

Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени

Л.Б.Лазебник, Л.А.Звенигородская, Н.Г.Самсонова, Е.А.Черкашова, Н.В.Мельникова
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Резюме. На сегодняшний день общепризнано, что одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза является дислипидемия (ДЛП). Несомненным является тот факт, что печень играет важную роль в развитии атерогенной ДЛП, одновременно являясь и органом-мишенью, что приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Наличие НАЖБП ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, увеличивая тем самым сердечно-сосудистые риски. При лечении атерогенной ДЛП статинами и фибратами у больного с доказанной НАЖБП возникает необходимость назначения гепатопротекторов. Выбор гепатопротекторов зависит от стадии НАЖБП. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразен прием статинов в комбинации с эссенциальными фосфолипидами. При НАЖБП в стадии стеатогепатита необходимо прием статинов сочетать с препаратами урсодезоксихолевой кислоты. У больных с высоким уровнем гиперхолестеринемии, в достижении целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и снижении побочных эффектов лучшей является комбинация статинов с ингибитором абсорбции холестерина. В комплекс гиполипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики).

Ключевые слова: атерогенная дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, гиполипидемическая терапия.

Hypolipidemic therapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease

L.B.Lazebnik, L.A.Zvenigorodskaya, N.G.Samsonova, E.A.Cherkasova, N.V.Melnikova
Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Summary. Dyslipidemia is currently accepted to be one of the major risk factor for cardiovascular diseases and atherosclerosis. There is no question that the liver plays an important role in the development of atherogenic dyslipidemia and it is simultaneously a target organ, which results in the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The latter limits the feasibilities of adequate hypolipidemic therapy, thus increasing the cardiovascular risks. There is a need to use hepatoprotectors when atherogenic dyslipidemia in a patient with documented NAFLD is treated with statins and fibrates. The choice of hepatoprotectors depends on the stage of NAFLD. It is expedient to take statins in combination with ursodeoxycholic acid preparations in NAFLD at the stage of steatosis. A combination of statins and a cholesterol absorption inhibitor is more effective in achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in patients with hypercholesterolemia. Intestinal microflora-normalizing agents (enteric antiseptics, pre- and probiotics) should be included into a complex of hypolipidemic therapy in patients with NAFLD.

Key words: atherogenic dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, hypolipidemic therapy.

Сведения об авторе:

Самсонова Н.Г. – E-mail: samsonof@yandex.ru

Вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и осложнений, связанных с ними, неизменно сохраняют свою актуальность, поскольку, несмотря на проводимую современную гиполипидемическую терапию, осложнения атеросклероза лидируют среди других нозологических причин в структуре смертности населения во всем мире. На сегодняшний день общепризнано, что одним из основных факторов риска развития ССЗ и атеросклероза является дислипидемия (ДЛП) [1, 4, 8]. Часть холестерина (ХС) попадает в организм с пищей через желудочно-кишечный тракт. Считается, что в среднем человек потребляет с различными продуктами 0,5 г ХС в день (20–30% всего ХС). Но большая часть (70–80%) ХС синтезируется в самом организме. Все клетки, кроме эритроцитов, обладают способностью синтезировать ХС, однако основная его мас-

са (80%) поступает из печени. В день организм среднего человека синтезирует 1 г ХС. Таким образом, самая большая доля ХС (800 мг) синтезируется в печени, меньшая часть (500 мг) поступает с пищей и еще меньшая (200 мг) синтезируется клетками организма.

Тот факт, что печень играет важную роль в развитии атерогенной ДЛП не вызывает сомнения, так как изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита (рис. 1). Однако печень одновременно является и органом-мишенью, что приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Наличие НАЖБП ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, увеличивая сердечно-сосудистые риски. В связи с этим при лечении атерогенной ДЛП статинами и фибратами в случае явления НАЖБП целесообразно назначение гепатопротекторов. Выбор гепатопротекторов зависит от стадии НАЖБП.

Печень играет ведущую роль в обмене липидных веществ – нейтральных жиров, жирных кислот (ЖК), фосфолипидов (ФЛ), ХС. Участие печени в обмене липидов тесно связано с ее желчевыделительной функцией: желчь активно участвует в ассимиляции жиров в кишечнике. При нарушении образования или выделения желчи жиры в повышенном количестве выделяются с калом. Желчь усиливает действие панкреатической липазы и вместе с рядом других веществ участвует в образовании хиломикронов. В печени осуществляются следующие процессы обмена липидов: окисление триглицеридов (ТГ), образование ацетоновых тел, синтез ТГ и ФЛ, синтез липопротеидов (ЛП), синтез ХС.

С 1935 г. существует гипотеза о том, что кишечная микрофлора участвует в холестеринном обмене. С тех пор накоплено много доказательств того, что резидентная и транзиторная микрофлора хозяина, синтезируя, трансформируя или разрушая экзогенные и эндогенные стерины, активно участвует в стеринном метаболизме. В 2001 г. Карнейро Де Мура предложил теорию о нарушении микробного сообщества в толстой кишке как один из путей реализации нарушений липидного метаболизма [25].

Микроорганизмы, обитающие в кишке, метаболизируют ХС, поступивший в толстую кишку в копростанол и далее – в копростанон.

Образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез ХС. В частности, показано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат – тормозит. Третий путь влияния микрофлоры на обмен липидов в макроорганизме связан со способностью бактерий метаболизировать желчные кислоты, в частности холевую кислоту.

Невсосавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холеглицингидролазой и дегидроксилированию при участии 7- α -дегидроксилазы. Этот процесс стимулируется при повышении значений рН в кишке. Образовавшаяся деоксихолевая кислота связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. При повышении значений рН деоксихолевая кислота ионизируется и хорошо всасывается в толстой кишке, а при снижении – выводится. Всасывание деоксихолевой кислоты обеспечивает не только пополнение пула желчных кислот в организме, но также является важным фактором, стимулирующим синтез ХС. Повышение значений рН в толстой кишке приводит к повышению активности ферментов, синтезирующих деоксихолевую кислоту, к повышению ее растворимости и всасывания и как следствие – к повышению в крови уровня желчных кислот, ХС и ТГ. Одной из причин повышения рН может быть недостаток пребиотических компонентов в питании, нарушающих рост нормальной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий [22, 32, 33].

Также установлено, что покоящиеся и растущие клетки бифидобактерий в присутствии солей желчных кислот секретируют деконъюгазы, которые превращают таурин- и глицинсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие толстокишечный холестерол и обеспечивающие экскрецию его с каловыми массами, уменьшают вы-

Рис. 1. Строение и функции гепатоцита.

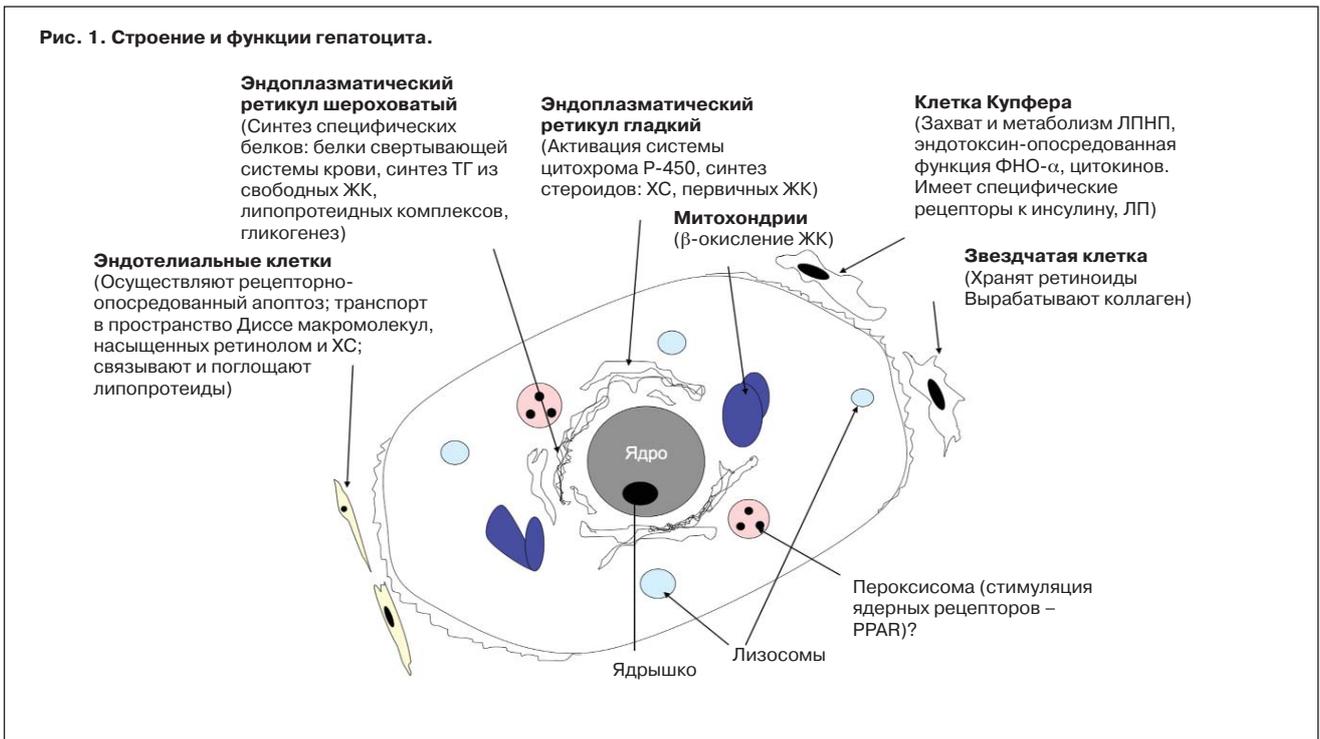


Рис. 2. Роль кишечной микрофлоры в регуляции липидного обмена.



ход ХС из печеночных клеток за счет ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы, оказывают влияние на количество рецепторов для ЛП низкой плотности (ЛПНП) у форменных элементов крови (рис. 2).

Аналогичные свойства отмечаются у лактобацилл и некоторых других кишечных микроорганизмов [9, 24, 31]. Стоит еще раз подчеркнуть, что трансформация ХС в экскретируемые формы происходит в присутствии желчных кислот, выход которых имеет свойство уменьшаться при паренхиматозных заболеваниях печени.

Кроме того, доказано участие в липидном обмене короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), которые являются продуктами метаболизма аэробных и анаэробных бактерий [19, 21]. КЖК – основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. КЖК – монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода. К ним относятся уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая кислоты. Неразветвленные летучие жирные кислоты – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образо-

вания аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [29]. Образование разветвленных КЖК – изомасляной и изовалериановой происходит при метаболизме белков из валина и лейцина соответственно.

Благодаря выработке ЖК происходит регуляция рН внутрикишечного содержимого. Локально КЖК определяют снижение рН и обеспечивают колонизационную резистентность, а также принимают участие в регуляции кишечной моторики, осуществляют дезинтоксикационную функцию за счет выведения продуктов метаболизма белков [30].

Также доказано их участие в энергообеспечении эпителиальных тканей, в процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставки субстратов глюконеогенеза, поддержания ионного и газового обмена, активации местного и системного иммунитета и др. [10].

Выполнение перечисленных и многих других метаболических функций возможно лишь в том случае, если нормальная микрофлора в полной мере обеспечена необходимыми для ее роста и развития нутриентами. Важнейшими энергетическими источниками для нее являются углеводы: ди-, олиго- и полисахариды, не расщепляющиеся в просвете тонкой кишки, которые получили название «пребиотики». Для нормальной жизни бактерий толстой кишки нужны также витамины, некоторые из них они синтезируют сами.

По современным представлениям нарушения функции печени при ДЛП проявляются в виде НАЖБП [3, 7, 13, 18, 26].

Понятие НАЖБП четко очерчено и представляет собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую:

- жировую дистрофию печени (стеатоз);
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессии и исходом в цирроз печени). НАСГ – как II стадия раз-

вития заболевания опасна своим переходом в ряде случаев в цирроз печени и рак печени.

НАСГ разделяют на первичный и вторичный. Основные причины развития первичного НАСГ: висцеральное ожирение, сахарный диабет типа 2, ДЛП [3, 14, 18, 23]. Причины развития вторичного НАСГ: лекарственные препараты (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, бруфен), другие противовоспалительные средства; недостаточное питание, в особенности недостаток белка (при обширных операциях на желудке и тонкой кишке, при резком – более 1,5 кг в неделю снижении веса, при некоторых врожденных аномалиях обмена – болезнь Вильсона–Коновалова, болезнь Вебера–Крисчена).

Патогенез НАСГ до конца не изучен. Существующая модель патогенеза НАСГ – теория «двух толчков» – объединяет известные факторы риска стеатогепатита. При нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени – теория «первичного толчка». Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода – оксидативный стресс – теория «второго толчка». Теория «второго толчка» возлагает ответственность за развитие стеатогепатита на ПОЛ и секрецию цитокинов [3, 18].

Другой возможной причиной, способствующей развитию воспалительного компонента при НАСГ, является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника.

Считается, что возникновение эндотоксемии при стеатогепатите характеризуется повышенной выработкой провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО- α , интерлейкины 6, 8) и повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам.

Диагностика НАСГ у больных с ДЛП принципиально важна в связи с тем, что назначение гиполлипидемических препаратов при отсутствии объективной информации о клинических, функциональных и морфологических изменениях в печени увеличивает риск развития лекарственных поражений печени [13].

Клиническая картина, методы диагностики

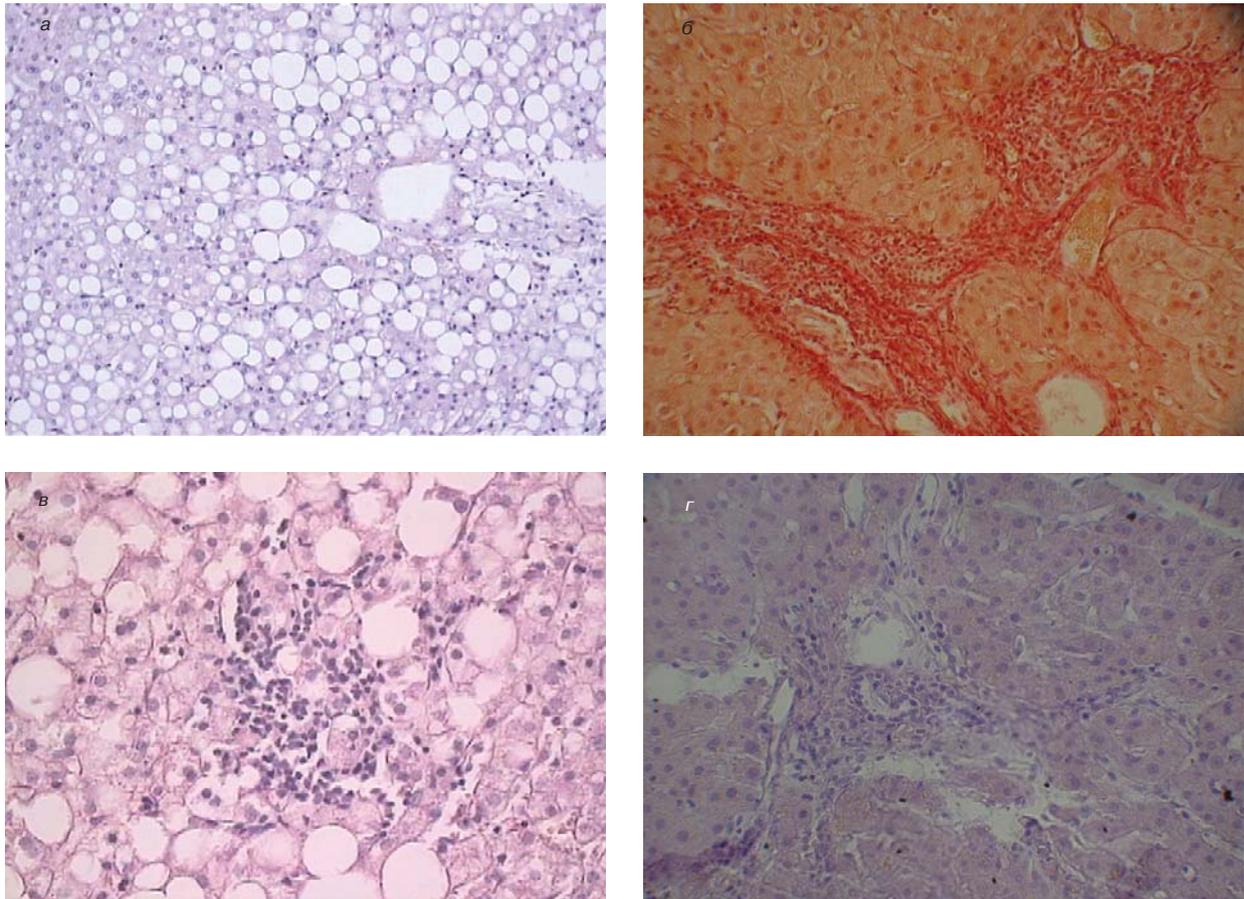
Как и в случаях многих хронических заболеваний печени другой этиологии, у большинства пациентов НАЖБП протекает бессимптомно. Вследствие этого НАСГ часто диагностируется благодаря выявлению патологических отклонений показателей крови при рутинном обследовании. Привлекают внимание и неспецифические клинические симптомы у этих больных (общая слабость, повышенная утомляемость и неопределенное ощущение дискомфорта в верхнем правом квадранте живота). По данным литературы, в 75% случаев при осмотре пациента с НАСГ выявляется гепатомегалия [3, 18, 23, 26, 27].

При лабораторном исследовании наиболее часто выявляется 2–3-кратное повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатамино-трансферазы (АсАТ) в сыворотке крови.

Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 2–3

Основные клинические, лабораторные и инструментальные признаки НАСГ	
Симптомы	Неспецифические (общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления) или отсутствуют
Изменения, выявляемые при физикальном исследовании	Гепатомегалия у 50% больных
Лабораторные признаки	Повышение активности: АсАТ, АлАТ в 1,5–2 раза ГГТП, ЩФ до 2–3 норм
Данные инструментальных методов (УЗИ и компьютерная томография)	Признаки стеатоза печени Изменение желчевыводящих путей: холестероз желчного пузыря; ЖКБ; хронический холецистит
Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование, ЖКБ – желчно-каменная болезнь.	

Рис. 3. Морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии.
 а – крупнокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов у больного с атерогенной ДЛП при НАЖБП в стадии стеатоза;
 б – крупнокапельная жировая дистрофия печени, ограниченная местная воспалительная реакция на месте жирового некроза гепатоцитов при НАЖБП в стадии стеатогепатита;
 в – деструкция мелких желчных протоков и пролиферация дуктулов при статиновом гепатите;
 г – отек портального тракта и слабая гиперплазия дуктулов при статиновом гепатите на фоне терапии гепатопротекторами (УДХК).



норм при НАСГ также наблюдается достаточно часто. Гипербилирубинемия, увеличение протромбинового времени и гипоальбуминемия имеют место лишь у некоторых больных.

Основные клинические, лабораторные и инструментальные признаки НАСГ приведены в таблице.

С целью ранней диагностики поражения печени у больных с атерогенной ДЛП рекомендуется проведение комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования. При наличии гипертрансаминаземии до 2 норм и/или повышении ГГТП и ЩФ до 2–3 норм показано проведение пункционной биопсии печени.

Несмотря на несомненный риск при биопсии печени, целесообразность ее проведения бесспорна: во-первых, прогноз НАСГ зависит от выраженности

гистологических изменений, а развитие цирроза сопровождается высокой опасностью нарастания печеночной недостаточности; во-вторых, при наличии существенных жировых изменений в печени оценка степени выраженности воспаления и фиброза с помощью ультразвукового метода ненадежна, а применение гиполипидемической терапии увеличивает риск развития лекарственных поражений.

На рис. 3 представлены морфологические характеристики поражения печени у больных с атерогенной ДЛП.

В настоящее время наиболее распространенными препаратами в лечении ДЛП являются статины [1, 2, 4, 5, 20]. В рандомизированных клинических исследованиях была показана высокая эффективность статинов по снижению общего ХС и ХС ЛПНП: 4S, 1994; WOS-

СОР, 1995; CARE, 1996; Post-CABG, 1997; LIPID, 1998; AFCAPS/TexCAPS, 1998; HPS, 2002. В этих же исследованиях наблюдали снижение ССЗ, а в некоторых – общей смертности. В современных исследованиях с использованием аторвастатина и розувастатина была продемонстрирована возможность стабилизации (REVERSAL) и обратного развития (ASTEROID) атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [17]. Традиционно статины считают безопасными препаратами, учитывая опыт применения у большого числа пациентов [6, 7]. Тем не менее одним из побочных действий этой группы препаратов является повышение уровня трансаминаз (гепатотоксический эффект). В связи с этим статины противопоказаны при болезнях печени. Учитывая распространенность хронических заболеваний печени, можно предположить, что значительное число пациентов не смогут принимать статины даже при наличии показаний к их применению и явном профилактическом эффекте. Кроме того, наличие самой атерогенной ДЛП также приводит к изменениям функционального состояния печени [6, 12, 14]. Таким образом, терапия статинами должна применяться не только с учетом индивидуальной переносимости препаратов, но и с учетом стадии НАЖБП.

Больным с ДЛП и НАЖБП в стадии стеатоза возможно использование препаратов из группы статинов (ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин, флувастатин). Среди статинов безусловным преимуществом пользуется аторвастатин. Аторвастатин – один из немногих препаратов, который позволяет добиться снижения ХС ЛПНП на 40–60% при использовании относительно невысоких доз, что приобретает особо важное значение в коррекции ДЛП, ассоциированной с НАЖБП с точки зрения гепатотоксичности статинов. Так, применение 10 мг аторвастатина эквивалентно 20 мг симвастатина, 40 мг ловастатина и правастатина и 80 мг флувастатина. При этом не наблюдается линейной зависимости между дозой препарата и степенью снижения концентрации ХС ЛПНП. Учитывая длительное лечение пациентов, необходимо использовать препараты с оптимальным соотношением цена/качество, среди которых следует отметить отечественный препарат Атомас (ЗАО «Макиз-Фарма»). По основному гиполипидемическому эффекту – влиянию на уровень ЛПНП – Атомас соответствует оригинальному Липримару, что доказано в рандомизированном перекрестном исследовании терапевтической эквивалентности Атомаса у пациентов с повышенным уровнем ХС. Исследование проведено на научной базе Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова – лаборатории гемодиализа и плазмафереза отдела проблем атеросклероза в 2007 г. под руководством В.В.Кухарчука [15].

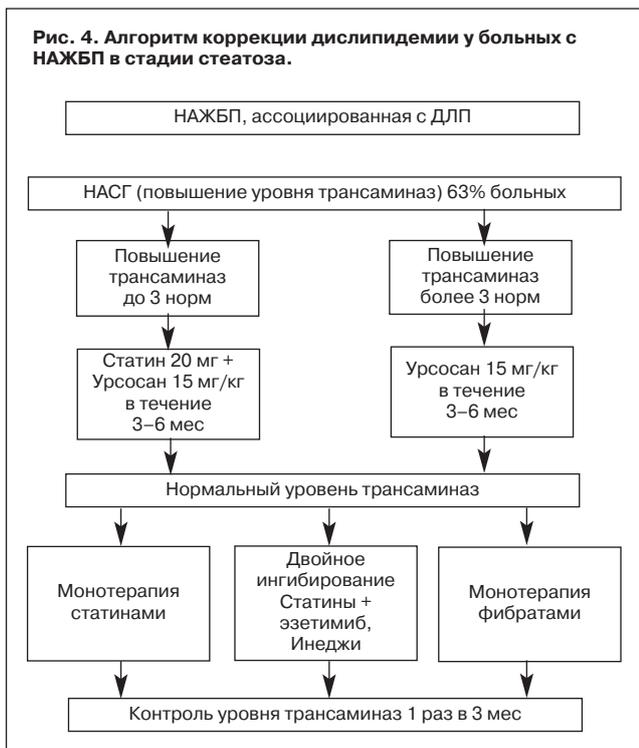
Наибольший гиполипидемический эффект наступает через 2–3 нед от начала лечения, следовательно, повышать дозу любого статина следует с интервалом в 2–3 нед [17]. Плейотропные эффекты статинов и результаты терапии по снижению сердечно-сосудистых осложнений начинают проявляться не ранее 6–9 мес от начала терапии. Необходимость длительной терапии диктует тщательный контроль уровня активности печеночных ферментов. Для предотвращения проявления гепатотоксического эффекта статинов у больных с НАЖБП целесообразно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными

ми ФЛ (ЭФЛ) и препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – Урсосан. Длительное применение ЭФЛ предотвращает развитие фиброза печени и дальнейшее прогрессирование заболевания.

Следует сказать, что препараты УДХК могут применяться не только как гепатопротекторы, но и использоваться в качестве альтернативной гиполипидемической терапии у больных с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита в стандартной дозировке 15 мг/кг. Широкий спектр применения препаратов УДХК основывается на многочисленных механизмах, обуславливающих разносторонность его действия [11, 13, 28]: УДХК не только изменяет липидный обмен, но и обладает прямым гепатопротективным, желчегонным, холелитолитическим и некоторым иммуномодулирующим действием. Обладая высокими полярными свойствами, УДХК образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Кроме того, УДХК образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта, стабилизировать их и делать невосприимчивыми к действию токсичных мицелл. Уменьшая концентрацию токсичных для гепатоцитов желчных кислот и стимулируя желчез, богатый бикарбонатами, УДХК эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза, уменьшает насыщенность желчи ХС за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость ХС в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов. Иммуномоделирующее действие обусловлено угнетением экспрессии антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов и др. Достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом; уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода. Также УДХК замедляет процессы преждевременного старения и гибели клеток (гепатоцитов, холангиоцитов). Минимальный курс терапии 3 мес (2–3 раза в год) или длительно (в течение 6–12 мес).

Пациентам с НАЖБП в стадии стеатогепатита (гипертрансаминаземия до 3 норм) с высокими уровнями общего ХС и ХС ЛПНП назначается комбинированная терапия: статин 20 мг + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 мес до нормализации уровня трансаминаз. В последующем переходят на монотерапию статинами, контролируя уровень активности печеночных ферментов 1 раз в месяц. При необходимости проводят курсы гепатопротективной терапии ЭФЛ (эсливер-форте, эссенциале, фосфоглив) 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес, 2–3 раза в год либо препаратами УДХК в стандартной дозировке в течение 3–6 мес. Особенно целесообразно применение комбинированных гепатопротекторов. Среди таковых Эслидин® – комбинированный препарат, содержащий в качестве активных компонентов ЭФЛ и метионин. Из-

Рис. 4. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП в стадии стеатоза.

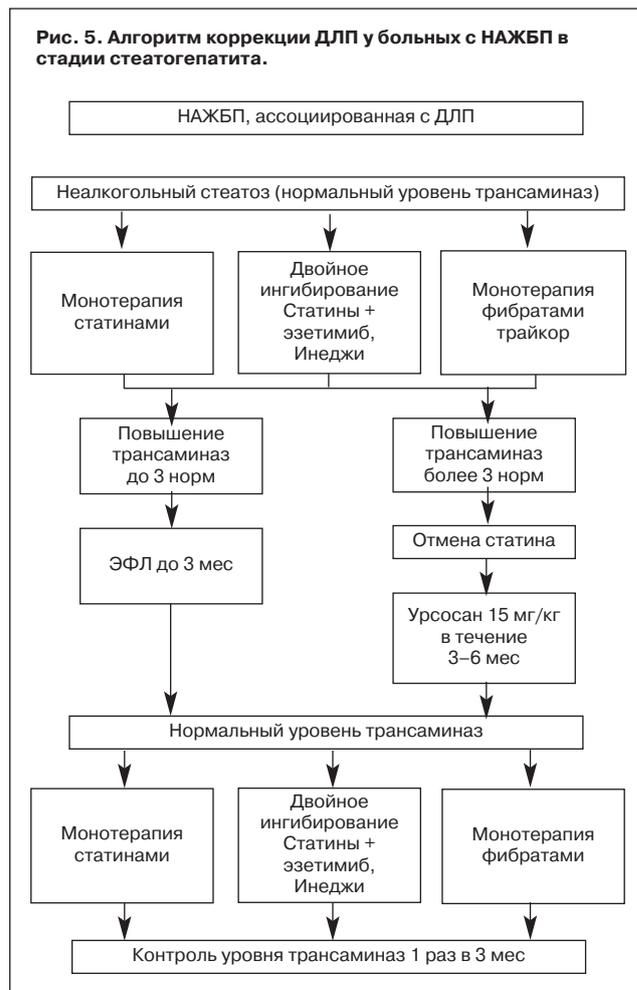


вестно, что ЭФЛ оптимизируют соотношения липидных фракций в ЛП плазмы крови и мембраны клеток, улучшают реологические и антиоксидантные свойства крови. Метионин обладает липотропным действием, а также стимулирует синтез холина – вещества, с недостаточным образованием которого связаны нарушение образования ФЛ из жиров и отложение в печени нейтрального жира. ЭФЛ и метионин потенцируют гиполлипидемическую активность друг друга. Применение препарата позволяет не только эффективно снижать уровень ХС, но и минимизировать проблемы, связанные со статинами, что особенно важно при жировой дистрофии печени, ожирении и дислипидемиях.

Возможные принципы коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП представлены на рис. 4, 5.

У многих пациентов при монотерапии статинами не удается достичь целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП, и у них по-прежнему повышен риск развития ССЗ и их осложнений. Последние исследования характеризуются более агрессивным подходом к гиполлипидемической терапии и основываются на принципе «чем ниже – тем лучше». Для решения этой проблемы раньше шли по пути увеличения дозы статина. Однако известно, что большую часть эффекта снижения статинами уровня ХС ЛПНП обеспечивает начальная доза, а повышение дозы любого статина увеличивает снижение уровня ХС ЛПНП примерно на 6% («правило 6»). Также увеличение дозы статина повышает риск развития побочных эффектов, в том числе и гипертрансаминаземии. Интенсификация терапии статинами сопровождается увеличением частоты токсических поражений печени. В частности, в исследовании TNT в группе пациентов, получавших 80 мг аторвастатина, в 6 раз чаще регистрировалось более чем 3-кратное повышение уровня трансаминаз по сравнению с группой больных, принимавших 10 мг препарата. Следует также отметить, что усиление гепатоксического эффекта статинов может быть связано с недиагностируемой НАЖБП.

Рис. 5. Алгоритм коррекции ДЛП у больных с НАЖБП в стадии стеатогепатита.



Современные положения лечения атерогенной ДЛП основываются на двойном ингибировании синтеза ХС и его абсорбции. Поэтому у больных с высоким риском развития ССЗ в достижении целевых уровней ХС ЛПНП и снижении побочных эффектов наиболее перспективным и обеспечивающим высокую эффективность является комбинация 10 мг симвастатина с ингибитором абсорбции ХС.

При изолированной гипертриглицеридемии предпочтительно назначение фибратов: трайкор 145 мг, при достижении целевых уровней ТГ переход на поддерживающую дозу – 145 мг через день.

С целью коррекции кишечной микрофлоры, учитывая патогенетические аспекты развития НАСГ, необходимо проводить санацию толстой кишки (метронидазол 250 мг 4 раза в сутки, альфа-нормикс 200 мг 2 таблетки 2 раза в сутки) в течение 7–10 дней с последующим назначением пробиотиков (бифиформ комплекс по 2 капсулы утром, пробифор по 25–30 доз 3 раза в сутки, линекс 2 капсулы 3 раза в сутки) и пребиотиков (хилак-форте 40–60 капель 3 раза в сутки, споробактерин 2–4 мл, дюфалак в дозе 5–10 мл/сут), длительность приема 3–4 нед.

Заключение

В настоящее время НАЖБП признается фактором риска ССЗ. С целью ранней диагностики поражения печени у больных с атерогенной ДЛП рекомендуется проведение комплексного клинико-инструментального обследования для уточнения стадии НАЖБП. Гиполлипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП в комплексе с гепатопротек-

торами. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразна комбинация гиполлипидемической терапии с ЭФЛ. При НАЖБП в стадии НАСГ необходимо сочетать прием препаратов, снижающих ХС, с препаратами УДХК. У больных с высоким уровнем гиперхолестеринемии в достижении целевых уровней ХС ЛПНП и снижении побочных эффектов лучшей является комбинация статинов с ингибитором абсорбции ХС. При изолированной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются фибраты. В комплекс гиполлипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики).

Список литературы

1. Аронов ДМ. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада, 2000.
2. Аронов ДМ. Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология. 2004; 10: 85–92.
3. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е. Под ред. В.Т.Ивашкина. 2005; 205–16.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, III пересмотр 2007. Кардиоваск. тер. и профилак. (Прил.).
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, II пересмотр 2008. Кардиоваск. тер. и профилак. (Прил. 4).
6. Звенигородская ЛА., Лазебник ЛБ., Черкашова ЕА., Ефремов ЛИ. Статиновый гепатит. Трудный пациент. 2009; 7 (4): 44–9.
7. Исаков ВА. Статины и печень: друзья или враги? Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд. 2008; 1 (5): 372–4.
8. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
9. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001; 2: 12–5.
10. Клеменов АВ., Мартынов ВЛ. Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмы у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана. Аллергология. 2003; 1: 23–6.
11. Лазебник ЛБ., Ильченко ЛЮ., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения. Cons. Med. 2002; 2: 10–4.
12. Лазебник ЛБ., Звенигородская ЛА., Морозов ИА., Шенелева СД. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. Тер. арх. 2003; 8: 51–5.
13. Лазебник ЛБ., Звенигородская ЛА. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009.
14. Лазебник ЛБ., Звенигородская ЛА., Мельникова Н.В. и др. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии. Кардиоваск. тер. и профилак. 2009; 3: 69–77.
15. Мальшиев П.П., Каминная В.И., Рожкова Т.А., Тутунов В.С., Кухарчук В.В. Сравнительная гиполлипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атомакс и Липримар у пациентов с гиперхолестеринемией. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007; 3.
16. Метаболизм липидов. Учебно-методическое пособие. СПб.: ГАВМ, 2005.
17. Оганов Р.Г., Аронов ДМ., Бубнова М.Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин). Кардиоваск. тер. и профилак. 2006; 5 (6).
18. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005.
19. Ретин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. М., 1998.
20. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. РАН Е.И.Чазова, чл.-корр. РАМН В.В.Кухарчука, проф. С.А.Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007.
21. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: СпецЛит, 2007.
22. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит, 2006.
23. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. Semin Diagn Pathol 1998; 4: 246–58.
24. Cherbut C, Aube AC, Blottiere HM, Galmiche JP. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. Scand J Gastroenterology 1997; 32 (Suppl. 222): 58–61.
25. Conraads VM, Jorens PG, De Clerck LS et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study. Eur J Heart Fail 2004; 6: 483–91.
26. Dixon JB et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001; 121: 91–100.
27. Garcia-Monzon C et al. A wider view of diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2002; 111: 560–5.
28. Hofmann AF. Bile acid hepatotoxicity and the rationale of UDCA therapy in chronic cholestatic liver disease: some hypotheses. Gastroenterology 1993; 75: 22–6.
29. Husebye E, Hellstrom R, Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility. Microbiol Therapy 1990; 20: 389–94.
30. Midtvedt T, Lingaas E, Carlstedt-Duke B et al. Intestinal microbial conversion of cholesteryl to coprostanol mark. Influence of antibiotics. Acta Path Microbiol 1990; 98: 967–81.
31. Rolfe RD. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. Rev Infect Dis 1984; 6 (Suppl. 1): S73–9.
32. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. Gastroenterology 1990; 99 (3): 613–20.
33. Wigg AJ, Robert-Thompson JG, Dymock RB. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alpha in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Gut 2001; 48: 206–11.

— * —