинорезистентности и СД.

Под действием различных агентов снижается детоксикационная способность кишечника, а это ведет к увеличению нагрузки на ферментативные системы печени с развитием в ней структурных и метаболических изменений. Нарушение состава микробиоты влияет на тяжесть течения НАЖБП. Кишечная эндотоксемия при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР) и/или дисбактериоз кишечника играют одну из ведущих ролей в патогенезе и прогрессировании НАЖБП вплоть до цирроза печени, печеночной энцефалопатии и почечной недостаточности [69].

Синдром избыточного роста оказывает влияние на печень, доказана прямая корреляция со степенью тяжести заболеваний печени,

развитием и выраженностью печеночной энцефалопатии, риском спонтанного бактериального перитонита [68]. При СИБР благодаря разрушению панкреатических ферментов под действием бактериальных токсинов усиливается нарушение пристеночного и полостного пищеварения. Также токсины снижают активность мембранных ферментов, от чего страдает мембранное пищеварение.

В развитии СИБР участвует нарушение местного иммунитета, а именно происходит дисбаланс в составе микробиоты в сторону провоспалительных бактериальных видов, включая *Enterobacteriaceae*, с соответствующим снижением содержания *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

Эндотоксикоз при заболеваниях печени и желчевыводящих путей проявляется астенизацией, снижением иммунитета, затем прогрессируют проявления гемолитического, уремического, нейротоксического синдромов, что значительно ухудшает течение заболеваний вплоть до развития полиорганной дисфункции.

Клинические и экспериментальные исследования показали связь между дисбиозом и неалкогольной жировой болезнью печени, отмечено увеличение количества *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Escherichia* и *Bacteroidetes*, а также уменьшение *Prevotella* и *Firmicutes*. Установлено, что степень НАЖБП связана с изменением метаболической функции микробиоты желудочно-кишечного тракта.

В литературе имеются данные, показывающие связь изменений кишечного микробиома и факторов, ассоциированных с дислипидемией, а именно – ожирения и СД. Важную роль в развитии инсулинорезистентности и МС оказывает соотношение профиля бактерий *Firmicutes* и *Bacteroides*. У лиц с избыточным весом или ожирением отмечается снижение численности популяции *Bacteroides* на фоне пролиферации представителей *Firmicutes*. Исследования показали, что наличие НАЖБП увеличивает риск развития СРК [68].

Хронические заболевания печени и желчевыводящих путей (как и большинство хронических заболеваний органов пищеварения) могут вызвать патологические изменения микробиоты кишечника. Опубликованы результаты исследования, указывающие, что при неалкогольной жировой болезни печени прогрессирование заболевания усиливается в связи с эндотелиальной дисфункцией. Одной

из причин развития и прогрессирования данной дисфункции может быть дисбиоз кишечника, нарушающий кишечный метаболизм аминокислоты аргинина [70].

Эндотоксемия у больных с дисбиозом кишечника ведет к депрессии ретикулоэндотелиальной системы, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению содержания модифицированных форм липопротеидов в крови. В результате синтез желчных кислот уменьшается, а метаболизм печени переключается на синтез холестерина. Таким образом, создается «порочный круг»: нарушение микроэкологии кишечника, накопление эндотоксинов – нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов – нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) – нарушение обмена липидов – поддержание (усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза [71].

Развитие метаболической эндотоксемии связано не только и не столько с увеличением бактериальной нагрузки, сколько с изменением проницаемости кишечного барьера. Нарушение состава микрофлоры кишечника (МК) сопровождается повреждением белков, т.н. tight-junction – плотных контактов (ZO-1 и окклюдина), ответственных за эффективность барьерной функции кишечного эпителия [72] (рис. 11).

Рисунок 11. Современное представление об иницирующей роли изменений МК в развитии МС



В другой работе авторы показали, что прогрессирование кишечного дисбиоза ассоциировалось с нарастанием в крови уровня общего билирубина и его фракций, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), снижением уровня протромбина, альбуминов [73].

В настоящее время одним из направлений в лечении НАЖБП становится коррекция нарушений кишечной микробиоты, включающая в себя следующие направления: селективную деконтаминацию, заместительную терапию пробиотиками.

Число данных об ассоциации НАЖБП и дисбиотических нарушений кишечника неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального липополисахарида у этих пациентов. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и альтерации муцинового слоя преэпителиальной защиты, что ведет к нарушению проницаемости кишечного барьера, служит морфологическим субстратом для транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Повышенная циркуляция эндотоксинов (липополисахаридов и других компонентов бактериальной клетки) в портальной кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF- κ B), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в НАСГ и индукции фиброгенеза (активации клеток Ито) (рис. 12).

В метагеномном исследовании на популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа было показано, что одним из путей, увеличивающих кишечную проницаемость, является снижение метаболической активности бутират-продуцирующих бактерий. В то же время в патогенезе ожирения и СД 2-го типа участвует дефицит масляной кислоты (бутират). К настоящему времени было показано, что масляная кислота играет важную роль в поддержании барьерной функции слизистой кишечника, выступая в качестве естественного физиологического регулятора кишечной проницаемости (рис. 13). В экспериментальных исследованиях было показано, что бутират стимулирует продукцию защитного муцина (MUC2) и увеличивает

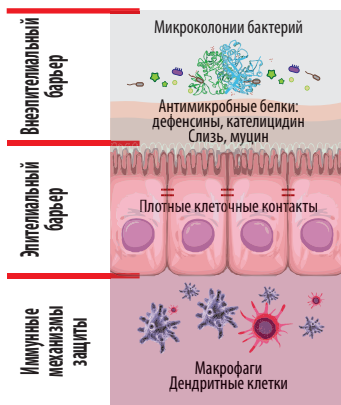
Рисунок 12. Нарушение оси «кишечник – печень»: роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболеваний печени



Рисунок 13. Масляная кислота физиологически регулирует барьерную функцию кишечника и восстанавливает нормальную кишечную проницаемость (по Canani R.V. et al., 2011 [40])

Элементы защитного кишечного барьера

Масляная кислота (бутират) регулирует кишечный барьер на всех уровнях защиты



Элемент кишечного барьера	Физиологические эффекты масляной кислоты
Муцин, слой слизи	Стимулирует синтез муцина и секрецию слизи бокаловидными клетками кишечника
Антимикробные пептиды	Стимулирует синтез антимикробных белков, которые блокируют инвазию патогенных микробов
Плотные клеточные контакты	Активирует белки плотных клеточных контактов (клаудин-1, окклюдин-1) и перераспределение окклюдина, которые усиливают связь между колоноцитами
Репарация поврежденных колоноцитов	Нормализует уровень транскламиназы, которая усиливает процесс репарации поврежденных клеток
Колоноциты	Обеспечивает энергией, ускоряет клеточную миграцию и созревание здоровых колоноцитов
Иммунная защита	Подавляет выработку модуляторов воспаления, снижает гиперактивацию клеток иммунной защиты

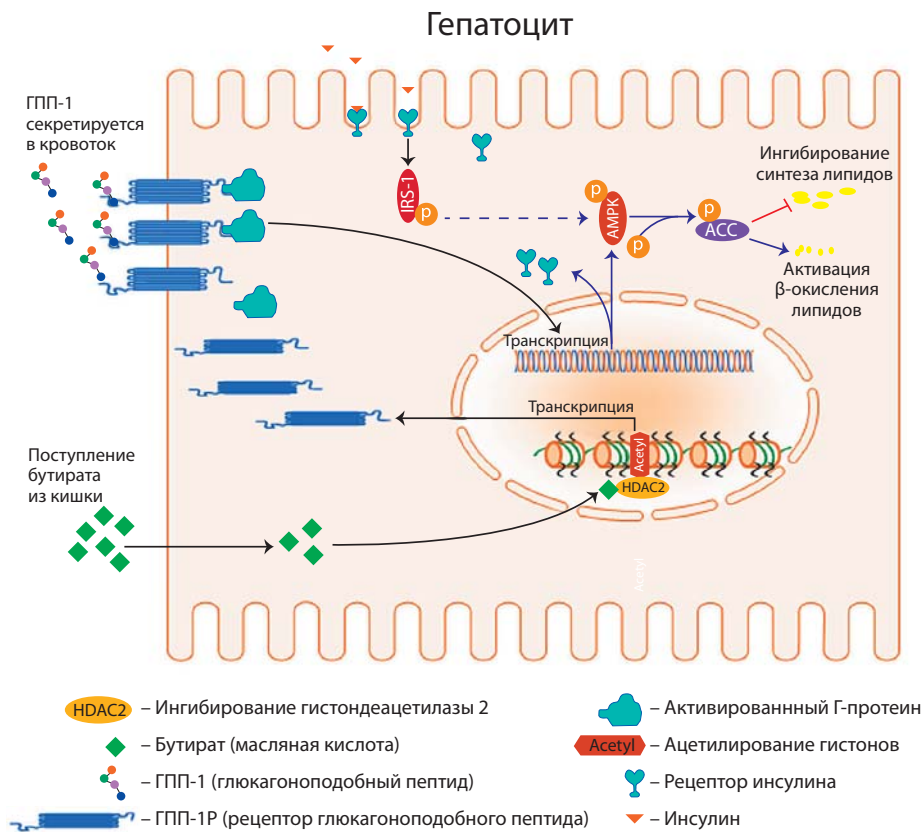
экспрессию TFF3, обладающего способностью стабилизировать слизистый барьер и повышать репаративный потенциал слизистой. Помимо этого, было показано, что масляная кислота способствует восстановлению плотных контактов клеток и снижает бактериальную транслокацию в подслизистый слой на животных моделях.

Протективное действие бутирата в отношении развития и прогрессирования НАЖБП и НАСГ продемонстрировано целым рядом экспериментальных исследований. В исследовании Ye J. et al. (2018), у мышей с НАСГ индуцированным дефицитом метионина-холина, получавших бутират натрия в течение 6 недель, отмечено существенное снижение повреждения гепатоцитов, прогрессирования фиброза печени, провоспалительных цитокинов, улучшение функции кишечного барьера и активности TLR2 и TLR4 в кишечнике, а также повышение микробного разнообразия и усиление метаболической активности микробиоты. Новые потенциальные механизмы бутирата в предотвращении прогрессирования НАЖБП были продемонстрированы в исследовании Zhou D. et al. (2017). Было показано, что бутират активирует печеночную экспрессию рецепторов глюкагоноподобного пептида (GLP-1R) путем ингибирования HDAC2, что улучшает печеночную чувствительность к глюкагоноподобному пептиду (GLP-1) и предотвращает прогрессирование НАЖБП (рис. 14).

Таблица 1. Возможная тактика применения комбинированного препарата масляной кислоты и инулина (Закофальк®) в лечении СД 2-го типа и ожирения

Пациенты	Физиологические эффекты	Ожидаемые терапевтические эффекты	Дозы и длительность курса
СД 2-го типа/ СД 2-го типа и ожирение	<ul style="list-style-type: none"> – Восстановление кишечной проницаемости – Снижение местного и системного воспаления – Регуляция выработки инкретинов (ГПП-1, 2, PYY) – Стимуляция собственной бутират-продуцирующей микробиоты и др. (<i>Akkermansia muciniphila</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> – Улучшение гликемического профиля – Снижение инсулинорезистентности – Снижение аппетита 	<ul style="list-style-type: none"> В составе комплексной терапии 1 табл. 3-4 раза в день 2 месяца, затем 2 табл. длительно
Плохая переносимость метформина	<ul style="list-style-type: none"> – «Перепрофилирование» микробиоты с образования лактата на бутират – Антидиарейное действие – Снижение висцеральной гиперчувствительности кишечника 	<ul style="list-style-type: none"> – Нормализация стула – Купирование метеоризма и боли в животе – Улучшение гликемического профиля 	<ul style="list-style-type: none"> В комбинации с метформином 1 табл. 3-4 раза в день 1 месяц, при необходимости затем 2 табл. длительно

Рисунок 14. Механизм действия бутирата в отношении снижения резистентности гепатоцитов к глюкагоноподобному пептиду 1 (ГПП-1) при НАЖБП (Zhou et al., 2017)



К сожалению, тактика применения бифидо- и лактосодержащих пробиотических препаратов не обладает потенциалом к восстановлению бутират-продуцирующей микрофлоры. Таким образом, для достижения вышеописанной цели имеет смысл применение у данной категории пациентов препаратов масляной кислоты и инулина (Закофальк®). Возможная тактика применения комбинации бутирата и инулина, основанная на физиологических эффектах и данных экспериментальных и клинических исследований, в терапии пациентов с СД 2-го типа и ожирением представлена в таблице 1.

Лечение нарушения микрофлоры кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени является сложной задачей.

Авторы провели исследование, в котором показали, что для лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки, в клинической картине которых преобладают диспепсические явления, болевой синдром, вздутие живота, эффективность препаратов инулина и масляной кислоты (Закофальк®) является достаточно высокой и рекомендовали их для приема больным с нарушениями микрофлоры толстой кишки на фоне хронических заболеваний печени [73]. Закофальк® способствовал нормализации микрофлоры толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени за счет снижения количества представителей потенциально опасных бактерий условно-патогенной микрофлоры (стафилококков, грибов рода *Candida*) и роста количества представителей нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*).

НАЖБП и запоры

В развитии заболеваний органов пищеварения и компонентов метаболического синдрома значительную роль отводят хроническому стрессу. Длительное или чрезмерное воздействие внешних и внутренних стрессовых факторов приводит к истощению и патологической трансформации как центральных, так и местных регуляторных механизмов стресс-реакции. Индуцированная хроническим стрессом дисфункция гипоталамуса, запускающего стресс-систему, в свою очередь приводит к дисфункции вегетативной нервной системы, которая реализуется через нарушение перистальтики, тонуса и, соответственно, моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта, гиперпродукции гастрина, увеличение секреции соляной кислоты обкладочными клетками [74].

Ожирение является морфологическим субстратом неалкогольной жировой болезни печени (которая в ряде случаев развивается в неалкогольный стеатогепатит) и может вносить свой вклад в моторные нарушения, лежащие в основе хронического (функционального) запора [75].

Общие этиологические факторы, такие как питание, бедное клетчаткой и клетчатками оболочками, малоподвижный образ жизни, способствуют развитию запоров и сопутствуют ожирению.

В 1981 году проведена работа по изучению связи ожирения и хронического запора, в которой было показано, что частота запора у пациентов с ожирением достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела (8,3% против 1,5%; $p < 0,001$). В других исследованиях у лиц с ожирением была продемонстрирована частая ассоциация с функциональным запором. Связь запоров с ожирением уже в детском возрасте подтверждается данными, свидетельствующими о повышенном риске функциональных запоров у детей, имеющих избыточную массу тела [75].

Кроме того, при ожирении происходит ослабление мышечного тонуса диафрагмы и передней брюшной стенки, обеспечивающих повышение внутрибрюшного давления во время акта дефекации. Торможение позывов к дефекации может наблюдаться при геморрое или трещинах прямой кишки, которые также нередко наблюдаются у пациентов с ожирением. Причиной подобных запоров является расстройство акта дефекации вследствие его болезненности, ослабления чувствительности нервных рецепторов ампулы прямой кишки [76].

Существуют эпидемиологические и патогенетические связи между МС и хроническим запором. В развитии этих состояний имеют значение особенности рациона питания, дефицит пищевых волокон, дисбиоз кишечника, гиподинамия [77].

Запор (обстипация, constipation (лат.) – спресованные, столпившиеся вместе) – это задержка опорожнения кишечника более чем на 48-72 часа, сопровождающаяся затруднением акта дефекации, чувством неполного опорожнения с отхождением малого количества (менее 100 г) и повышенной твердости кала (I или II типы по Бристольской шкале). Некоторые авторы объективным критерием запора считают массу фекалий менее 35 г/сут [78]. Несколько десятилетий назад хронические запоры, ассоциированные с метаболическими нарушениями, были выделены в отдельную группу. У пациентов с метаболическим синдромом часто присутствуют жалобы на запоры, дискомфорт и боли в животе и постоянный метеоризм, что можно объяснить тесной взаимосвязью основных патогенетических составляющих метаболического синдрома с дисфункцией гормонов пищевого поведения, функциональным состоянием печени как основного органа метаболизма, поджелудочной железы

и микробной экологией кишечника. «Пищеварительный тракт является своеобразной ареной сражения, где уже на ранних стадиях разворачиваются основные патогенетические механизмы формирования компонентов метаболического синдрома» [79].

Актуальность проблемы запора связана с тем, что хронические запоры представляют собой одну из распространенных болезней цивилизации наряду с ишемической болезнью сердца, холели-тиазом, дивертикулезом, раком толстой кишки, а также являются частью метаболического синдрома (как и ожирение, сахарный диабет и дислипидемия). Проблема констипационного синдрома актуальна в связи с неуклонным ростом запоров у 10-50% взрослого населения развитых стран и у 30% детей в возрасте 6-12 лет. Следует отметить и неоднозначность дефиниции запора, что приводит порой к недостаточной информированности врачей, недопониманию проблемы и, как следствие, низкому уровню диагностики [80].

У пациентов с хроническим запором нарушение кишечной моторики приводит к изменению количественного и качественного состава микробиоты кишечника, нарушению процессов переваривания и всасывания, что в свою очередь будет усугублять дисбиоз. Данные процессы представляют собой так называемый «порочный круг»: нарушение моторики кишечника, нарушение кишечной микробиоты, накопление эндотоксинов, дисбаланс продукции бактериальных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров – нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов – нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) – нарушение обмена липидов – усугубление кишечного дисбиоза [81].

В работе профессора Шемеровского К.А. показано, что хронический функциональный запор (брадиэнтерия) приводит к задержке выведения из организма избыточного количества холестерина, что способствует его накоплению в желчном пузыре (приводя к желчнокаменной болезни) и в артериальных сосудах (приводя к развитию атеросклероза). У пациентов с брадиэнтерией (при частоте стула 2-6 раз в неделю) риск ожирения (24%) почти в 3 раза выше, чем у лиц с эуэнтерией (7%), а риск избыточной массы тела при брадиэнтерии (20%) в 2,8 раза выше, чем при эуэнтерии (7%) [82].

Возможно, основным связующим звеном патогенеза между ожирением, НАСГ и хроническим запором является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, которая развивается на фоне ожирения и потенцируется дисбиотическими явлениями в кишечнике, в частности СИБР. Прогрессирующая при ожирении инсулинорезистентность определяет избыток поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), что в итоге приводит к развитию стеатоза – жировой дистрофии печени, признанной предшественником НАСГ [75].

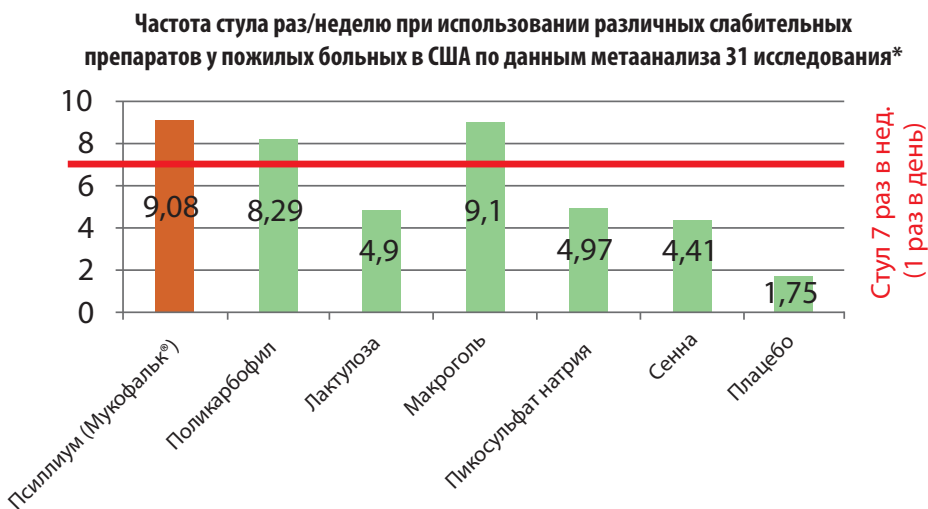
Можно предположить, что основным звеном патогенетической взаимосвязи ожирения, НАЖБП и запоров может служить дефицит ПВ в рационе, что открывает перспективы фармакотерапии коморбидной патологии. [75].

Лечение запора должно начинаться с рекомендаций по изменению образа жизни. Изменение образа жизни предполагает увеличение в рационе большого количества пищевых волокон: рекомендуемая норма 25-32 г в сутки, что соответствует приблизительно 400-450 г овощей и фруктов. Для предотвращения избыточного газообразования в кишечнике и снижения комплаенса нужно акцентировать внимание больного на постепенном увеличении ежедневного приема овощей и фруктов (в течение нескольких недель). Способствует снижению газообразования и тепловая обработка. Следующая рекомендация – прием достаточного количества жидкости (в среднем не менее 1,5 л в сутки). Еще одним необходимым условием является достаточная физическая активность: во многих руководствах она определяется как ежедневная 30-минутная ходьба быстрым темпом [83].

Уже на этапе диетических рекомендаций больному можно назначить отруби или псиллиум (Мукофальк®), который является единственным лекарственным препаратом пищевых волокон на нашем рынке. Кроме того, отруби и псиллиум могут служить примером применения принципа многоцелевой монотерапии, т.е. возможности использовать системные эффекты одного лекарства для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем (Л.Б. Лазебник, 1993 г.). Большинство пищевых волокон способствуют снижению общего холестерина в сыворотке крови, максимально этот эффект выражен у псиллиума, подтверждение гипополипидемического действия псиллиума мы получили и в нашей

работе [84]. Псиллиум также способствует снижению массы тела и является пребиотиком, обеспечивающим рост собственной микробиоты макроорганизма. В результате микробного метаболизма образуются короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся основным энергетическим субстратом для однослойного цилиндрического эпителия толстой кишки. Среднее количество псиллиума для оказания слабительного эффекта – 2-3 пакетика в день (обязательное условие эффективности – достаточное количество употребленной жидкости).

Рисунок 15. Высокая эффективность псиллиума при лечении запоров у пожилых (доказательность А)



- Только псиллиум и макроголь обеспечивают максимальный эффект лечения запоров у пожилых – **НАЛИЧИЕ ЕЖЕДНЕВНОГО МЯГКОГО СТУЛА**
- **НО ТОЛЬКО ПСИЛЛИУМ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА, АНТИ-ДИАБЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ, ПРОФИЛАКТИКУ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ И НОРМАЛИЗАЦИЮ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА**

НАЖБП, ХБП, дислипидемия

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как нарушение структуры или функции почек, выявляемое в течение более чем 3 месяцев и влияющее на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), скорости клубочковой филь-

трации (СКФ) (GFR, категории G1-G5) и Альбуминурии (*Albuminuria*, категории A1-A3), что сокращается как CGA [85].

Хроническая болезнь почек выявляется у 20-50% пациентов с НАЖБП, особенно на стадии НАСГ [86].

В литературном обзоре [87] авторы указали исследования, включающие пациентов с НАЖБП, СД и ХБП, и отметили, что частота встречаемости ХБП у больных с НАЖБП со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ составила 15% vs 9% ($p < 0,001$), по сравнению с больными без признаков поражения печени, независимо от таких традиционных факторов риска, как длительность диабета, гликемический контроль, использование липидснижающих препаратов, гипогликемизирующих, антигипертензивных и антитромбоцитарных средств, а также компонентов метаболического синдрома. В другом исследовании у пациентов с гистологически верифицированным неалкогольным стеатогепатитом степень снижения скорости клубочковой фильтрации и значеня альбуминурии значимо коррелировали с выраженностью гистогических изменений, нарастая по мере формирования фибротических изменений в печени, максимально при стадии F3.

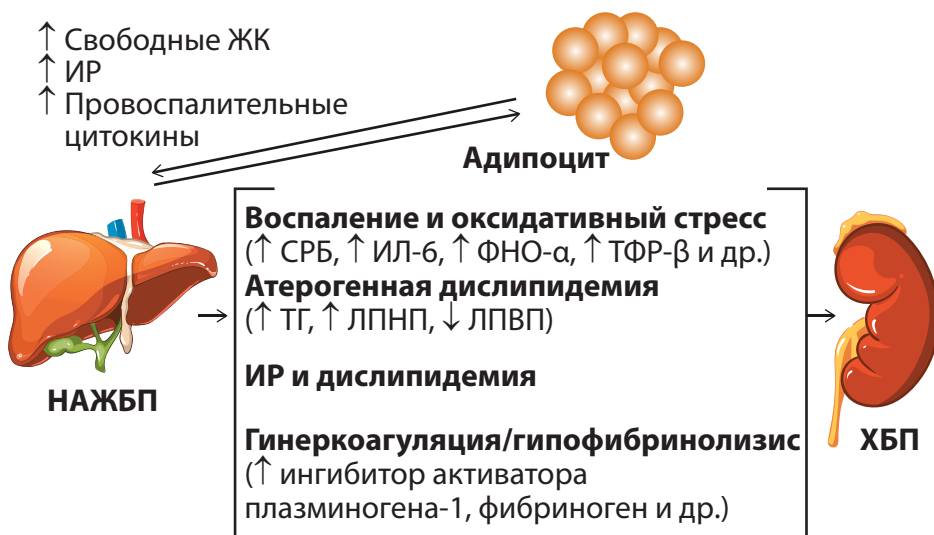
К возможным механизмам формирования ХБП относят выработку медиаторов в печени, способных вызывать повреждение почек или усиливать уже имеющееся повреждение, в том числе гормоны, свободные жирные кислоты, интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухолей альфа и другие провоспалительные цитокины. Другим фактором, связывающим НАЖБП, микроальбуминурию и ИР, может быть активация ренин-ангиотензиновой системы, которая влечет за собой не только кардиологические осложнения и изменения, но также оказывает воздействие на печень и почки.

Основными причинами, приводящими к развитию ХБП, служат сахарный диабет, артериальная гипертония и атеросклеротическое поражение сосудов. С другой стороны, ожирение, нарушения углеводного и липидного обменов в рамках метаболического синдрома ускоряют развитие и прогрессирование ХБП [88].

В исследовании [89] в 2010 году продемонстрирована связь между доказанной гистологически НАЖБП и ХБП, независимо от традиционных факторов риска, инсулинорезистентности и компонентов МС.

Как уже упоминалось, синтез различных предикторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β , активные формы кислорода, ингибитор активатора плазминогена-1, С-реактивный белок и интерлейкин-6, может быть связующим звеном между НАЖБП и ХБП. Прогрессирование НАЖБП усугубляет уже имеющуюся печеночную и системную ИР, которая способствует атерогенной дислипидемии, что играет важную роль в развитии и прогрессировании ХБП (рис. 16) [90].

Рисунок 16. Потенциальные механизмы развития и прогрессирования ХБП при НАЖБП [с изменениями из «Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Is there a link?»] [51]



Примечание: ЖК – жирные кислоты, ИР – инсулинорезистентность, СБР – С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ТФР- β – трансформирующий фактора роста β , НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ХБП – хроническая болезнь почек.

Атерогенная дислипидемия способствует развитию ХБП через рецепторно-опосредованное поглощение качественно аномальных липопротеинов клубочковыми и тубулоинтерстициальными клетками [91]. НАЖБП может способствовать развитию атерогенной дислипидемии с помощью нескольких механизмов: увеличивается

скорость секреции гепатоцитами холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в печени в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усиливается синтез триглицеридов и возрастает секреция липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), происходит снижение активности липопротеидлипазы, влекущее за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов, поступающих из кишечника в составе хиломикроннов и их остатков. Повышается активность печеночной липазы и ускоряется гидролиз обогащенных триглицеридами ЛПВП и ЛПНП; образуются модифицированные ЛПНП (мелкие плотные частицы) и снижается уровень холестерина липопротеинов высокой плотности [87].

Дислипидемия часто встречается у пациентов с ХБП, но определения только одного уровня ЛПНП, по мнению экспертов Рабочей группы KDIGO, недостаточно для достоверной оценки степени риска сердечно-сосудистых событий и, соответственно, выбора тактики ведения пациентов. Поэтому ими была предложена шкала (рис. 17) для оценки комбинированного риска терминальной или острой почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии. Рабочая группа предлагает оценивать риск сердечно-сосудистых событий у большинства пациентов с ХБП ежегодно. Следует учитывать, что риск возникновения коронарных событий у пациентов в возрасте ≥ 50 лет с ХБП заметно выше, чем у пациентов без ХБП.

Основными факторами, определяющими дислипидемию у пациентов ХБП, помимо скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и степени выраженности протеинурии, являются наличие сахарного диабета, применение иммуносупрессивной терапии, вид заместительной почечной терапии (ЗПТ) [лечение гемодиализом (ГД), перитонеальным диализом (ПД) или трансплантация почки], сопутствующие заболевания и нутриционный статус.

По мнению Рабочей группы, цифрами, которые должны привлечь внимание специалиста, являются уровень триглицеридов (ТГ), измеренный натощак, выше 11,3 ммоль/л (1000 мг/дл) или ЛПНП выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл).

После исключения модифицируемых (вторичных) причин гиперлипидемии врач принимает решение о назначении статинов на основании оценки риска сердечно-сосудистых осложнений. Если

степень риска предполагает лечение статинами, врач выбирает дозу статинов, доступных в данной стране и прошедших тестирование на безопасность их применения при ХБП.

Рисунок 17. Шкала KDIGO для оценки комбинированного риска терминальной или острой почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии

				Альбуминурия*			
				A1	A2	A3	
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая	
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль	
Стадии ХБ	СКФ, мгл/мин/1,73 м ²	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий**	Умеренный	Высокий
		C2	Незначительно снижена	60-89	Низкий**	Умеренный	Высокий
		C3a	Умеренно снижена	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
		C3b	Существенно снижена	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
		C4	Резко снижена	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
		C5	ТПН	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

* – альбуминурия определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи; альбуминурия >300 мг/г соответствует уровню протеинурии >0,5 г/л.
СКФ – рассчитывается по формуле СКД-EP1
** – низкий риск, т. е. как в общей популяции. При отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП

Основной целью назначения гиполипидемических препаратов является снижение заболеваемости и смертности от атеросклероза. Несмотря на обилие групп липидснижающих препаратов, только схемы, включающие статины (в том числе в комбинации с эзетимибом), убедительно продемонстрировали снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в популяции с ХБП. Сле-

довательно, рекомендуемый выбор препаратов у этой категории больных ориентирован на использование статинов (с эзетимибом или без него). Пациентам с тяжелой стадией ХБП рекомендуется снижение дозы статинов. Этому вопросу посвящено исследование SHARP, в котором для достижения целевого снижения ЛПНП, примерно до 0,83 ммоль/л (32 мг/дл), в течение периода лечения в 4,9 года 14 использовались более низкие дозы симвастатина (20 мг/сут) с добавлением эзетимиба (10 мг/сут). Но большинство пациентов с ХБП, учтенных в этом анализе, имели расчетную СКФ 45-59,9 мл/мин/1,73 м² и лишь очень немногие имели рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², у кого потребовалась коррекция дозы препаратов. Терапия статинами в комбинации с эзетимибом по сравнению с плацебо привела к значительному (на 17%) снижению относительного риска возникновения первичных конечных точек, за которые были приняты основные атеросклеротические события (коронарная смерть, ИМ, не-геморрагический инсульт или необходимость любой реваскуляризации) (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74-0,94).

Среди 6247 пациентов, не получавших диализа на момент рандомизации, лечение симвастатином в комбинации с эзетимибом не привело к снижению риска прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности (тХПН).

Большинство имеющихся клинических рекомендаций как в целом для популяции, так и в отношении различных категорий пациентов настаивают на важности достижения целевого уровня ЛПНП (например, уровень 1,8 или 2,6 ммоль/л [70 или 100 мг/дл]), что требует повторного измерения уровня ЛПНП и последовательного увеличения дозы статинов или комбинации нескольких групп гиполлипидемических препаратов в случае, если не достигнут целевой уровень. В отношении пациентов с ХБП Рабочая группа KDIGO не рекомендует такую стратегию, поскольку ни в одном клиническом исследовании не получены доказательства преимуществ такого подхода. Необходимо учитывать также существенную вариабельность результатов измерения ЛПНП у одного и того же пациента с ХБП на фоне лечения. Различия показателей уровня холестерина сыворотки у одного и того же пациента могут быть весьма значительными ($\pm 0,8$ ммоль/л [31 мг/дл]), особенно это касается общего холестерина (ОХС); поэтому повторные измерения не могут досто-

верно свидетельствовать о хорошей или плохой комплаентности. Кроме этого, нет достоверных данных о безопасности применения высоких доз статинов на фоне ХБП. Пациенты с ХБП больше подвержены риску побочных эффектов лекарств, возможно вследствие снижения их экскреции почками, распространенности полипрагматии и тяжелого коморбидного фона, свойственных этой популяции больных.

Заключение [85]: У взрослых в возрасте ≥ 50 лет с $\text{pСКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м², но не получающих лечение хроническим диализом и не являющихся реципиентами почечного трансплантата (СКФ категории G3a-G5), эксперты Рабочей группы KDIGO рекомендуют лечение статинами или комбинацией статинов с эзетимибом. (1A)

У взрослых в возрасте 18-49 лет с ХБП, не получающих лечение хроническим диализом и не являющихся реципиентами почечного трансплантата, эксперты предлагают лечение статинами, если имеется один или более дополнительных факторов (2A):

- коронарная патология в анамнезе (инфаркт миокарда или реваскуляризация);
- сахарный диабет;
- предшествующий ишемический инсульт;
- 10-летняя вероятность коронарной смерти или нефатального ИМ $> 10\%$.

Диагностика

Как правило, заболевание протекает незаметно, особенно на ранних стадиях, больные с НАЖБ не предъявляют никаких жалоб, и клиническая картина не имеет четких патогномоничных признаков.

Пациенты чаще обращаются к врачам разных специальностей по поводу ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, нарушения липидного и углеводного обмена.

Верификация НАЖБП осуществляется в следующих случаях:

- наличие стеатоза печени, по данным инструментальных или морфологических исследований;
- отсутствие злоупотребления алкоголем;
- отсутствие конкурирующих этиологических факторов;

- исключение других заболеваний печени:
 - вирусной инфекции (как минимум двумя независимыми друг от друга методами);
 - болезни Коновалова – Вильсона;
 - врожденной недостаточности α 1-антитрипсина;
 - идиопатического гемохроматоза;
 - аутоиммунного гепатита.

К основным (обязательным) диагностическим обследованиям, проводимым на амбулаторном уровне, относят:

- общий анализ крови;
- функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, ГГТП, ЩФ, общий белок и фракции, МНО, креатинин, мочевины);
- липидный профиль (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП);
- показатели углеводного обмена (глюкоза натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c), инсулин);
- маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HCV);
- аутоантитела (ANA), IgG;
- УЗИ органов брюшной полости – непрямая эластография печени (Fibroscan) у пациентов без очевидных признаков цирроза печени;
- ЭКГ.

Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Глюкозотолерантный тест, С-пептид
- Аутоантитела (ASMA, AAA, anti-LKM 1, anti-LC1, AMA, ANCA, anti-ds DNA, anti-ns DNA);
 - Церулоплазмин, медь в крови, суточная экскреция меди с мочой (для исключения болезни Вильсона – Коновалова);
 - Сывороточное железо, ферритин;
 - Коагулограмма (МНО вкл);
 - ПЦР: HBV DNA при наличии HBsAg (качественный тест, при положительном результате – количественный);
 - ПЦР: HCV RNA при наличии anti-HCV (качественный тест, при положительном результате – генотипирование);
 - ПЦР: HDV RNA при наличии anti-HDV (качественный тест, при положительном результате – количественный);
 - Acti-Test, Fibro-Test, NASH-Test, Steato-Test (при использовании зарегистрированных наборов);

- Пункционная биопсия печени для оценки критериев диагностики НАСГ;
- МРТ или КТ органов брюшной полости для оценки признаков диффузного и локального стеатоза, цирроза печени и его осложнений, а также МРТ или КТ с контрастным усилением для обнаружения и дифференциального диагноза объемных образований печени;
- Генетические исследования (С282У, Н63D для исключения патологий, дающих картину стеатоза; мутации в гене АТР7В для исключения болезни Вильсона – Коновалова);
- АФП (маркер ГЦК);
- ЭГДС для выявления варикозно расширенных вен пищевода и желудка;
- ЭХО-кардиография;
- Суточный мониторинг артериального давления и ЭКГ;
- Общий анализ мочи;
- Копрограмма.

Лабораторная диагностика помогает определить форму НАЖБП.

При отсутствии цитолитического синдрома следует поставить диагноз стеатоза печени, наличие цитолиза может соответствовать НАСГ, активность которого определяется в зависимости от степени повышения печеночных трансаминаз (обычно не превышающих 2-4 нормы) [7].

Оценивая соотношение уровня АЛТ и АСТ, чаще отмечается преобладание АЛТ (при алкогольном гепатите – уровень АСТ превышает уровень АЛТ). Для дифференцировки гистологически-верифицированного НАСГ от стеатоза были предложены пороговые значения показателей АЛТ (>60 ЕД/л) и АСТ (>35,2 ЕД/л). Высокий уровень ГГТП может служить предиктором выраженного фиброза печени у пациентов с НАЖБП. При сопутствующем метаболическом синдроме необходимо определение инсулинорезистентности, преимущественно по индексу НОМА-IR, расчет которого производится по формуле $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$ (НОМА-IR >2,27 указывает на инсулинорезистентность).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диа-

бета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (2016 г.), **УЗИ является методом выбора при скрининге НАЖБП.**

Данный метод обладает доступностью, невысокой стоимостью, достаточной степенью точности при диагностике НАЖБП. Чувствительность составляет 60-94%, а специфичность 66-97%. Однако у пациентов с морбидным ожирением (2-4 степень) чувствительность и специфичность метода снижаются. По данным УЗИ сложно отличить стеатоз от стеатогепатита, сам стеатоз по УЗИ диагностируется при содержании жира более 30%.

Ультразвуковыми критериями, позволяющими заподозрить НАЖБП, являются:

- умеренное увеличение размеров печени;
- снижение эхогенности парехимы (так называемый эффект «яркой» печени);
- обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка;
- «затухание» ультразвукового луча.

Другим методом, который становится все более распространенным, является **фиброэластометрия** печени, основанная на использовании корреляции механических свойств ткани печени, в частности ее эластичности, со степенью выраженности фиброза печени. Метод позволяет быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. Чувствительность и специфичность эластометрии составляет 70% и 84% соответственно, причем чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2-F4), превышая 90% [7].

Стадия фиброза – ключевой гистологический фактор прогноза при НАСГ [92]. Самое большое исследование на 619 пациентах с биопсией печени с медианной длительностью 12,6 лет (диапазон: 0,3-35,1 лет), показало, что только стадия фиброза определяла смертность и потребность в трансплантации печени. Независимо от степени выраженности воспаления на стадии фиброза 1 риск возрастал в 1,82 раз, на стадии 2 – в 1,91 раза, на стадии 3 – 1,9 раз, на стадии 4 (цирроз) – в 6,35 раз. Наиболее частыми осложнениями были кровотечения из расширенных вен пищевода, асцит и печеночная энцефалопатия.

К современным методам диагностики относят **КТ и МРТ**, которые нечасто используются в клинической практике из-за высокой стои-

мости. Проведение КТ с болюсным усилением повышает информативность исследования. МРТ обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средневывраженного стеатоза печени. МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени и чувствительность 85% и специфичность 100% при определении легкого стеатоза.

Существует большое количество **тестов/индексов** для диагностики стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП, которые основаны на клинических и лабораторных показателях. Например, для диагностики стеатоза был предложен тест NLFS (NAFLD liver fat score), который рассчитывается по формуле: $NLFS = -2,89 + 1,18 \times \text{метаболический синдром (да = 1, нет = 0)} + 0,45 \times \text{СД2 (да = 2, нет = 0)} + 0,15 \times \text{инсулин (мЕд/л)} + 0,04 \times \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}$. В крупной когорте пациентов (470 человек) было показано, что значение $NLFS > -0,640$ свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86% и специфичностью 71% с точностью $AUROC = 0,86$. Индекс HIS (Hepatic steatosis index), рассчитываемый по формуле: $HSI = 8 \times (\text{АЛТ} / \text{АСТ отношение}) + \text{ИМТ} + 2$ (если женщина) $+ 2$ (если имеется сахарный диабет). Пороговое значение $HSI > 36,0$ свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью $AUROC = 0,812$.

Шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score, NFS) (<http://www.naflscore.com>) включает формулу $-1,675 + 0,037 \times \text{Возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{Гипергликемия натощак/или СД}^* + 0,99 \times \text{АсАТ/АлАТ} - 0,013 \times \text{Количество тромбоцитов (} \times 10^9\text{/л)} - 0,66 \times \text{Альбумин (г/дл)}$.

* При наличии одного из вариантов нарушения углеводного обмена индекс равен 1, в противном случае – 0 (СД диагностируют при уровне глюкозы 7,0 ммоль/л и выше) либо в том случае, если пациент получает гипогликемическую терапию; гипергликемией считают уровень глюкозы 5,6-7,0 ммоль/л натощак [7].

Пункционная биопсия печени с гистологическим исследованием является «золотым стандартом» диагностики заболеваний печени, при оценке которой применяют шкалу оценки выраженности фиброза печени – систему METAVIR или индекс Knodell.

Таблица 2. Клиническое значение параметров

Оцениваемый параметр	Маркер	Интерпретация
Возраст пациента	Годы	Чем старше пациент, тем выше вероятность более длительного протекания заболевания
Индекс массы тела	ИМТ	Чем выше ИМТ, тем более выражены метаболические нарушения и больше вероятность фиброза печени
Нарушения углеводного обмена	Гипергликемия натощак или СД 2-го типа	Значимый фактор риска фиброза
Воспаление и некроз в печени	Соотношение АСТ/АЛТ	<ul style="list-style-type: none">• Считается, что соотношение АСТ/АЛТ > 2 указывает на АБП• При НАЖБП АСТ/АЛТ > 0,8 указывает, как полагают, на более выраженную степень фиброза
Гиперспленизм и усиление агрегации тромбоцитов	Тромбоциты	Указывает на хроническое течение
Синтетическая функция печени	Альбумин	Маркер, как правило, хронического заболевания печени (печеночноклеточная недостаточность)

К основным противопоказаниям пункционной биопсии относят: 1) тромбоцитопению (менее 50 000 в мкл), 2) нарушение гемостаза (АЧТВ и тромбиновое время не более 1,5 нормы; уровень ПИ не менее 75%), 3) билиарную гипертензию, 4) холангит.

К сожалению, при биопсии не всегда удается получить истинное представление о морфологических изменениях в печени (например, при получении малоинформативного материала), а также возможно развитие осложнений (кровотечение, подкапсульные гематомы печени и др.). С учетом этих данных этот метод не может быть рутинным исследованием, поэтому предпочтение отдается неинвазивным методикам оценки фиброза печени, таким как эластометрия и сывороточные маркеры фиброза.

Биопсия печени показана в следующих ситуациях: возраст старше 45 лет и хронический цитолитический синдром неустановленной этиологии; сочетание хронического цитолитического син-

дрома неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями метаболического синдрома, независимо от возраста. Однако, будучи инвазивным вмешательством, биопсия печени также имеет ограничения и недостатки. Например, госпитализация с временной нетрудоспособностью, для адекватной интерпретации результатов требуется патологоанатом с опытом в гепатологии, что делает данный метод исследования достаточно дорогим. Еще один существенный недостаток биопсии печени – одинаковая гистологическая картина, получаемая при различных заболеваниях печени, включая и НАЖБП. Отрицательная прогностическая ценность одной биопсии для диагностики НАСГ может составлять до 74% [93].

Заканчивая данный раздел, следует привести выдержки из Рекомендаций [94]:

Раздел «Диагностика НАЖБП»

Рекомендация 7: Случайно выявленные признаки или симптомы, характерные для НАЖБП при инструментальном обследовании, изменения биохимических показателей сыворотки крови дают основание предполагать наличие заболевания и проводить дальнейшее исследование (сила-1, уровень-А).

Рекомендация 8: У пациента со случайно выявленном при инструментальном обследовании стеатозе, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания и нормальных биохимических показателей целесообразно провести оценку метаболических факторов, альтернативных причин его возникновения (сила-1, уровень-А).

Рекомендация 9: Наличие метаболического синдрома, положительные результаты диагностической панели «ФиброМакс» (Фибро-Тест, Акти-Тест, Стеато-Тест, Нэш-Тест и Аш-Тест), NFS-индекса могут быть использованы для верификации у лиц с высоким риском развития НАСГ и прогрессирующего фиброза печени (сила-1, уровень-В).

Рекомендация 10: При обнаружении у пациентов НАЖБП в сыворотке крови высоких титров аутоантител в сочетании с другими признаками иммунного воспаления необходимо

провести полное обследование для исключения аутоиммунного заболевания (сила-1, уровень-В).

Рекомендация 11: У пациентов с хроническими заболеваниями печени наличие стеатоза и стеатогепатита диктует целесообразность оценки метаболических и альтернативных факторов риска их развития (сила-1, уровень-В).

Рекомендация 12: Концентрация СК18 в сыворотке может быть перспективным биомаркером для диагностики НАСГ, но в повседневной клинической практике преждевременно его рекомендовать для широкого использования (сила-1, уровень-В).

Рекомендация 13: Пациентам с циррозом печени в исходе НАСГ целесообразно проведение скрининга для верификации проявлений портальной гипертензии (варикозного расширения вен пищевода и желудка) в соответствии с существующими практическими рекомендациями (сила-1, уровень-Б).

Лечение

Лечение пациента с НАЖБП должно быть комплексным и назначаться с учетом коморбидности. Многочисленные исследования говорят о взаимосвязи между неправильным питанием, образом жизни и развитием, и прогрессированием НАЖБП.

Эффективность немедикаментозных методов лечения при НАЖБП подтверждена в ряде работ: а именно снижение массы тела, увеличение физической нагрузки, строгое соблюдение диеты, в том числе уменьшение калорийности пищи, отказ от курения.

В распоряжении правительства Российской Федерации от 25 октября 2010 г. № 1873-р (Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года) сказано, что «питание большинства взрослого населения не соответствует принципам здорового питания из-за потребления пищевых продуктов, содержащих большое количество жира животного происхождения и простых углеводов, недостатка в рационе овощей и фруктов, рыбы и морепродуктов, что приводит к росту

избыточной массы тела и ожирению, распространенность которых за последние 8-9 лет возросла с 19 до 23%, увеличивая риск развития сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и других заболеваний». В заключении также говорится о том, что необходимо усиление пропаганды здорового питания населения, в том числе с использованием средств массовой информации; снижение распространенности ожирения и гипертонической болезни среди населения – на 30%; сахарного диабета – на 7%.

При ожирении и повышенной массе тела лечебное питание должно быть направлено на постепенное снижение веса. Следует проводить коррекцию состава рациона: ограничивать калорийность пищи, исключить такие компоненты, как простые углеводы, напитки с высоким содержанием фруктозы, готовые блюда, в том числе фастфуд [94].

Считается, что средиземноморская диета (или средиземноморский тип питания) имеет научные доказательства пользы для здоровья человека и включена в российские и международные клинические рекомендации для пациентов с НАЖБП. Данный тип питания поддерживает достигнутые результаты по снижению веса тела в течение длительного времени, позволяет корректировать метаболические изменения (липидный профиль, инсулинорезистентность), уменьшает воспалительные изменения в печени и фиброз, а также способствует профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета (в свою очередь, доказана четкая ассоциация этих состояний с НАЖБП) [95]. Кроме этого, показано, что средиземноморская диета, по сравнению с диетой, ограничивающей потребление жиров, лучше способствуют разрешению стеатоза [96, 97].

У пациентов с НАЖБП рекомендуется ограничение потребления фруктозы и насыщенных жиров [98].

Существуют определенные проблемы при соблюдении диеты – это низкая приверженность, постоянное чувство голода, риск поражения органов пищеварения. Быстрое снижение веса и использование очень низкокалорийной диеты (<500 ккал/сут) не рекомендуется больным НАЖБП, так как активирует воспаление и фиброгенез в печени.

Основной вклад в снижение массы тела вносит уменьшение калорийности пищи [99]. В современной диетологии происходит смеще-

ние фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону целой диеты и пищевого поведения. Приоритет отдается продуктам с низкой энергетической емкостью и увеличению доли продуктов, богатых жидкостью, что приводит к более выраженному снижению массы тела [100]. Примером служит исследование, в котором сравнивалась эффективность двух диетических режимов у женщин с ожирением. Одна группа получала совет по ограничению потребления жирной пищи, вторая группа – уменьшить потребление жирной пищи и одновременно увеличить потребление пищи с высоким содержанием воды за счет овощей и фруктов. Обе группы показали достоверное снижение массы тела ($p < 0,0001$), однако во второй группе отмечено более выраженное достоверное снижение веса тела ($6,4 \pm 0,9$ кг vs. $7,9 \pm 0,9$ кг, $p = 0,002$). Пациенты второй группы также сообщали о менее выраженном чувстве голода, чем в первой группе ($p = 0,003$).

Следует указать и на необходимость соблюдения некоторых правил пищевого поведения [101]: 1) ограничение размера порций, отказ от больших порций во время приема пищи вне дома; 2) регулярное питание в одно и то же время: 3 основных приема пищи и не более 2 «перекусов»; 3) ограничение насыщенных жиров; 4) увеличение потребления фруктов и овощей (минимум 5 порций в день); 5) увеличение потребления клетчатки; 6) ограничение сладких напитков.

Практически все современные диеты включают употребление большого количества пищевых волокон (ПВ) – 20-30 г в сутки. В том числе и в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) отмечено, что минимальная суточная доза пищевых волокон должна составлять не менее 30 г в сутки, что соответствует 400 г овощей и фруктов. При этом большинство людей использует ежедневно всего около 15 г пищевых волокон.

В нашем исследовании на фоне 24-недельного приема Мукофалька ИМТ снижался в среднем на 4,75-9,80% без существенных ограничений пищевых пристрастий пациентов [55]. Факт снижения индекса массы тела объясняется тем, что Мукофальк®, являясь природным источником пищевых волокон, увеличивает время пребывания пищи в желудке и уменьшает объем потребляемой пищи,

а следовательно, и калорийность. Другой механизм действия псиллиума при ожирении, описанный в литературе, – адсорбция части жиров и холестерина из пищи [102].

Физические упражнения даже без соблюдения диеты значительно снижают содержание жира в печени, при этом масса тела может не уменьшиться или уменьшиться незначительно, что возможно оказывает действие на печеночные маркеры апоптоза. Ryuki H. с соавторами показал, что аэробные и силовые упражнения улучшили стеатоз печени [103]. На фоне физических упражнений уменьшается висцеральное отложение жира и концентрация в крови свободных жирных кислот. Вероятность развития НАСГ или выраженного фиброза при НАСГ физические упражнения снижают на треть [104]. Регулярная физическая активность, умеренные аэробные нагрузки длительностью 150-200 минут в неделю (ходьба в среднем темпе, плавание, езда на велосипеде) позволяют добиться редукции висцерального ожирения, уменьшения уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, а также уменьшения инсулинорезистентности [105, 106]. Помимо аэробных, силовые тренировки также успешно позволяют добиться регресса массы тела и улучшения гистологической картины печени [107].

При проведении немедикаментозной терапии НАЖБП наилучший эффект достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями. По данным Johnson N. с соавторами, соблюдение гипокалорийной диеты в течение 4 недель пациентами с НАСГ и систематических аэробных физических упражнений через год привело к значительному улучшению гистологической картины, снижению степени висцерального ожирения (на 12%), уменьшению уровня триглицеридов в печени (на 21%) и свободных жирных кислот в плазме крови [108].

Достижение идеальной массы тела у больных с МС и НАЖБП в большинстве случаев – нереальная цель, но уменьшение массы тела на 10-15% от исходной уже дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения висцерального жира и регресса системной гиперинсулинемии.

Снижение массы тела (что достигается одной диетой или диетой в сочетании с физической активностью) на 3-5% необходимо для

улучшения стеатоза, но для снижения воспаления при неалкогольном стеатогепатите нужно снижение веса до 10% [109, 110].

НАЖБП и ожирение относятся к модифицируемым факторам риска неблагоприятных последствий для здоровья человека; нормализация массы тела как результат правильного питания и адекватных физических нагрузок приводит к значительному улучшению прогноза пациента.

Пациентам без НАСГ или фиброза рекомендованы только здоровое питание и физическая активность без фармакотерапии.

Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия пациентов с НАЖБП направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений.

На ранней стадии развития НАЖБП (стеатоз) лекарственной коррекции не требуется, но при развитии стеатогепатита с фиброзом печени назначается адекватная фармакотерапия. Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO, фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ($\geq F2$). В рекомендациях AASLD эта подгруппа пациентов также относится к приоритетной для назначения фармакотерапии.

При решении вопроса о назначении фармакотерапии учитываются сопутствующие заболевания, которые способствуют прогрессированию патологии печени (такие, как сахарный диабет, метаболический синдром и др.).

Учитывая взаимосвязь между гиперинсулинемией и развитием НАЖБП целесообразно назначение препаратов, влияющих на инсулинорезистентность: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон).

Ранее в исследованиях было показано, что **метформин** снижает инсулинорезистентность, выраженность стеатоза печени и гепатомегалию у пациентов с НАЖБП. Позднее появились результаты терапии метформином при НАСГ, которые не подтвердили положительное влияние препарата в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время применение этого лекарства в рамках лечения НАЖБП не рассматривается [111].

На фоне применения **пиоглитазона** у пациентов с НАЖБП отмечалось повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня триглицеридов, повышение экспрессии транспортеров глюкозы. Терапия пиоглитазоном у пациентов с НАЖБП в дозе 30-45 мг/сут приводила к регрессу синдрома цитолиза, стеатоза и инсулинорезистентности, а также приводила к нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо. В метаанализе Alam F. et al. (2019) показано, что прием пиоглитазона достоверно связан с увеличением массы тела [112].

Витамин Е (токоферол) является универсальным протектором клеточных мембран от окислительного повреждения, защищает биомембраны от их перекисной деструкции. Витамин Е является антигипоксантом, стабилизирующим митохондриальную мембрану и экономящим потребление клетками кислорода. Витамин Е в суточной дозе 800 МЕ у пациентов с НАЖБП, не страдающих СД, позволяет снизить выраженность стеатоза и стимулировать регресс НАСГ [94]. Терапия витамином Е (800 мг/сутки) приводит к нормализации уровня печеночных трансаминаз, а также положительно влияет на гистологическую картину у пациентов с НАСГ без сочетанного сахарного диабета. Однако, согласно американским рекомендациям (AASLD, 2018 г.), витамин Е в настоящее время не используется для лечения НАСГ у пациентов с сахарным диабетом любого типа, НАСГ не подтвержденного биопсией и НАСГ на стадии цирроза или при криптогенном циррозе. Также длительное применение витамина Е в высоких терапевтических дозах сопряжено с повышением риска развития геморрагического инсульта, рака простаты и общей летальности в популяции [111].

S-адemetионин – универсальный антиоксидант, участвует в трех основных типах биохимических реакций: трансметилирование, транссульфирирование и аминопропилирование. Убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии S-аденозил-L-метионина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено. S-аденозил-L-метионин назначается в дозе 800-1600 мг/сутки (таблетированные формы) или 400-800 мг/сутки (форма для внутримышечного или внутривенного введения). Данные об адекватной продолжительности терапии отсутствуют [94].

L-орнитин-L-аспартат (LOLA) – это смесь эндогенных аминокислот с доказанной способностью усиливать выведение аммиака при паренхиматозных повреждениях печени. Показана возможность дозозависимого эффекта на выраженность стеатоза печени у пациентов с НАЖБП, а у пациентов с НАСГ значительно улучшались показатели КТ. Основной механизм действия этого препарата – выведение аммиака при хроническом заболевании печени путем интенсификации синтеза мочевины перипортальными гепатоцитами (L-орнитин является промежуточным продуктом метаболизма в цикле образования мочевины) и синтеза глутамина с помощью фермента глутаминсинтетазы (GS), локализованного в перивенозных гепатоцитах, и в скелетных мышцах. В результате этих механизмов происходит улучшение печеночной микроциркуляции. Прием L-орнитин-L-аспартата осуществляется перорально в дозе 6-9 г/сутки [94].

Учитывая частое сочетание НАСГ с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, у лекарственного препарата при лечении данной патологии печени должно быть нейтральное, а лучше – положительное влияние на углеводный или липидный обмены.

Этим требованиям отвечает **урсодезоксихолевая кислота**, назначение которой целесообразно с целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП.

УДХК – представляет собой гидрофильную нецитотоксичную желчную кислоту, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3-5% пула желчных кислот. УДХК применялась еще в древнем Китае для лечения заболеваний желудка, кишечника и печени.

УДХК (Урсофальк®) обладает доказанным цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами. Доказано влияние на синдром холестаза, на синдром цитолиза; имеется большая доказательная база в отношении антифибротического действия по сравнению с эссенциальными фосфолипидами и адеметионином, получены достоверные данные о влиянии на углеводный и липидный обмены, о профилактическом действии в отношении ГЦК. Доказано вли-

яние на выживаемость на моделях других заболеваний печени (например, ПБХ).

Цитопротективный эффект определяется способностью УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивой по отношению к повреждающим. Антиапоптотический эффект УДХК связан с угнетением митохондриального пути апоптоза за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки. Иммуномодулирующее действие УДХК основано на снижении синтеза ряда провоспалительных цитокинов. В обзоре, включавшем 12 РКИ (7 исследований – монотерапия УДХК, 5 – комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов), опубликованы результаты, которые показывают улучшение функции печени, уменьшение выраженности стеатоза и фиброза.

Рандомизированное двойное слепое исследование, включающее пациентов с гистологически доказанным НАСГ (126 пациентов, курс лечения – 12 месяцев) показало достоверное значительное снижение уровней печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТП) по сравнению с плацебо и уменьшение прогрессирования фиброза печени в динамике по данным FibroTest [113].

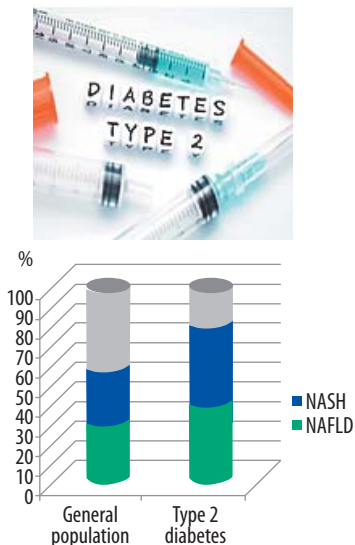
Так как у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отмечается высокая частота встречаемости стеатоза печени и неалкогольного стетогепатита [114], важно влияние УДХК на углеводный обмен.

По данным метаанализа, УДХК достоверно снижает уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина [115], в связи с этим Урсофальк® может эффективно и безопасно применяться у больных НАСГ и сахарным диабетом 2-го типа.

В нескольких исследованиях было доказано превентивное действие УДХК на развитие гепатоцеллюлярной карциномы, причем было продемонстрировано, что УДХК ингибирует рост ГЦК дозозависимым образом [116].

У пациентов с НАЖБП применение УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени; дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению толщины комплекса интима-медиа [117].

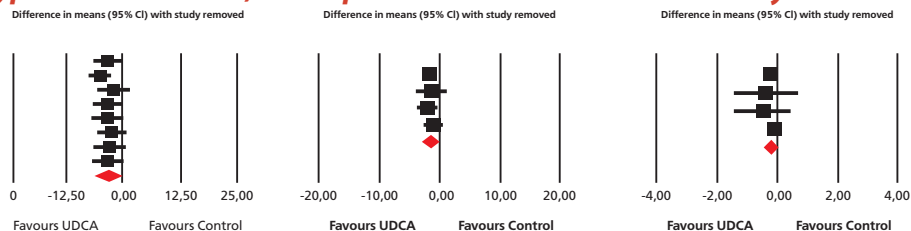
Рисунок 18. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отмечается высокая частота встречаемости стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита*



- У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нормальным уровнем трансаминаз **стеатоз** по данным МРТ был диагностирован у 76% пациентов, а **НАСГ – у 56% пациентов**, которым была проведена биопсия печени
- Кроме того, данное исследование еще раз подтверждает, что уровень аминотрансфераз не всегда коррелирует со степенью выраженности неалкогольного стеатогепатита и является слабым предиктором НАСГ

* Portillo Sanchez P., Bril F., Maximos M., Lomonaco R., Biemacki D., Qirsak B. et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 2231.

Рисунок 19. По данным метаанализа, УДХК достоверно снижает уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина*



Снижение глюкозы в среднем на 0,18 ммоль/л

Снижение гликированного гемоглобина в среднем на 0,41%

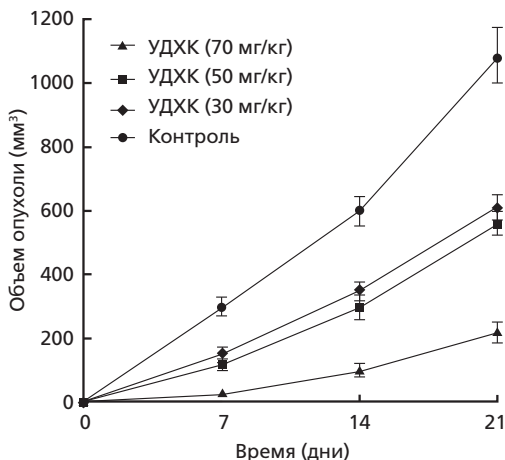
Снижение инсулина в среднем на 1,50 мг/дл

Урсофальк® может безопасно применяться у пациентов с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа

* Sanchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendia M. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. LE.Pharmacol Res. 2018 Sep; 135: 144-149.

Рисунок 20. Антагонистическое влияние УДХК на клетки ГЦК было продемонстрировано как *in vitro*, так и *in vivo**

Влияние УДХК на рост ГЦК в экспериментальной модели *in vivo* (по Н. Liu и соавт., 2015 г.)



В работах Оуата К. и соавт. (2002 г.), Liu H. и соавт. (2007 г.), Zhu L. и соавт. (2014 г.) показано, что УДХК ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток ГЦК. В одной из последних экспериментальных работ Liu H. и соавт. (2015 г.) на модели *in vivo* было продемонстрировано, что УДХК ингибирует рост ГЦК дозозависимым образом

* Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гепатоцеллюлярная карцинома: пособие для врачей. Москва, 2018.

УДХК стабилизирует физико-химические свойства желчи и предотвращает осаждение кристаллов в просвете желчного пузыря (ЖП), обеспечивает слабый холекинетический эффект, способствует восстановлению моторной функции желчевыводящих путей, снижает риск образования билиарного сладжа и конкрементов в ЖП.

В рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL) по медикаментозной профилактике ЖКБ не входят препараты УДХК. Считается, что характер питания, регулярная физическая активность и поддержание идеальной массы тела могут способствовать предупреждению образования холестериновых камней желчного пузыря и камней желчных путей с клиническими проявлениями (слабые рекомендации, основанные на доказательствах низкого качества) [118]. Однако были опубликованы работы, в которых отмечены ситуации, когда может быть рекомендован временный прием УДХК (не менее 500 мг в день до стабилизации массы тела). Это актуально при быстром снижении массы тела при соблюдении очень низкокалорийной диеты или после бариатрической операции. Эффективность УДХК для профилактики камнеобразования показана в двойном слепом рандоми-

зированной плацебо-контролируемом исследовании. Пациенты с ожирением и наложением обходного желудочного анастомоза (n=233) в целях снижения массы тела показали достоверно меньшую частоту формирования конкрементов на фоне приема УДХК в сравнении с плацебо. В 2014 году опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа по изучению эффективности диет и УДХК в профилактике образования конкрементов в желчном пузыре [119]. Метаанализ показал, что прием УДХК способствует профилактике камнеобразования у пациентов на низкокалорийной диете и после бариатрической хирургии. Снижение веса было более выраженным у пациентов после бариатрической хирургии (медиана – 41 кг; диапазон 25-51) по сравнению с пациентами на низкокалорийной диете (медиана – 10 кг; диапазон 6-25), а профилактическое действие УДХК было более выраженным у пациентов на низкокалорийной диете (процент пациентов с образованием камней в основной и контрольной группах 28% и 9% соответственно), чем после бариатрической хирургии (19% и 3%).

Необходимость назначения и длительность терапии УДХК определяется степенью воспалительно-некротических и фиброзных изменений в печени.

При высокой степени фиброза и воспалительного процесса назначение УДХК не вызывает сомнения, длительность около года и более.

При низкой степени фиброза и воспаления применение УДХК оправдано при сопутствующем метаболическом синдроме и/или билиарной патологии.

Наши коллеги провели сравнительное исследование различных препаратов УДХК при билиарном сладже (БС) [120]. Лучшая динамика литолиза БС, восстановления сократительной функции желчного пузыря (ЖП), купирования клинической симптоматики отмечена в группе пациентов, получавших Урсофальк®, по сравнению с группой пациентов, проводивших лечение другими препаратами УДХК. Рекомендуемая длительность курса терапии при лечении БС по типу «замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков» при назначении стандартных доз составляет 6 месяцев.

Рисунок 21. В каких случаях требуется назначить гепатопротекторный препарат у пациентов с НАЖБП: общий подход

СТЕПЕНЬ ВОСПАЛЕНИЯ И НЕКРОЗА	ВЫСОКАЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Терапия до нормализации печеночных ферментов от 1 до 3 мес. • Для профилактики фиброза при наличии МС 6-12 мес. и более 	<ul style="list-style-type: none"> • Терапия до нормализации печеночных ферментов и регресса фиброза, длительно 6-12 мес. и более
	НИЗКАЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдение при отсутствии МС • УДХК при сопутствующей билиарной патологии • Возможно для профилактики фиброза при МС 	<ul style="list-style-type: none"> • Терапия с оценкой регресса фиброза, длительно 6-12 мес. и более
		F0-1-2	F3-4
		СТЕПЕНЬ ФИБРОЗА	

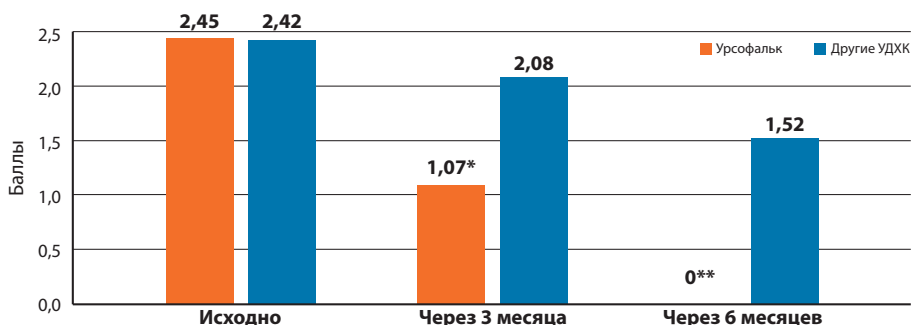
Рисунок 22. Количество пациентов с сохраненным билиарным сладжем в группе Урсофальк® через 3 и 6 месяцев терапии было 20% и 4% соответственно, тогда как в группе других УДХК – 54% и 33%*



Урсофальк® был более эффективен по сравнению с другими УДХК в отношении наиболее выраженной стадии сладжа – замазкообразной желчи в виде подвижных или фиксированных сгустков

В работе профессора Бакулина И.Г. с соавт. продемонстрирована эффективность референтного препарата Урсофальк® по сравнению с другими представителями УДХК в растворении билиарного сладжа.

Рисунок 23. В группе Урсофальк® через 3 месяца терапии выраженность билиарной боли уменьшалась в 2 раза, и боль прекращалась к 6-му месяцу терапии*



Степень выраженности билиарной боли:

0 баллов – симптомов нет;

1 балл – симптом слабо выраженный, не требующий приема лекарственных средств;

2 балла – симптом умеренно выраженный, существенно не нарушающий дневную активность больного, но заставляющий принимать лекарственные средства;

3 балла – симптом выраженный, делающий невозможным выполнение обычной деятельности и требующий обращения к врачу.

*p<0,05

**p<0,01

Таблица 3. В группе Урсофальк® через 6 месяцев терапии достоверно увеличивался коэффициент опорожнения (КО) и фракция выброса (ФВ) желчного пузыря*

Исследуемый параметр	Группа 1 (Урсофальк®)		Группа 2 (другие УДХК)	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
КО (%)	43±6,5	60±6,5*	43±6,9	48±2,6
ФВ (мл)	16±5,7	29±7,1*	17±3,2	20±1,5

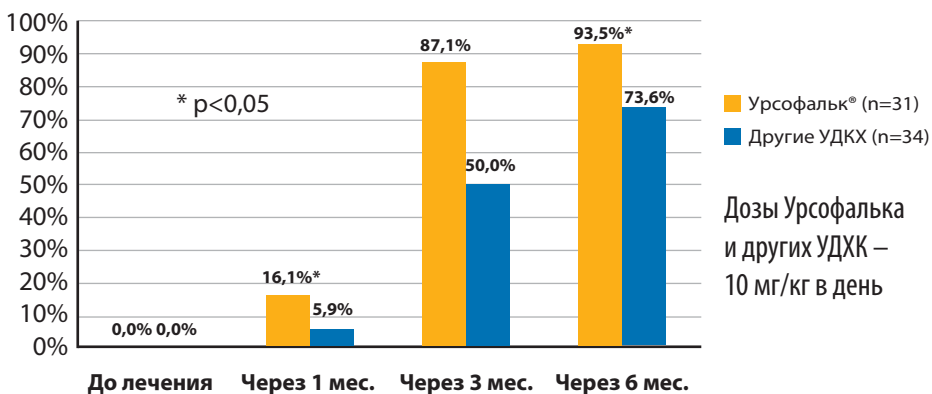
* p<0,05

В настоящее время на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Следует отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк® (Германия). Это обусловлено качеством субстанции, обширной доказательной базой, а также скоростью достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. Применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии. Известно, что чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение

меньших доз препарата, а вследствие разницы концентраций УДХК в желчи эффективная дозировка препаратов – аналогов УДХК может требовать увеличения дозы.

Рисунок 24. Эффективность референтного препарата Урсофальк® в растворении билиарного сладжа по сравнению с другими препаратами УДХК**

Процент пациентов с полным растворением билиарного сладжа



- Статистически достоверная разница в эффективности между Урсофальком и другими УДХК сохранялась на протяжении всего времени наблюдения
- Максимальная эффективность растворения билиарного сладжа на Урсофальке через 6 месяцев терапии составила 93,5%; тогда как на других УДХК только 73,6%

Учитывая разнонаправленное действие Урсофалька, можно сказать, что он является примером принципа рациональной фармакотерапии – многоцелевой монотерапии, т.е. возможности использовать системные эффекты одного лекарства для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем (Л.Б. Лазебник, 1993 г.).

Учитывая высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и смертности, коррекция липидного обмена у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии. Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO и AASLD, статины могут быть использованы в рамках терапии НАЖБП для коррекции ассоциированной дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом статины не оказывают положительного или отрицательного влияния на состояние печени.

Рисунок 25. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – универсальный препарат для коррекции нарушений печени и желчных путей при МС



У больных НАЖБП статины могут быть рекомендованы для коррекции дислипидемии, но с учетом их гепатотоксического риска. Однако для специфического лечения НАСГ применять статины не рекомендуется [94].

Учитывая значительную роль синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в развитии НАЖБП, оправдано применение препаратов, потенциально способных предотвращать развитие СИБР и корректировать развивающуюся эндотоксемию. Такими препаратами являются пребиотики, положительное влияние которых на течение НАСГ и на фиброгенез печени продемонстрировано в нескольких клинических исследованиях.

Известно, что нерастворимые пищевые волокна, помимо пробиотической активности, своих сорбционных свойств, также обладают цитопротекторной активностью и способны нормализовывать пассаж кишечного содержимого. Из всех существующих на сегодняшний день пищевых волокон только псиллиум, имеющий в своей основе оболочку семян подорожника, обладает всем необходимым

Таблица 4. Лечение пациентов с НАЖБП: сводные данные

Метод лечения	Эффект	Комментарии
Снижение массы тела на 7-10%, снижение калоража пищи на 500-1000 ккал	Положительная гистологическая динамика	Степень регресса фиброза печени не установлена
Применение омега-3 ПНЖК	Регресс стеатоза печени: снижение уровня триглицеридов	Точная дозировка не установлена, длительный курсовой прием в течение года приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений
Потребление кофе	Снижение риска развития фиброза печени	Оптимальное количество потребления напитка не установлено
Повышение физической активности	Снижение степени висцерального ожирения; регресс стеатоза печени; снижение уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, уменьшение инсулинорезистентности	Хороший эффект наблюдается при совмещении с гипокалорийной диетой
Витамин Е (800-1000 мг/сут)	Положительная гистологическая динамика при приеме препарата в течение 2 лет	Необходимы дальнейшие исследования. Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Пиоглитазон (30-45 мг/сут)	Положительная гистологическая динамика при применении от 6 месяцев до 2 лет; уменьшение инсулинорезистентности	Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Пентоксифиллин	Положительная гистологическая динамика	Данные небольших исследований
Статины	Снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированной с ними смертности	Безопасны у пациентов с НАЖБП
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Потенциально снижают риск развития фиброза печени	Крупные исследования на популяции пациентов с НАЖБП не проводились
Урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг/сутки	Улучшение функции печени; положительная гистологическая динамика	Наибольшая эффективность достигается при комбинированной терапии

комплексом свойств. В качестве пищевых волокон может применяться псиллиум (Мукофальк®), одна из фракций которого стимулирует развитие нормальной микрофлоры кишечника (фракция С), что оправдано при лечении НАСГ в сочетании с СИБР.

Нарушения функции печени при COVID-19

В патологический процесс при COVID-19 вовлекаются различные органы и системы, в связи с этим клиническая картина довольно разнообразна. В последнее время появляется все больше работ, посвященных поражению желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2. При тяжелом течении коронавирусной инфекции описаны случаи острой печеночной недостаточности [121].

Механизмы поражения печени при COVID-19

Диагноз COVID-19 подтверждается при выявлении РНК SARS-CoV-2 в биологических средах и антител в сыворотке крови. Недавно опубликованы данные о том, что нарушения функции печени обнаруживаются у 14-53% пациентов с COVID-19 [122]. У больных с легкой степенью COVID-19 повреждение печени сопровождается 2-3-кратным повышением уровня трансаминаз и билирубина и часто носит транзиторный характер, восстановление показателей до нормальных значений происходит без специального лечения [122]. Более чем у половины пациентов с инфекцией COVID-19 отмечаются повышение активности ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТП), а также повышение показателей билирубина.

Патогенез повреждения печени при коронавирусной инфекции изучен недостаточно. Рассматриваются различные факторы: такие, как вирус-индуцированное влияние, системное иммунное воспаление, гипоксия, лекарственное повреждение гепатотоксичными препаратами и др. [123].

По данным морфологических изменений печени у пациентов, умерших от COVID-19, определяли микровезикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, отмечено преобладание нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы

в синусоидах [124]. Указанные гистологические изменения могут быть обусловлены воздействием SARS-CoV-2 на гепатоциты, но не позволяют исключить лекарственно-индуцированное повреждение печени [125]. При исследовании биоптатов выявлены такие гистологические признаки, как усиление апоптоза, наличие ацидофильных тел, увеличение гепатоцитов и их умеренный микровезикулярный стеатоз, портальное воспаление [126-129].

Существует гипотеза, объясняющая поражение печени у пациентов с COVID-19. Предполагают, что коронавирус через рецепторы ACE2 может непосредственно повреждать холангиоциты, эндотелиальные, перивенулярные клетки и гепатоциты.

Возможно влияние инфекции через нарушенный барьер слизистой оболочки кишечника и билиарный тракт. По экспериментальным данным экспрессия и активность ACE2 значимо повышались в гепатоцитах и холагиоцитах при гипоксии [130, 131].

Также существует предположение, что новая коронавирусная инфекция, как и другие вирусные инфекции, может вызывать «реактивный гепатит» и ухудшать течение хронических диффузных заболеваний печени за счет развития системной воспалительной реакции и цитокиновой агрессии. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, усилению патологического повреждения печени могут способствовать реактивация вирусных гепатитов (B, C, D, E), прогрессирование неалкогольного стеатогепатита, прогрессирование и декомпенсация цирроза печени [132].

К риску развития тяжелой формы COVID-19 относят пациентов старших возрастных групп, больных сахарным диабетом, ожирением, которые, как известно, ассоциированы с НАЖБП и прогрессирующим фиброзом [133, 134]. НАЖБ, вероятно, рассматривается как часть метаболического синдрома в этой группе пациентов, что может усложнить проблему [121].

Не так давно опубликованы данные анализа историй болезни пациентов с COVID-19, госпитализированных в больницы Нью-Йорка, в которых показано, что самыми часто встречающимися заболеваниями, помимо артериальной гипертензии (56,6%), были ожирение (41,7%) и сахарный диабет (33,8%) [135]; сделан вывод о том, что морбидное ожирение значимо повышает риск необхо-

димости пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19 – в 2 раза. Наличие в анамнезе НАЖБ/НАСГ ассоциировано с повышением риска госпитализации в связи с инфекцией COVID-19.

В клинических рекомендациях Научного общества гастроэнтерологов России указано, что «наиболее уязвимыми для вируса SARS-CoV-2 с риском негативного прогноза течения заболевания являются пациенты с циррозом печени (особенно декомпенсированным), с декомпенсированными (прогрессирующими) хроническими диффузными заболеваниями печени, с аутоиммунными заболеваниями печени (особенно получающие иммуносупрессивную терапию), после трансплантации печени, с гепатоцеллюлярной карциномой, с неалкогольной жировой болезнью печени». А также для пациентов с повышенным уровнем активности аланинаминотрансферазы, тромбоцитопенией и гипоальбуминемией (прогрессирующее течение цирроза печени по классификации Чайлд – Пью) [136].

Пациенты с НАЖБП в период пандемии COVID-19 нуждаются в наблюдении и терапии, направленной на снижение выраженности повреждения печени, степени стеатоза и стадии фиброза, нормализацию активности печеночных трансаминаз [137].

В рекомендации по лечению коронавирусной инфекции входит большое количество лекарственных препаратов, которые могут оказывать токсическое действие на печень: это противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир, ремдесивир, хлорохин, тоцилизумаб и другие), антибиотики, НПВП и стероиды.

Необходимо проводить оценку основных биохимических синдромов поражения печени (цитоллиз, холестаза, печеночная недостаточность).

Терапия пациентов с НАЖБП в условиях пандемии COVID-19 должна включать использование гепатопротективных препаратов с высоким профилем безопасности и минимальным риском лекарственных взаимодействий [136].

В терапии таких пациентов следует отдавать приоритет препаратам, воздействующим сразу на несколько патологических процессов (в том числе при НАЖБП), а также – позволяющим значительно уменьшить лекарственную нагрузку и риск лекарственного поражения печени. Примером такого препарата при НАЖБП или других диффузных поражениях печени является УДХК.

УДХК обладает гепатопротективным и цитопротективным эффектом как в отношении гепатоцитов, так и холангиоцитов (клеток-мишеней для коронавируса). Такого эффекта у других гепатотропных средств не установлено. А также достоверно снижает как гепатологические, так и сердечно-сосудистые риски. В связи с этим пациентам с НАЖБ с сопутствующими заболеваниями и состояниями, которые могут отягощать течение коронавирусной инфекции (атеросклероз, избыточный вес, прием большого количества гепатотоксичных препаратов, сахарный диабет, пожилые пациенты и др.) рекомендовано назначение УДХК.

Доказанная эффективность УДХК в лечении печеночной патологии обеспечила ее включение во все клинические рекомендации по хроническим диффузным заболеваниям печени. Инструкция УДХК регламентирует показания к применению при всех видах гепатитов, включая вирусные (без уточнения природы вируса), лекарственных поражениях печени, что позволяет рассматривать препараты УДХК в программе терапии больных с новой коронавирусной инфекцией и сопутствующим поражением печени. С учетом противовоспалительного, иммуномодулирующего цитопротективного и антиапоптотического действия УДХК, реализуемого как в отношении печени, так и системно, в том числе и в легких, рядом ученых инициировано предложение о включении препарата в текущие протоколы лечения COVID-19 [163].

Благодаря способности подавлять иммунные медиаторы УДХК обладает особым потенциалом эффективности в предупреждении и борьбе с «цитокиновым штормом» [138].

Список литературы

1. Электронный ресурс: http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/edn05-18.htm.
2. Бакулин И.Г., Абадиева М.П., Скалинская М.И., Журавлева М.С. Клиническое и медико-социальное значение НАЖБП через призму коморбидности // Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2019;6\(32\):76-86](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2019;6(32):76-86).
3. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей Российского общества по изучению печени // М.: МЕДпресс-информ. 2015; 48 с.
4. Драпкина О.М., Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология // М.: Видокс. 2017; 104 с.
5. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. с соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(1): 5-66. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
6. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 154(6): 4-9.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. – М.: Прима Принт, 2020. – 68 с.: ил., табл. – (Клиническая гепатология). – ISBN 978-5--6042241-5-1
8. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(4): 424-429. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>.
9. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Насколько велико влияние пола? // Сердце. 2011; 10(4): 224-228.
10. Niederseer D., Wernly B., Aigner E., Stickel F., Datz C., Niederseer D. et al. NAFLD and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Mechanistic and Therapeutic Considerations. J Clin Med. 2021 Jan 26; 10(3): 467. doi: 10.3390/jcm10030467. J Clin Med. 2021. PMID: 33530440. Free PMC article. Review.
11. Оганов Р.Г. и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5-56. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
12. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with longterm outcomes patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2015; 149(2): 89-397.e10.
13. Petta S. et al. Liver Int. 2017 Feb 24. doi 10.1111/liv.13397.
14. Eslam M., Sanyal A.J., George J., International Consensus Panelon. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease // Gastroenterology. 2020. Vol. 158. № 7. P 1999-2014.e11.
15. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически

- ассоциированной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 54-63. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63.
16. Alejandro V.-R. et al. Looking into a new era for the approach of metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease. *Annals of Hepatology*. Volume 19, Issue 3, May-June 2020, Pages 227-229. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.04.001>.
 17. López-Suárez A., Guerrero J.M., 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): 1011-1017.
 18. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // *Hepatology*. 2003; 37: 917-923.
 19. Широкова Е.Н. Коморбидный пациент с неалкогольной жировой болезнью печени.
 20. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2020; (10), с. 32-37.
 21. Mitchell G.F., Hwang S.J., Larson M.G. et al. Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study. *J Hypertens*. 2016; 34(8): 1528-1534. doi: 10.1097/HJH.0000000000000968.
 22. Протасов К.В., Синкевич Д.А., Федоришина О.В. и др. Сосудистый возраст как интегральный показатель ремоделирования сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией // *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 6: 37-40.
 23. Стаценко М.Е., Стрельцова А.М., Туровец М.И. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией // *Архивв внутренней медицины*. 2020; 10(4): 296-304. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304.
 24. Драпкина О.М. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов с метаболическим синдромом // *Фарматека*. 2010; 8: 39-44.
 25. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины // *Лечащий врач*. 2017, № 2, www.lvrach.ru с.1-8.
 26. Bataller R., Sancho-Bru P., Gines P., Lora J. M., Al-Garawi A., Sole M. et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II // *Gastroenterology*. 2003; 125: 117-125.
 27. Paschos P., Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the reninangiotensin system: implications for treatment // *World J Hepatol*. 2012; 4: 327-331.
 28. Georgescu E.F., Ionescu R., Niculescu M., Mogoanta L., Vancica L. Angiotensinreceptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated nonalcoholic steatohepatitis // *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 942-954.
 29. Мязин Р.Г. НАЖБП и сердечно-сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии // *Медицинский совет*. 2019; 12: 82-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-82-86>.
 30. Олесин А.И., Константинова И.В. Первичная профилактика фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: роль коррекции потенци-

- ально модифицируемых факторов // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(2): 103-115. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-103-115>.
31. Sinner M.F., Wang N., Fox C.S. et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of newonset atrial fibrillation // *Am J Cardiol*. 2013. Vol. 111. P. 219-224.
 32. Alonso A., Misialek J.R., Amiin M.A. et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort // *Heart*. 2014. Vol. 100. P. 1511-1516.
 33. Käräjämäki A.J., Pätsi O.P., Savolainen M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middleaged population (OPERA study) // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. E 0142937.
 34. Ozveren O., Izgi C., Eroglu E. et al. Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty-liver disease // *Ultrason Imaging*. 2016. Vol. 38. P. 225-235. Iscen S. RBBB is associated with an increased risk of NAFLD in young healthy individuals // *Int J Cardiol*. 2013. Vol. 168. P. 4056-4057.
 35. Ахмедов В.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и вероятность развития нарушений сердечного ритма // *ПМЖ*. 2017. № 20. С. 1486-1488.
 36. Iacobellis G., Barbarini G., Letizia C., Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects // *Obesity*. 2014. Vol. 22 (2). P. 332.
 37. Natale F., Tedesco M.A. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, betterthanwaist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10: 549-555.
 38. Natale F., Tedesco M.A. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, betterthanwaist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10: 549-555.
 39. Bachar G.N., Dicker D., Kornowski R., Atar E. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol*. – 2012. – Vol. 110(4). – P. 534-538.
 40. Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Колбасников С.В., Нилова О.В. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо // *Ожирение и метаболизм*. – 2020. – Т. 17. – № 3. – С. 316-325. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12614>.
 41. Sookain S., Pirola C.J. Non-alcoholic fatty lever disease in strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 49 (4). – P. 600-607.
 42. Franczani A.L., Burdick L., Raselli et al. Carotid artery intima media thickness in non-alcoholic fatty lever disease // *American Journal of Medicine*. – 2008. – V. 121. – p. 72-78.
 43. Ying I., Saposnik G., Vermeulen M.J., Leung A., Ray J.G. Nonalcoholic fatty liver disease and acute ischemic stroke. *Epidemiology*. 2011; 22: 129-130.
 44. Bots M.L., Salonen J.T., Elwood P.C., Nikitin Y., Freire de Concalves A., Inzitari D. et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of stroke: The EUROSTROKE project. *J Epidemiol Community Health*. 2002; 56(Suppl. 1): i25-i29.

45. Ndrepepa G., Colleran R., Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. *Clin Chim Acta*. 2018; 476: 130-138.
46. Hu J., Xu Y., He Z., Zhang H., Lian X., Zhu T. et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 9: 2752-2760.
47. Abdeldyem S.M., Goda T., Khodeir S.A., AbouSaif S., Abd-Elsalam S. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with acute ischemic stroke is associated with more severe stroke and worse outcome. *J Clin Lipidol*. 2017; 11: 915-919.
48. Li H., Hu B., Wei L., Zhou L., Zhang L., Lin Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with stroke severity and progression of brainstem infarctions. *Eur J Neurol*. 2018; 25: 577-e34.
49. Parikh N.S., Koh I., Van Wagner L.B., Elkind M.S.V., Zakai N.A., Cushman M.J. Liver Fibrosis is Associated with Ischemic Stroke Risk in Women but not Men: The REGARDS Study Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Jul; 30(7): 105788. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2021.105788.
50. Ingram D.D., Mussolino M.E. Weight loss from maximum body weight and mortality: the Third National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality File. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34(6): 1044-1050.
51. Kim M.Y., Baik S.K., Kim M.Y. et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of cardiovascular disease: relation of non-alcoholic fatty liver disease to carotid atherosclerosis. *The Korean Journal of Hepatology*. 2008; 14(1): 77-88.
52. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Сильвестрова С.Ю. и др. Терапия при дивертикулярной болезни и гиперхолестеринемии // *Врач*. 2012; 4: 102-107.
53. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Гудкова Р.Б. и др. Эффекты длительного применения псиллиума при лечении больных дивертикулярной болезнью толстой кишки // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол*. 2014; 3: 29-36.
54. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом // *Лечащий врач*. 2016; 4: 117-124.
55. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Буторова Л.И. и др. Синдром хронического запора в практике терапевта: особенности терапии при сочетанной патологии // *Тер. арх*. 2017; 4: 69-74.
56. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога? // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. № 1, 2015.
57. Левченко С.В., Комиссаренко И.А. Псиллиум в качестве гиполипидемического средства: результаты многоцентрового исследования // *Лечащий врач*. 2018; № 1, с.16-24.
58. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон. Метод. пособие // М.: 4ТЕ Арт. 2010; 48 с.
59. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д., Соловьева Е.Ю. Основные результаты Московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey, MSS) // *Сердце*. 2006; 6: 324-328.

60. Ойноткинова О.Ш. Особенности гиполипидемической терапии у пациентов с абдоминальной ишемической болезнью // Терапевтический архив. Том 84, № 8 (2012), с.18-21.
61. Konturek P.C., Harsch I.A., Konturek K. et al. Gut Liver Axis: How Do Gut Bacteria Influence the Liver? *Med Sci (Basel)*. 2018; 6(3): 79. doi:10.3390/medsci6030079.
62. Everard A.I., Cani P.D. Diabetes, obesity and gut microbiota // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 73-83.
63. Борщев Ю.Ю., Ермоленко Е.И. Метаболический синдром и микроэкология кишечника // *Трансляционная медицина.* – 2014 – № 1 – С. 19-28.
64. Assimakopoulos S.F., Triantos C., Maroulis I., Gogos C. The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease. *Gastroenterology Res*. 2018; 11(4): 261-263.
65. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. с соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(1): 2758. doi:10.15829/1728-8800-2021-2758.
66. Di Palo D.M., Garruti G., Di Ciaula A. et al. Increased Colonic Permeability and Life-styles as Contributing Factors to Obesity and Liver Steatosis *Nutrients*. 2020; 12(2): 564. doi:10.3390/nu12020564.
67. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // *Ожирение и метаболизм.* – 2019. – Т. 16. – № 4. – С. 3-17. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
68. Курмангулов А.А., Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме // *Ожирение и метаболизм*. 2016; 13(1): 16-19. DOI: 10.14341/OMET2016116-19.
69. de Faria Ghetti F., Oliveira D.G., de Oliveira J.M. et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr*. 2018; 57(3): 861-876. doi:10.1007/s00394-017-1524-x17.
70. Козлова И.В., Лаптева Е.А., Лекарева Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечник: взаимосвязи и взаимовлияния // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 2 (138). 2017; 86-91.
71. Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз // *Медицинский алфавит*. 2017; Т. 4, № 40 (337), с. 50-60.
72. Патратий М.В. Роль кишечной микробиоты в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019; (3-4): 43-46.
73. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации)/ под ред. акад. В.С.Савельева. – М.:МАКС Пресс. – 2006. – 268 с.
74. Егштян Л.В., Мкртумян А.М., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и кишечная микробиота // *Фарматека*. 2016 г.; №16, с. 23-28.
75. Чихачева Е.А., Тетерина Л.А., Селиверстов П.В., Добрица В.П., Радченко В.Г. Пробиотики в комплексной терапии хронических заболеваний печени // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2012; № 4, с. 11-15.
76. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетиче-

- ских механизмов и подходов к лечению // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; № 2, с. 92-96.
77. Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А. Эпидемиологическая и патофизиологическая ассоциация неалкогольного стеатогепатита и функционального запора. Возможно ли избежать полипрагазии в практике гастроэнтеролога? // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016; № 1-2, с. 6-10.
78. Ефремов Л.И., Комиссаренко И.А. Метаболический континуум и полиморбидность в гериатрии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 6 (106), с. 4-7.
79. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога? // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015; № 1, с. 21-35.
80. Tariq S.H. Constipation in Long-Term Care. J Am Med Dir Assoc. 2007; 8: 209-218.
81. Успенский Ю.П., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. Стеатогепатит, функциональный запор, дислипидемия: от патогенетической сопряженности к лечению // Профилактическая и клиническая медицина. 2011; № 1 (38): с. 105-111.
82. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Шемеровский К.А., Успенский Ю.П., Ниязов Р.М. Проблема констипации и метаболический синдром // «РМЖ» № 7(1). 2018.
83. Фоминых Ю.А., Шабров А.В., Успенский Ю.П., Иванов С.В. Функциональный запор у пациентов с метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 143 (7): 151-154.
84. Шемеровский К.А. Донозологический подход к профилактике кишечной и внекишечной патологии // Российские биомедицинские исследования. 2017; том 2, № 1, с. 50-56.
85. Лазебник Л.Б., Левченко С.В. Запор – что должен знать врач общей практики? // Терапия. 2015; № 2.
86. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Сильвестрова С.Ю., Косачева Т.А., Носкова К.К. Многоцелевая монотерапия псиллиумом больных дивертикулярной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 3: 62-67.
87. Клинические практические рекомендации KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) по ведению дислипидемии у пациентов с хронической болезнью почек (KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease) // Нефрология и диализ. 2015; т. 17, № 4, с. 377-417.
88. Musso G., Gambino R., Tabibian J. H., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // PLoS Med. – 2014. – Vol. 11. – P. e1001680.
89. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А., Тыщенко И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание // Вестник ВолгГМУ. Выпуск 2 (58). 2016, с. 8-14.
90. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Поражение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стеатозом печени // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(1): 26-30. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-26-30>.

91. Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(12): 2166-2171.
92. Targher G., Chonchol M., Zoppini G. et al. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? *J Hepatol.* 2011; 54(5): 1020-1029.
93. Gyebi L., Soltani Z., Reisin E. Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2012, no. 14, pp. 177-181.
94. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2015; 149(2): 89-397.e10.
95. Бакулин И.Г., Абадиева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2017; 20 (2): 107-112. DOI: 10.18821/1560-9537-2017-20-2-107-112.
96. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. с 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.
97. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(5): 105-116. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116>.
98. Gepner Y. et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol.* 2019 Aug; 71(2): 379-388. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.013.
99. Suarez M., Boque N., Del Bas J.M., Mayneris Perxachs J., Arola L., Caimari A. Mediterranean diet and multi ingredient-based interventions for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017; 9(10): pii: E1052. DOI: 10.3390/nu9101052.
100. Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y. et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* 2008; 48: 993-999.
101. Sacks F.M. et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009 Feb 26; 360(9): 859-873.
102. Ello Martin J.A., Roe L.S., Ledikwe J.H. et al. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year long trial comparing 2 weight-loss diets. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 1465-1477.
103. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома // М.: Издательство Медицинское информационное агентство. – 2011. – 220 с.
104. Wang Z., Zuberi A., Zhang X. et al. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a highfat diet // *Metabolism.* 2007; 56(12): 1635-1642.
105. Ryuki H., Takumi K., Masafumi B. et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of Hepatology.* 2017; vol. 66: 142-152.

106. Kistler K.D., Brunt E.M., Clark J.M. et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(3): 460-468. doi: 10.1038/ajg.2010.488.
107. Ismail I., Keating S.E., Baker M.K., Johnson N.A. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat // *Obes Rev.* 2012; 13 (1): 68-91.
108. Houghton D., Thoma C., Hallsworth K. et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Aug 10. [Epub ahead of print]
109. Hallsworth K., Fattakova G., Hollingsworth K.G. et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss // *Gut.* 2011; 60: 1278-1283.
110. Johnson N.A., Sachinwalla T., Walton D.W. et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss // *Hepatology.* 2009; 50: 1105-1112.
111. Mauss S., Berg T., Rockstroh J., Sarrazin C., Wedemeyer H. *Hepatology. A clinical textbook.* 9th Edition, 2018.
112. Romero Gomez M., Zelber Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017; 67(4): 829-846.
113. Андреев Д.Т., Дичева Е.И., Кузнецова И.В., Маев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины // *Лечащий врач.* 2017; № 2, с.1-8. www.lvrach.ru.
114. Alam F., Islam M.A., Mohamed M. et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 5389.
115. Ratziu V. et al. A randomized controlled trial of high dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* – 2011.
116. Portillo Sanchez P., Bril F., Maximos M., Lomonaco R., Biernacki D., Orsak B. et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2231.
117. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018 Sep; 135: 144-149.
118. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гепатоцеллюлярная карцинома: пособие для врачей // Москва, 2018.
119. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *РЖГГК.* 2016; № 2.
120. Клинические рекомендации EASL по профилактике, диагностике и лечению желчнокаменной болезни // *Journal of Hepatology.* 2016; т. 65, с. 146-181.

121. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul; 12(7): 1090-1100.
122. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и соавт. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа // *Терапевтический архив*. 2020; 92 (8): 60-65. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000700.
123. Лялюкова Е.А., Долгалев И.В., Чернышева Е.Н., Друк И.В., Коновалова Г.М., Лялюков А.В. Поражения печени при COVID-19: патогенез и лечение // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 187(3): 178-185. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-178-185.
124. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May; 5(5): 428-430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
125. Никитин И.Г., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения // *Альманах клинической медицины*. 2020; 48(6): 412-421. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-053.
126. Hanley B., Lucas S.B., Youd E., Swift B., Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020; 73(5): 239-242. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
127. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
128. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020; 2(3): 100113. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100113.
129. Fan Z., Chen L., Li J., Tian C., Zhang Y., Huang S. et al. Clinical Features of COVID-19 – Related Liver Damage. – 2020. Available at SSRN3546077. DOI: 10.2139/ssrn.3546077.
130. Chen N., Zhou M., Dong X., Ou J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020; 395(10223): 507-513.
131. Ong J., Young B.E., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020; 69(6): 1144-1145. doi:10.1136/gutjnl-2020-321051.
132. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019 – nCoV Infection. *bioRxiv*. 02.03.931766.
133. Paizis G., Tikellis C., Cooper M.E. et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005; 54(12): 1790-1796. doi:10.1136/gut.2004.062398.
134. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени // *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(3): 188-197. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
135. Jeong, In-Kyung et al. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 166. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108303.

136. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017; 15(1): 45. doi:10.1186/s12916-017-0806-8.
137. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease—A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019 Mar; 70(3): 531-544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30414863.
138. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 179(7): 4-51. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51.
139. Gao F. et al. Metabolic Associated Fatty Liver Disease Increases COVID-19 Disease Severity in Non-Diabetic Patients *J Gastroenterol Hepatol.* – 2020. doi: 10.1111/jgh.15112.
140. Subramanian S., Iles T., Ikramuddin S., Steer C.J. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccines (Basel).* 2020; 8 (2): 320. Published 2020 Jun 19. DOI: 10.3390/vaccines802032081.

Сдано в набор 25.01.2022

Подписано в печать 21.02.2022

Формат А5. Бумага мелованная, 115 г/м²

Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная

Тираж 5000 экз. Заказ ДФ436

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»



