

Е.В. Колесникова, к.м.н., ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», г. Харків

# Неалкогольна жировая болезнь печени и сахарный диабет: возможные риски, механизмы развития и способы коррекции

**Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), встречающаяся у около 20-40% взрослого населения, является одной из основных причин хронических заболеваний печени в развитых странах. Повсеместное распространение ожирения сделало проблему НАЖБП актуальной как у взрослого населения, так и детей. НАЖБП ассоциируется с системной и печеночной инсулинорезистентностью и на сегодняшний день рассматривается как одно из проявлений метаболического синдрома.**

Учитывая тот факт, что клиника НАЖБП скудная, наличие метаболических нарушений заставляет пациентов чаще обращаться к врачу по поводу СД 2 типа, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, холелитиаза и др. Не установлены достоверные клинические различия в группах больных НАЖБП с преобладанием СД 2 типа и дислипидемии. Тем не менее тщательный опрос пациента с СД указывает на наличие таких жалоб, как слабость, повышенная утомляемость, сонливость днем, которая сочетается с обструктивным апноэ во время сна, что должно привлечь внимание эндокринолога и может быть свидетельством ранних проявлений НАЖБП. Ряд авторов указывают, что на ранних стадиях формирования НАЖБП может отмечаться дисфункция автономной нервной системы, проявлением которой является постуральное головокружение и синкопе. Эти симптомы характерны как при заболеваниях печени, так и при когнитивных нарушениях у пациентов без патологии печени.

При обследовании этой категории больных не стоит ограничиваться только проведением УЗИ печени, а целесообразно рекомендовать исследование активности трансаминаз, билирубина, системы коагуляции, липидного спектра в полном объеме, эндоскопическое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную

томографию. У пациентов с СД 2 типа и стеатозом печени обязательно определение маркеров гепатита С (anti-HCV, HCV-RNA), а также гепатита В (HbsAg, anti-HBV, HBV-DNA), так как в отношении вируса гепатита С установлены его «диабетогенные» свойства.

Характерной особенностью НАЖБП у больных СД 2 типа являются более выраженные биохимические изменения, чем у пациентов с дислипидемией. Возможно повышение АСТ, АЛТ в 4-5 раз от верхней границы нормы (соотношение АСТ/АЛТ < 1), щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Это подтверждено результатами исследования Potsdam Study (2008) с участием 787 пациентов с СД и 2224 человек без этого заболевания в возрасте 35-65 лет, которые продемонстрировали, что концентрации ГГТП и АЛТ можно считать специфическими предикторами развития патологии печени у больных СД.

Обнаружение у пациента с СД 2 типа гипоальбуминемии, повышенного уровня билирубина, тромбоцитопении, увеличения протромбинового времени является косвенным свидетельством прогрессирования НАЖБП, вплоть до развития фиброза и цирроза печени, что требует проведения консультации с врачом-гепатологом.

Современные подходы к терапии заболеваний печени и СД 2 типа базируются на

принципах, включающих снижение массы тела, коррекцию гипергликемии и гиперлипидемии с обязательной отменой потенциально гепатотоксичных препаратов. Помимо модификации образа жизни, все пациенты с НАЖБП и СД 2 типа независимо от тяжести заболевания нуждаются в постоянном динамическом наблюдении и лечении. Несмотря на то что стандарты лечения этой категории больных до сих пор отсутствуют, медикаментозная коррекция должна включать препараты, повышающие чувствительность клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы), секретораги; для нормализации липидного профиля рекомендуются фибраты и статины.

Пациентам с НАЖБП и СД 2 типа обязательно назначение препаратов с цитопротективным действием и антиоксидантов, так как коррекция функционального состояния гепатоцитов должна способствовать повышению эффективности терапии за счет косвенного воздействия на состояние инсулинорезистентности.

Согласно современным представлениям жирные кислоты рассматриваются как сигнальные молекулы с системными эндокринными свойствами, которые активируют рецепторы, влияющие на обмен триглицеридов и холестерина (ХС), а также ингибируют глюконеогенез. Поэтому не только цитопротективное действие, но и способность снижать секрецию ХС в желчи, всасывание его в кишечнике, нивелировать гипертриглицеридемию, индекс насыщения желчи холестерином и степень холестаза (литолитический, гиполлипидемический, холеретический эффекты) делает патогенетически оправданным использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Урсофальк), а именно оригинального препарата Урсофальк в терапии НАЖБП и СД 2 типа. Тем более что большинство исследований (доказательная база) относительно терапевтического действия УДХК, законченных к сегодняшнему дню, проводились с использованием оригинального препарата.

Урсофальк в дозе 10-15 мг/кг/сут в течение 6 месяцев влияет не только на биохимические показатели (уровень АСТ, АЛТ), но и выраженность стеатоза печени. Тем не менее ее влияние на гистологические характеристики неалкогольного стеатогепатита требует дальнейшего изучения. С клинической точки зрения важна возможность воздействия Урсофалька на прогрессирование заболеваний печени. В исследовании Holoman J. и соавт. показано, что применение УДХК у пациентов с НАЖБП сопровождалось снижением сывороточной концентрации N-терминального пептида коллагена III типа (маркер фиброгенеза печени) и матриксных металлопротеиназ при одновременном повышении их тканевых ингибиторов.

Эффективность УДХК (Урсофальк) продемонстрирована в трех проспективных контролируемых исследованиях, в ходе которых показано ее влияние на уменьшение выраженности апоптоза.

Интересные результаты получены группой исследователей под руководством Valter M.L. (2008), в которых показано позитивное влияние сочетанного применения УДХК (Урсофальк) с витамином Е не только на печеночные пробы, но и на уровень адипонектина, резистина, лептина, фактора некроза опухоли  $\alpha$  – гормонов жировой ткани, «ответственных» за инициацию развития и прогрессирования НАЖБП.

С момента появления первых показаний к назначению Урсофалька при билиарной патологии, спектр его терапевтического применения существенно расширился. Речь идет о билиарном сладже, который является не только ключевым звеном патогенеза большинства гастроэнтерологических заболеваний, но и одним из наиболее частых изменений со стороны желчевыводящей системы у пациентов с СД 2 типа. К состояниям, сопровождаемым развитием билиарного сладжа, относятся желчно-каменная болезнь, холецистит, холестероз желчного пузыря, холангит и билиарный панкреатит. Наличие однородной желчи в желчном пузыре повышает эффективность терапии Урсофальком и составляет 95,6%, в то время как при неоднородной желчи и взвеси микролитов этот показатель составляет 80%. Длительность терапии составляет 6 месяцев, при этом частота растворения холестериновых полипов возрастает при увеличении срока лечения до 10-12 месяцев.

Учитывая что течение НАЖБП сопряжено с развитием дислипидемии, особенно у пациентов с СД 2 типа, важно обратить внимание на то, что благодаря способности Урсофалька оказывать умеренный подавляющий эффект на продукцию холестерина в печени, тормозя фермент его синтеза – ГМК-КоА-редуктазу, показано положительное влияние на липидный спектр сыворотки крови. В клинической практике следует использовать комбинацию Урсофалька (УДХК) и статинов с целью уменьшения и минимизации нежелательных эффектов последних.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные об эффектах УДХК при НАЖБП являются весомым доказательством целесообразности использования оригинального препарата Урсофальк в терапии заболеваний печени у больных СД 2 типа.

Подводя итог, следует отметить, что при изменении углеводного обмена печень не только выступает в роли органа, в котором происходит формирование метаболических нарушений, но и сама является органом-мишенью. Развитие жировой болезни печени неразрывно связано с изменением метаболических показателей, что определяет прогноз заболевания, проявляющийся в прогрессировании патологического процесса в печени, а также в увеличении частоты осложнений (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания).

Особенности клинического течения НАЖБП у пациентов с СД 2 типа (отсутствие специфических проявлений нарушения функции печени) затрудняют раннюю диагностику. Поэтому все пациенты из групп риска в обязательном порядке должны проходить полный перечень биохимических и инструментальных исследований. Не только модификация образа жизни, но и своевременное назначение терапии, которая воздействует на основные патогенетические звенья развития НАЖБП с обязательной цитокоррекцией и нормализацией показателей углеводного обмена и дислипидемии, позволяет предотвратить прогрессирование заболевания.

Учитывая, что НАЖБП является междисциплинарной проблемой, только совместные усилия различных специалистов (эндокринологов, гастроэнтерологов, терапевтов и т.д.) позволят выявлять пациентов с этой патологией на ранних стадиях, а значит, предупреждать возникновение и уменьшать тяжесть его последствий.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

**Урсофальк<sup>®</sup>**  
Урсодезоксихолевая кислота  
**Золотой стандарт гепатологии**

Снятие симптоматики, выздоровление<sup>1</sup>  
Профилактика осложнений<sup>2</sup>  
Увеличение выживаемости<sup>3</sup>

**2009**  
клиническое исследование  
**НАСГ**

- оригинальный препарат УДХК
- микрокристаллическая структура
- разнообразие форм выпуска
- немецкое качество

[www.dr.falkpharma.com.ua](http://www.dr.falkpharma.com.ua)

DR. FALK PHARMA GmbH Представительство в Украине:  
Интелленс, 3 • Киев, 02038  
Postfach 6529 • 7041 Freiburg  
Horsing Park Business Center (Germany)  
тел./факс: + 49 (0)41 499 59 58  
e-mail: central@dr.falkpharma.com

<sup>1</sup> Parés A et al., J. Hepatol 2000; 32:561-66.  
<sup>2</sup> Lindor KD et al., Mayo Clinic Proc 1997; 72: 1137-40.  
<sup>3</sup> Parés A et al. Gastroenterology, 2006; 130(3): 715-20.  
Shi J et al. Am J Gastroenterol, 2006; 101(7): 1529-38.