

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Ростове-на-Дону: региональные результаты исследования DIREG-2

А.В. ТКАЧЕВ¹, Г.Н. ТАРАСОВА¹, В.С. ГРОШИЛИН¹, Д.А. ВАСИЛЬЧЕНКОВ², Т.И. УШАКОВА³, Д.В. БЛИНОВ⁴

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ООО «КМ Практика», Москва, Россия; ⁴Санофи Россия, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ регистра неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) DIREG 2 по Ростову-на-Дону по сравнению с данными по России.

Материалы и методы. Проспективный регистр заболевания: эпидемиологическое наблюдательное перекрестное многоцентровое исследование распространенности НАЖБП у амбулаторных пациентов в Ростове-на-Дону. В исследовании приняли участие 3200 пациентов. Исследователями были 65 врачей, ведущих амбулаторный прием. Эпидемиологические данные получены в ходе двух визитов пациентов в исследовательские центры.

Результаты. Ключевым результатом является факт выявления достоверно более высокой распространенности НАЖБП в Ростове-на-Дону по сравнению с общей популяцией (40,4% против 37,3%). Установлена достоверно более высокая представленность факторов риска, таких как абдоминальное ожирение, возраст 45—55 лет у женщин, гиперлипидемия.

Заключение. Распространенность НАЖБП у амбулаторных пациентов Ростова-на-Дону превысила показатель по России на 3,1%, объяснением чему может служить достоверно более высокая представленность некоторых факторов риска — ФР (абдоминальное ожирение, возраст 45—55 лет у женщин, гиперлипидемия). Полученные результаты ценны для разработки комплекса мер первичной и вторичной профилактики НАЖБП в Ростове-на-Дону.

Ключевые слова: DIREG-2, эпидемиология, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, распространенность, Ростов-на-Дону.

Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in outpatients in Rostov-on-Don: Regional results of the DIREG-2 study

A.V. TKACHEV¹, G.N. TARASOVA¹, V.S. GROSHILIN¹, D.A. VASILCHENKOV², T.I. USHAKOVA³, D.V. BLINOV⁴

¹Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³ООО «КМ Практика», Moscow, Russia; ⁴Sanofi Russia JSC, Moscow, Russia

Aim. To analyze and summarize the data of the DIREG-2 study of the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) register in Rostov-on-Don versus those in Russia.

Materials and methods. The prospective disease registry study encompasses an epidemiologic, observational, cross-sectional, multicenter study estimating the prevalence of NAFLD in outpatients in Rostov-on-Don. A total of 3200 patients participated in this study. The investigators were 65 outpatient physicians. Epidemiological data were obtained during two patient visits to the research centers.

Results. The key result obtained from this study was the significantly higher prevalence of NAFLD in Rostov-on-Don than that in the general population (40.4 and 37.3%). In addition to the higher prevalence of NAFLD, there was also a higher spread of risk factors (RFs), such as abdominal obesity, female age of 45—55 years, and hyperlipidemia.

Conclusion. The prevalence of NAFLD in the outpatients of Rostov-on-Don was 3.1% greater than that in Russia; this might be due to the significantly higher spread of some RFs (abdominal obesity, female age of 45—55 years, hyperlipidemia). The findings are undoubtedly necessary for the elaboration of measures for the primary and secondary prevention of NAFLD in Rostov-on-Don.

Keywords: DIREG-2 study, epidemiology, non-alcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, prevalence, Rostov-on-Don.

АГ — артериальная гипертония
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаратаминотрансфераза
ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ИМТ — индекс массы тела
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
МС — метаболический синдром
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
НАНЦЖБП — неалкогольная нецирротическая жировая болезнь печени

НАС — неалкогольный стеатоз
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит
НР — нежелательные реакции
СД — сахарный диабет
СНР — серьезные нежелательные реакции
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФР — фактор риска
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭФЛ — эссенциальные фосфолипиды

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — нозологическая единица, получившая широкую огласку во врачебном сообществе сравнительно недавно. Первые упоминания о ней в специализированной литературе появились в 1980 г., когда Н. Ludwig и соавт. впервые ввели термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) [1, 2].

В настоящее время в мире НАЖБП рассматривается как одна из ведущих причин развития хронических заболеваний печени. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о широкой распространенности заболевания среди населения. Так, в индустриально развитых странах распространенность данной патологии среди взрослого населения достигает более 30% и продолжает неуклонно расти [3].

По данным эпидемиологического исследования DIREG-2, результаты которого представлены в 2015 г., распространенность НАЖБП среди пациентов амбулаторной практики в Российской Федерации составляет 37,3%. Эти результаты продемонстрировали рост распространенности указанной патологии, так как по результатам аналогичного исследования, проведенного в 2007 г. (DIREG-1), этот показатель составлял 27% [4].

Темпы роста заболеваемости НАЖБП среди населения и ее исходы, существенно снижающие качество жизни, делают данную патологию одной из актуальных в современной медицине [4].

Заболеваниями, связь которых с НАЖБП доказана, считаются сахарный диабет (СД) и ожирение. Распространенность данных нозологий в настоящее время растет, в экономически развитых странах особенно [5]. Наряду с имеющимися данными о частом развитии НАЖБП имеется информация о возможности ее развития и у людей с нормальной массой тела; в этом случае заболевание ассоциировано с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6].

Безусловно, распространенность данной нозологии различается в регионах, в которых соответственно различна степень влияния факторов риска (ФР).

Цель настоящего исследования: проанализировать данные регистра заболевания DIREG-2 (DIREG L 06725) по Ростову-на-Дону по сравнению с данными по России.

Материалы и методы

Настоящее исследование классифицировалось как эпидемиологическое наблюдательное одномоментное перекрестное многоцентровое по оценке распространенности НАЖБП, определения ФР развития заболевания у пациентов амбулаторно-поликлинического звена.

Проведенное исследование суммировало данные, полученные в ходе двух визитов пациентов в исследовательские центры. Оба визита к специалисту происходили при-

близительно в течение 1 мес. Во время первого посещения специалистов основной задачей был сбор данных о пациенте. Основанием для направления пациента на второй визит и, соответственно, для включения в исследование являлось подозрение на НАЖБП и подтверждение диагноза по результатам лабораторно-инструментальных данных. В ходе второго визита производился сбор дополнительной информации, необходимой для уточнения диагноза.

На каждом визите выполнялись определенные перечни манипуляций, направленных на точную диагностику НАЖБП и ее стадии, выявление сочетанных заболеваний, а также выявление ФР. Все процедуры проводились последовательно и имели взаимосвязь с ранее проведенными и последующими.

Так, в ходе сбора анамнеза при первом посещении специалиста из исследования исключали пациентов со следующими заболеваниями:

— алкогольная болезнь печени (или прием алкоголя в среднесуточной дозе ≥ 40 мг для мужчин и ≥ 20 мг для женщин);

- вирусный гепатит в анамнезе;
- аутоиммунный гепатит в анамнезе;
- токсическое поражение печени в анамнезе;
- наследственные болезни печени в анамнезе.

Следующим этапом стало выделение среди обратившихся пациентов с подозрением на НАЖБП. К таковым относились лица, имевшие, по меньшей мере, один из ФР и любые фенотипические признаки патологии печени. При изучении медицинской документации уделялось внимание результатам биохимического анализа крови, учитывались отклонения, характеризующие поражение органа: активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), протромбиновое время, концентрация глюкозы, холестерина, триглицеридов, количество тромбоцитов. Основанием для подозрений служило наличие в первичной медицинской документации таких данных, как гепатомегалия и спленомегалия; признаки расширения воротной и селезеночной вен; патологические изменения в структуре паренхимы печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ); наличие гистологических признаков НАЖБП, полученных при чрескожной биопсии печени; изменения эластографии печени или положительные результаты лабораторных неинвазивных исследований.

При подозрении на НАЖБП, включая пациента в исследование, специалисты повторно оценивали показатели биохимического анализа крови через 1 мес (при наличии отклонения какого-либо параметра на первом визите), с включением в него дополнительных анализируемых параметров (активность щелочной фосфатазы — ЩФ, уровень билирубина, альбумина, протромбинового времени, γ -глобулина, железа сыворотки крови). В случае изменения обязательно регистрировали статус приема алкоголя.

В ходе тщательного физического обследования осуществляли поиск печеночных стигм, при обнаружении двух из которых пациентов относили к группе подозрения на цирроз. К таким признакам относили телеангиоэктазии; иктеричность склер; пальмарную эритему; «хлопающий» тремор; гепато- или спленомегалию; диаметр ворот-

Сведения об авторах:

Ткачев Александр Васильевич — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебно-профилактического факультета

Тарасова Галина Николаевна — д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней

Грошилин Виталий Сергеевич — д.м.н., зав. каф. хирургических болезней №2

Ушакова Татьяна Игоревна — к.б.н., рук. группы по статистическому анализу данных

Блинов Дмитрий Владиславович — к.м.н., медицинский менеджер

Контактная информация:

Васильченко Дмитрий Андреевич — студент лечебного факультета; тел.: +7(916)044-5898; e-mail: wrestler931@yandex.ru

ной вены более 12 мм или неоднородную структуру печени по данным УЗИ.

В случае исключения у пациента цирроза печени и обнаружения активности АлАТ/АсАТ и/или ГГТ более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы по данным не менее двух последовательных лабораторных анализов с интервалом 1 мес и признаками стеатоза по данным УЗИ специалисты устанавливали диагноз НАСГ.

В тех случаях, когда при наличии по данным УЗИ признаков стеатоза печени специалистам не удавалось выявить увеличенную активность трансаминаз и других патогномических изменений в анализах крови (которые не подтверждаются данными двух последовательных лабораторных анализов с интервалом 1 мес), пациента относили к группе неалкогольного стеатоза (НАС).

В дальнейшем эти группы пациентов (НАС и НАСГ) отнесли к группе неалкогольной нецирротической жировой болезни печени (НАНЦЖБП).

При обнаружении увеличения в 1,5 раза выше верхней границы нормы уровня γ -глобулина и отношения ЩФ/АлАТ менее 3 пациентов с установленными диагнозами НАС, НАСГ и НАЖБП относили в группу подозрения на аутоиммунный гепатит и направляли для уточнения диагноза на консультацию к гепатологу. После консультации у данного специалиста все пациенты возвращались к направившему врачу с заключением и установленным диагнозом.

В группу с подозрением на наличие гемохроматоза (болезни Вильсона) пациентов из групп НАС, НАСГ и НАЖБП относили в случае, если у них обнаруживались следующие изменения: повышение уровня железа в сыворотке крови; патологическая пигментация.

Таких больных направляли на консультацию к гепатологу, от которого они возвращались с заключением и установленным диагнозом к направившим их терапевтам и гастроэнтерологам.

Помимо установления диагноза гемохроматоза (болезни Вильсона) дополнительные данные не собирали в виду того что он принадлежит к наиболее редким генетическим заболеваниям печени, обычно проявляющимся в детстве, к которым отсутствуют диагностические тесты в повседневной практике.

Вне рамок проводимого исследования в случае подозрения на наличие у пациентов гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) им выполняли дополнительные диагностические процедуры (компьютерная томография, чрескожная биопсия печени).

Все применяемые статистические методы носили описательный характер. Уровень статистической значимости исследования составлял 5% (или 0,05). Выбор статистического критерия оценки зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ нормально распределенных величин проводили с помощью параметрических методов (дисперсионный анализ, критерий t Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерий Вилкоксона—Манна—Уитни). Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Для описания количественных признаков представлены средние значения и стандартные ошибки среднего, стандартные отклонения, медиана, 25-й и 75-й процентиля. Статистический анализ проведен в стандартном пакете статистических программ SAS 9.3 («SAS Institute Inc», США).

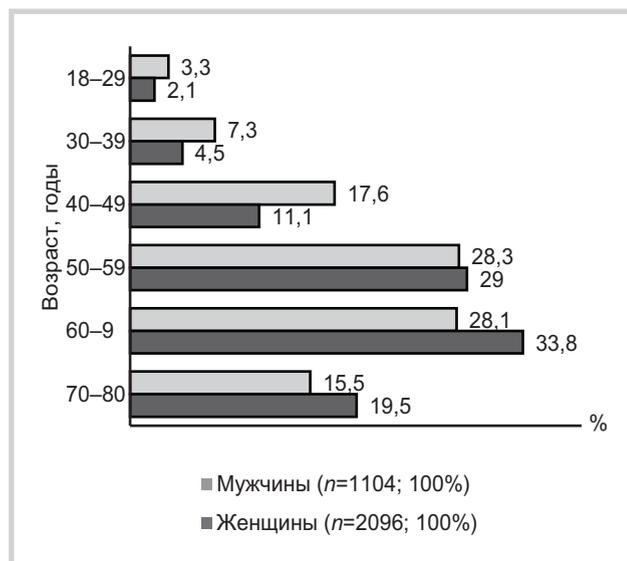


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Нежелательные реакции (НР) и серьезные нежелательные реакции (СНР) регистрировались по ходу всего исследования в рамках процедур фармаконадзора, принятых в лечебных учреждениях. Данные регистрировали путем заполнения НР/СНР формы.

Результаты

Исследование DIREG-2 в Южном регионе проводилось на базах учреждений амбулаторно-поликлинического звена Ростова-на-Дону. В исследовании участвовали 65 врачей-специалистов (терапевты, гастроэнтерологи, врачи общей практики, педиатры), 48 из которых терапевты. Общее число пациентов, принявших участие в исследовании, составило 3200, из них 2096 женщин. В возрастной структуре мужчин преобладали группы 50–59 и 60–69 лет, которые составили 28,3 и 28,1% соответственно. В возрастной структуре женщин преобладали лица в возрасте 60–69 лет — 33,8% (рис. 1).

По результатам УЗИ, выполненных в ходе первого визита к специалисту, выявлены существенные различия по сравнению с популяцией пациентов, принимавших участие в исследовании DIREG-2 в целом по России. Так, стеатоз печени выявлен у 57,5% обследованных, в то время как в целом по РФ — у 38,6% ($p < 0,01$). При этом оптимальная картина отмечалась лишь у 2,5% пациентов Ростова-на-Дону, против 19,2% в целом по России. Доля других заболеваний, выявленных на УЗИ, существенно не отличалась от таковой в общей популяции.

Регистрация сопутствующих заболеваний проводилась во время второго визита пациента к специалисту. Распространенность сочетанных заболеваний у пациентов из Ростова-на-Дону статистически значимо не отличалась от таковой по России: артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у 66%, ожирение — у 54,7%, высокий уровень холестерина — у 53,3%, метаболический синдром (МС) у 32%, гипертриглицеридемия — у 31,7%, климактерический синдром у — 24,9% женщин, ССЗ, кроме АГ, — у 24,8%, СД, у 18,6% пациентов, принявших участие в исследовании DIREG-2 в Ростове-на-Дону.

Таблица 1. ОШ для ФР НАЖБП у женщин и мужчин

ФР	Женщины			Мужчины		
	ранговое место	ОШ	95% ДИ	ранговое место	ОШ	95% ДИ
Гипертриглицеридемия	1	3,699	От 2,947 до 4,642	1	5,162	От 3,740 до 7,124
МС	2	2,057	От 1,475 до 2,870	2	2,488	От 1,638 до 3,777
АГ	3	1,746	От 1,438 до 2,119	6	1,455	От 1,131 до 1,872
Абдоминальное ожирение	4	1,668	От 1,136 до 2,448	4	1,531	От 1,141 до 2,055
ИМТ ≥ 27 кг/м ²	5	1,593	От 1,264 до 2,006	3	2,301	От 1,693 до 3,128
Снижение ХС ЛПВП	6	1,351	От 1,039 до 1,757	7	1,436	От 1,013 до 2,036
ССЗ кроме АГ	7	1,256	От 1,029 до 1,532	5	1,460	От 1,103 до 1,933
СД 2-го типа	8	1,195	От 0,957 до 1,492	8	1,283	От 0,949 до 1,735
Менопауза	9	1,153	0,937 до 1,418			
Возраст 45—55 лет	10	1,091	От 0,903 до 1,318			
Гипергликемия	11	0,904	От 0,737 до 1,107	9	10,034	От 0,785 до 1,364

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

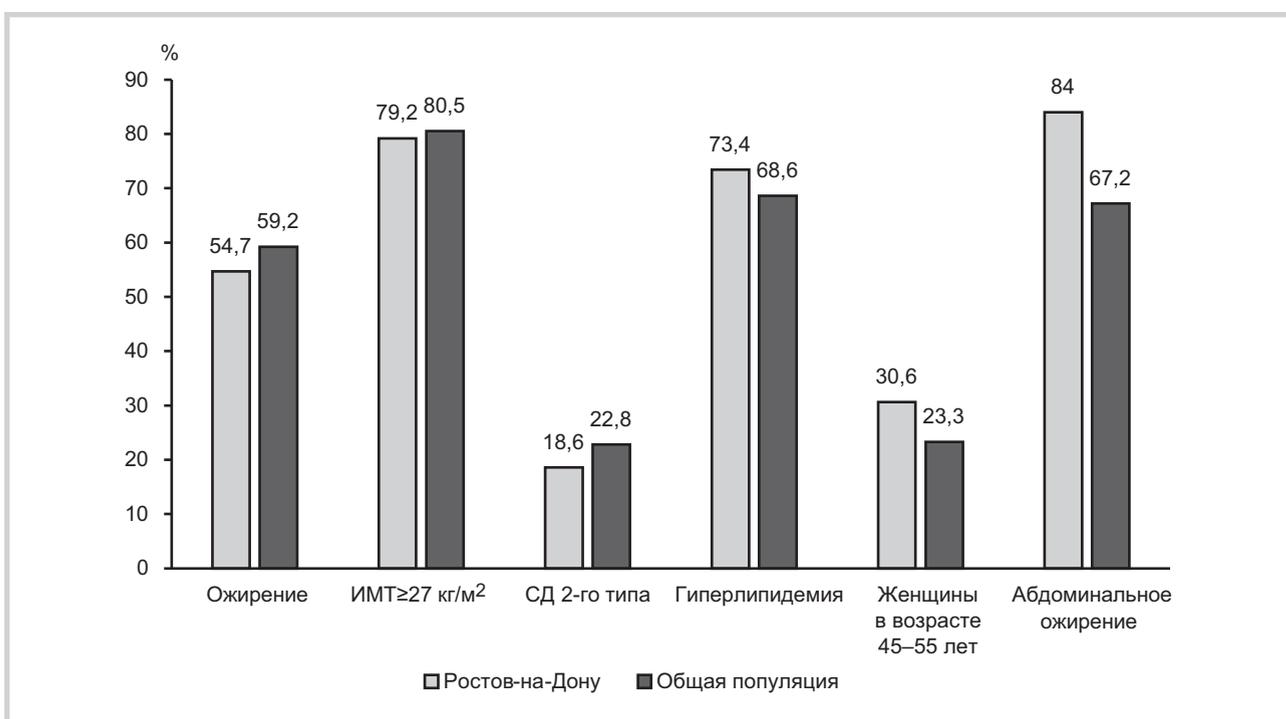


Рис. 2. Распространенность ФР развития НАЖБП в Ростове-на-Дону по сравнению с популяцией пациентов, участвующих в DIREG-2 в РФ.

В редких случаях выявлялась клиническая симптоматика в процессе физического обследования пациентов. Специалистами отмечены следующие признаки поражения печени: телеангиоэктазии у 1,7%, желтушность склер у 1%, ладонная эритема у 1,5%, «хлопающий» тремор у 0,3% пациентов. При оценке размеров печени методами перкуссии и пальпации чаще всего определяли гепатомегалию (у 14,6% пациентов).

Те или иные ФР развития НАЖБП отмечены у 96,2% пациентов, принимавших участие в исследовании DIREG-2 в Ростове-на-Дону. В соответствии с измерениями окружности талии и рекомендациями IDF (2005) абдоминальное ожирение диагностировано в 84% случаев, что достоверно чаще, чем в общей популяции участников DIREG-2 ($p < 0,001$). Достоверно больше ($p < 0,05$) была доля

женщин в возрасте 45—55 лет с гиперлипидемией. Следует отметить высокую распространенность индекса массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², которая отмечена в популяции Ростова-на-Дону у 79,2% пациентов, принимавших участие в данном исследовании. У большинства пациентов имелась избыточная масса тела или ожирение. Гиперлипидемия наблюдалась в 73,4% случаев. Распространенность СД 2-го типа также оказалась высокой в популяции и составила 18,6% (рис. 2).

Изучение результатов исследования по оценке распространенности основных ФР при наличии или отсутствии НАЖБП подтвердило преобладание как у мужчин, так и у женщин двух основных из них: гипертриглицеридемии и МС (см. табл. 1).

Таблица 2. Половозрастное распределение стадий НАЖБП в общей изучаемой популяции Ростова-на-Дону

Стадия НАЖБП	Возраст, годы						все
	18—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—80	
НАС, абс. (%)	14 (17,7)	48 (27,3)	105 (24,7)	288 (31,3)	322 (31,6)	193 (33,3)	970 (30,3)
95% ДИ, %	От 9,28 до 26,1	От 20,7 до 33,9	От 20,6 до 28,8	От 28,3 до 34,3	От 28,8 до 34,5	От 29,5 до 37,1	От 28,3 до 31,9
НАСГ, абс. (%)	12 (15,2)	20 (11,4)	56 (13,1)	102 (11,1)	87 (8,5)	47 (8,1)	324 (10,1)
95% ДИ, %	От до 7,28 до 23,1	От 6,70 до 16,1	От 9,90 до 16,3	От 9,07 до 13,1	От 6,79 до 10,2	От 5,88 до 10,3	От 9,06 до 11,1
НАНЦЖБП, абс. (%)	26 (32,9)	68 (38,7)	161 (37,8)	390 (42,4)	409 (40,1)	240 (41,4)	1294 (40,4)
ДИ, %	От 22,5 до 43,3	От 31,5 до 45,9	От 33,2 до 42,4	От 39,2 до 45,6	От 37,1 до 43,1	От 37,4 до 45,4	От 38,7 до 42,1
Цирротические формы, абс. (%)	0	0	4 (0,94)	1 (0,11)	6 (0,59)	2 (0,35)	13 (0,41)
95% ДИ, %	—	—	От 0,02 до 1,86	От 0,00 до 0,32	От 0,12 до 1,06	От 0,00 до 0,83	От 0,19 до 0,63
Изучаемая популяция, абс.	79	176	426	920	1019	580	3200

Наиболее часто встречающимися ФР у женщин с нецирротическими формами НАЖБП были абдоминальное ожирение, ИМТ ≥ 27 кг/м², менопауза, АГ и МС. Распространенность сниженного уровня ЛПВП у женщин с нецирротическими формами НАЖБП достигла 64,8%. В свою очередь у мужчин с нецирротическими формами НАЖБП среди наиболее часто встречающихся ФР были ИМТ ≥ 27 кг/м², абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, АГ и МС. Распространенность снижения уровня холестерина ЛПВП у мужчин с нецирротическими формами НАЖБП составила 43,4%.

Доля пациентов с диагностированной НАЖБП в Ростове-на-Дону составила 40,4% (при 95% ДИ от 38,7 до 42,1%). Данный показатель превышает общий показатель, идентифицированный в ходе исследования DIREG-2, на 3,1%. Соотношение числа случаев цирротических и нецирротических неалкогольных заболеваний печени в изучаемой скринированной популяции составило 1:29,4 (3,4%). Данное соотношение существенно отличается от выявленного в общей популяции пациентов DIREG-2 по России, где оно составляло 1: 44,5. Соотношение НАС и НАСГ у пациентов Ростова-на-Дону достигало 1:2,99 (22,6 и 77,4% соответственно).

Основная тенденция распространенности НАЖБП у женщин заключалась в равномерном распределении показателей во всех возрастных группах. У женщин в возрасте 70—80 лет отмечена наиболее высокая распространенность НАС. НАСГ чаще зарегистрировано в группе 18—29 лет.

Максимальная распространенность НАЖБП у мужчин (42,6%) определена в возрасте 50—59 лет (табл. 2). У мужчин в возрасте 70—80 лет определена высокая распространенность НАС, которая достигла 35,1%. НАСГ также чаще диагностировали у мужчин в возрасте 50—59 лет (12,5%).

Обсуждая антропометрические данные пациентов, участвовавших в исследовании, необходимо отметить, что у пациентов с нецирротическими формами НАЖБП отмечены существенные повышения массы тела, ИМТ и ОТ в обеих половых группах.

При изучении результатов биохимического анализа крови у пациентов с нецирротическими формами НАЖБП важно отметить достоверно более высокие уровни инсулина, ТГ и снижение уровня холестерина ЛПВП по срав-

нению с таковыми у участников без НАЖБП. Более того, отмечено, что пациенты с нецирротическими формами НАЖБП имели достоверно более высокие уровни АсАТ, АлАТ и ГГТ по сравнению с пациентами без НАЖБП.

Ни одного НР/СНР за период исследования не отмечалось.

Обсуждение

Проведенная работа позволила комплексно оценить аспекты распространенности НАЖБП в Ростове-на-Дону и сопоставить полученные данные с результатами общепопуляционного исследования DIREG-2.

Оценка распространенности НАЖБП, безусловно, актуальна в сложившейся драматической эпидемиологической ситуации. Так, по данным Всемирной гастроэнтерологической организации (World Gastroenterology Organisation), в последние несколько десятилетий именно эта патология становится основной причиной хронических заболеваний печени в западных странах. При этом распространенность НАЖБП удвоилась за последние 20 лет, в то время как заболеваемость другими хроническими заболеваниями печени осталась прежней или снизилась [2].

Важным результатом данного исследования является установление статистически значимо более высокой распространенности НАЖБП в Ростове-на-Дону по сравнению с общей популяцией участников DIREG-2 по России (40,4% против 37,3%).

Превышение на 3,1% данного показателя по сравнению с общепопуляционным можно объяснить более высокой распространенностью ряда ФР у амбулаторных пациентов в Ростове-на-Дону по сравнению с аналогичными пациентами в целом по России, таких как абдоминальное ожирение (84% против 67,2%); женский возраст 45—55 лет (30,6% против 67,2%); гиперлипидемия (73,4% против 68,6%).

При этом более низкая, чем в общей популяции, распространенность СД 2-го типа среди участников исследования DIREG-2 в Южном регионе (18,6% в Ростове-на-Дону против 23,8% в целом по РФ) также внесла немалый вклад в формирование столь высокой распространенности НАЖБП.

Все представленные ФР тесно связаны с патогенезом НАЖБП. Так, ожирение ассоциировано с увеличе-

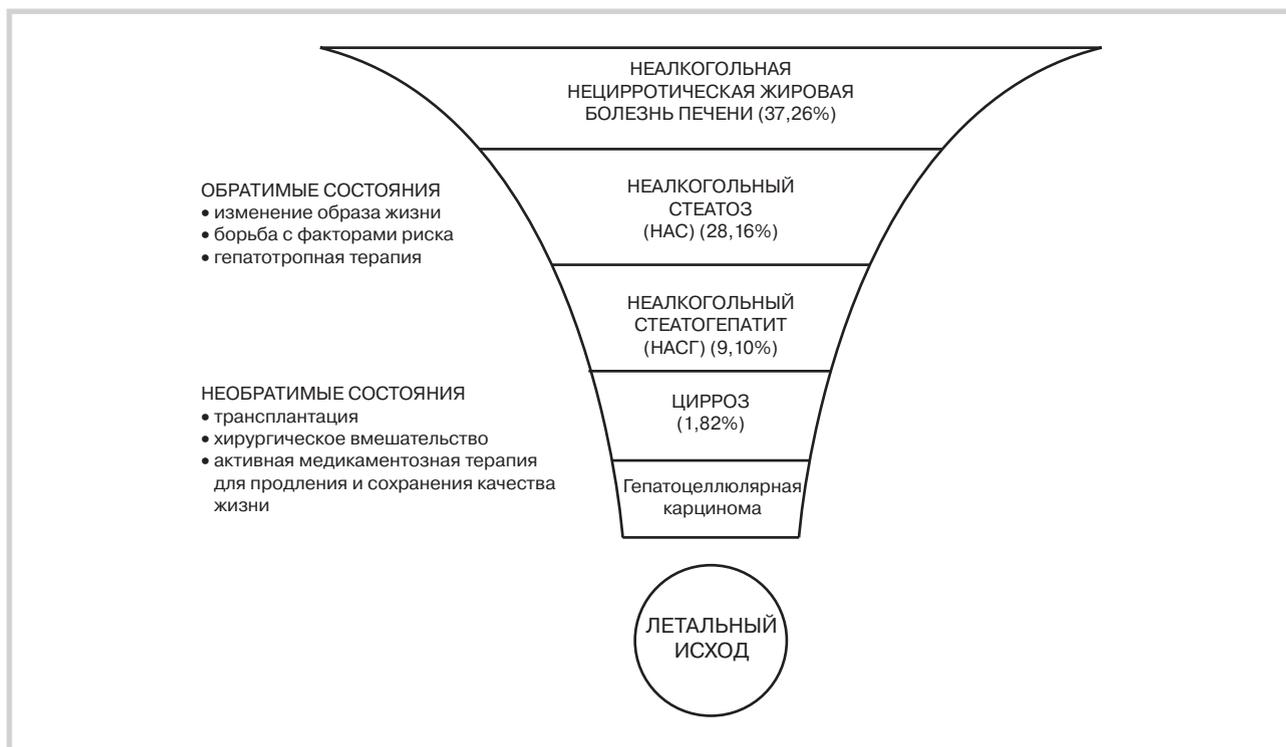


Рис. 3. «Воронка» исходов НАЖБП.

нием уровня циркулирующих провоспалительных факторов, таких как фактор некроза опухолей (ФНО) и интерлейкин-1 (ИЛ-1). Дислипидемия, окислительный стресс и провоспалительные цитокины действуют синергично в отношении накопления жира в печени. Важно подчеркнуть, что именно висцеральное ожирение является особо актуальным для развития НАЖБП, поскольку венозный отток от тканей, расположенных в данной области, идет непосредственно к печени, тем самым приводя к высокой концентрации свободных жирных кислот и триглицеридов, образующихся в результате липолиза. Более того, при ожирении инсулинорезистентность снижает инсулинзависимое торможение липолиза, приводя к повышению уровня свободных жирных кислот, которые, в свою очередь, стимулируют провоспалительное состояние и последующее усиление инсулинорезистентности [3].

Женский возраст 45–55 лет принято считать периодом наступления своевременной менопаузы [7]. По современным представлениям, менопауза ассоциирована с увеличением распространенности НАЖБП. Механизмы, по причине которых менопауза влияет на распространенность данной патологии, до конца не изучены. Однако некоторые авторы объясняют это увеличением висцерального ожирения, происходящим в результате снижения уровня эстрогена в период менопаузы [8].

Как известно, НАЖБП ассоциирована в различной степени как с тяжелыми заболеваниями печени, так и ССЗ [9, 10]. В процессе своей эволюции НАЖБП способна трансформироваться в цирроз и злокачественные опухоли (например, гепатоцеллюлярная карцинома — ГЦК) и как следствие приводить к летальным исходам [11–13] (рис. 3).

В отношении ГЦК — наиболее частого онкологического заболевания печени (95% из общего числа гепатоцеллюлярных, билиарных и мезодермальных злокачественных новообразований печени) — имеется достаточное количество работ, показывающих достоверную связь между ее развитием и предшествующей НАЖБП [12–18].

Обсуждая вопрос о циррозе печени, следует отметить высказанную N. de Alvis и соавт. [10] закономерность, что при естественном течении НАЖБП среди пациентов с простым стеатозом у 12–40% НАСГ возникнет через 8–13 лет; в свою очередь, у 15% больных НАСГ развивается цирроз печени и/или печеночная недостаточность (данный показатель составляет 25% у больных с прецирротическим фиброзом); у 77% больных циррозом печени в течение 10 лет развивается ГЦК. Наконец, 50% из них понадобится пересадка печени или они умрут от печеночной недостаточности.

Необходимо также принять во внимание и то, что в ряде работ продемонстрирована связь НАЖБП и таких ССЗ, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз [9, 19–21]. Именно болезни системы кровообращения и новообразования занимают лидирующие позиции среди причин смерти населения Российской Федерации [22].

Обнаруженная в изученной популяции столь высокая распространенность НАЖБП и их ФР заставляет задуматься над разработкой мер, направленных на первичную и вторичную профилактику заболевания в Южном регионе с учетом распространенности ФР.

Лечение больных НАЖБП во всех случаях следует проводить с применением нефармакологических методов, таких как диета и увеличение уровня физических нагрузок (умеренной интенсивности). Показано, что таким путем можно снизить массу тела, повысить чувствительность тканей к инсулину, улучшить липидный со-

став крови и гистологическую картину у больных НАЖБП, а также уменьшить выраженность воспаления при НАСГ [23].

Медикаментозная терапия НАЖБП может быть направлена на причины заболевания и его последствия. Для этих целей нашли применение инсулинсенсибилизаторы (метформин), статины, витамин Е, тиазолидиндионы (глитазоны). При этом в комплексе терапевтических мероприятий, безусловно, одним из приоритетов является применение гепатотропных препаратов, обладающих антиоксидантным, антипролиферативным и антифибротическим потенциалом. К таковым относятся препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), которые по результатам клинических исследований проявили себя как эффективное средство гепатотропной терапии [24, 25]. Одним из представителей данной группы является препарат эссенциале форте Н, представляющий собой комбинацию ЭФЛ, активным действующим веществом которой является высокоочищенная фракция фосфатидилхолина [23, 26].

В ходе рандомизированного проспективного клинического исследования, проведенного группой российских ученых, у 215 пациентов с НАСГ и с неосложненным течением СД 2-го типа, контролируемым диетой и использованием метформина, отмечено достоверное снижение активности АлАТ, АсАТ, ГГТ, а также значительное улучшение эхо-структуры после 6 мес терапии, включавшей ЭФЛ [27].

В другом открытом рандомизированном проспективном исследовании, результаты которого опубликованы в 2015 г., показана эффективность применения ЭФЛ в составе комплексной терапии в 3 группах пациентов (только НАЖБП, НАЖБП + СД 2-го типа, НАЖБП + гиперлипидемия). Во всех 3 группах исследователями отмечено значительное улучшение клинических данных и уровня трансаминаз (АлАТ, АсАТ), а также умеренное улучшение данных УЗИ [28]. ЭФЛ включены в стандарты и клинические

рекомендации по лечению НАЖБП и других болезней печени, подготовленные такими ведущими профессиональными сообществами России, как Российское общество по изучению печени (РОПИП), Национальное общество гастроэнтерологов (НОГР), Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) и др. [24, 29, 30].

В заключение следует отметить, что с момента первого упоминания изучаемой патологии прошло не более 40 лет, но она стала одной из самых обсуждаемых в среде врачей различного профиля. Последовательно проводимые фармакоэпидемиологические исследования показывают рост распространенности данной патологии в Российской Федерации и подтверждают высокое экономическое бремя на ведение пациентов с НАЖБП и ассоциированными с ней заболеваниями [26, 31–33]. Ученые устанавливают связь НАЖБП с болезнями в различных терапевтических областях, в патогенезе которых также обсуждаются механизмы нарушения метаболизма фосфолипидов в клеточных мембранах [33–36].

Заключение

НАЖБП начинает представлять угрозу для населения многих стран. В сложившихся условиях необходимо направить консолидированные усилия ученых, врачей и организаторов здравоохранения на борьбу с данным заболеванием. Эпидемиологические данные распространенности НАЖБП в различных регионах позволят уточнить актуальность заболевания для конкретных территорий.

Ценность проведенной работы по исследованию распространенности НАЖБП в Ростове-на-Дону позволит разработать так называемую дорожную карту мероприятий, которые в будущем улучшат эпидемиологическую обстановку по НАЖБП и ассоциированным с ней заболеваниям в Южном регионе России.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подымова С.Д. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени, *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;4:4–12.
2. LaBrecque et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(6):467–473. doi:10.1097/mcg.0000000000000116
3. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):637–653. doi:10.1016/j.bpg.2014.07.008
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И., Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГГК*. 2015;6:31–41.
5. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска). *Врач*. 2010;9:2–6.
6. Verdelho Machado M, Cortez-Pinto H. Fatty liver in lean patients: is it a different disease? *Annals of Gastroenterology*. 2012;25(1):1–2.
7. Сметник В.П. Преждевременная менопауза. *Лечащий врач*. 2004;10:8–12.
8. Ryu S, Suh B-S, Chang Y, Kwon M-J, Yun KE, Jung H-S, Cho J. Menopausal stages and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;190:65–70. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.04.017
9. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лемперт Б.А., Бакумов П.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: маркер риска или патогенетический фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник ВолгГМУ*. 2012;1(4):10–14.
10. De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48(suppl 1):104–112. doi:10.1016/j.jhep.2008.01.009
11. Блинов Д.В. Воронка исходов неалкогольной жировой болезни печени. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015;8(3):14–19.

12. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;5:3-11.
13. Takuma Y. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review. *WJG*. 2010;16(12):1436. doi:10.3748/wjg.v16.i12.1436
14. Ярошенко Е.Б., Бурневич Э.З., Мойсюк Я.Г. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. *Практическая онкология*. 2008;9(4):189-193.
15. Goma AI, Khan SA, Toledano MB et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *Wld J Gastroenterol*. 2008;14(27):4300-4308. doi:10.3748/wjg.14.4300
16. Mazzanti R, Gramantieri L, Bolondi L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and clinical aspects. *Mol Asp Med*. 2008;29(1-2):130-143. doi:10.1016/j.mam.2007.09.008
17. Shariff MI, Cox IJ, Goma AI, Khan SA, Gedroyc W, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(4):353-367. doi:10.1586/egh.09.35
18. Waly Raphael S, Yangde Z, Yuxiang C. Hepatocellular Carcinoma: Focus on Different Aspects of Management. *ISRN Oncology*. 2012;1-12. doi:10.5402/2012/421673
19. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2010;54(4):8-16.
20. Choi SY, Kim D, Kang JH, Park MJ, Kim YS, Lim SH, Kim CH, Lee HS. 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. doi:10.3350/kjhep.2008.14.1.77
21. Picardi A, Vespasiani-Gentilucci U. Association Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: A First Message Should Pass. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(12):3036-3038. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02196.x
22. Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. М.; 2015.
23. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола. *Фарматека*. 2010;209(15):28-33.
24. Ивашкин В.Т. *Российское общество по изучению печени. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей*. М.; 2015.
25. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drożdżik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011;63:643-659. doi:10.1016/s1734-1140(11)70576-x
26. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Ушакова Т.И. Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015;1:31-38.
27. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Shcherbina N. 1366 Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis. results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *Journal of Hepatology*. 2013;58:549. doi:10.1016/s0168-8278(13)61365-3
28. Dajani AIM, Hammour AMA, Zakaria MA, Al Jaberi MR, Nou-nou MA, Semrin AIM, Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2015;16:99-104. doi:10.1016/j.ajg.2015.09.001
29. *Акушерство. Национальное руководство*. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. М.: Гэотар; 2015.
30. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов. Утверждены съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) 27.05.2015.
31. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;3:3-11.
32. Поливанов В.А. Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эсливер Форте и Эссенциале Форте Н. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2009;1:7-11.
33. Сас Е.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;1:9-17.
34. Липатова Л.В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010;3:20-27.
35. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012;4:18-21.
36. Макаров И.О., Павлов Ч.С., Шеманаева Т.В., Воеводин С.М., Муравей А.Ю. Современный взгляд на проблему лечения хронического гепатита во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;1:22-25.

Поступила 13.05.2016