

Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

М.В. Маевская, М.А. Морозова

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Options of dyslipidemia treatment at non-alcoholic fatty liver disease

M.V. Maevskaya, M.A. Morozova

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть различные варианты коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Основные положения. НАЖБП встречается у 20–30% взрослого населения. В Российской Федерации ее частота составляет 37,1%.

У большинства пациентов с НАЖБП имеет место выраженное нарушение липидного обмена. В крупных клинических исследованиях было показано, что дислипидемия значимо повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшает жизненный прогноз таких больных.

В представленном обзоре обсуждаются возможности применения нескольких терапевтических агентов для коррекции дислипидемии при НАЖБП — фенофибрат, *омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты* (омега-3-ПНЖК) и *S-аденозилметионин* (SAMe).

Основанием для применения фенофибрата у пациентов с НАЖБП служат результаты многочисленных экспериментов и нескольких клинических исследований. В опытах на животных была показана положительная роль фенофибрата как агониста PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha; α -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом) в профилактике и лече-

Aim of review. To consider different treatment options for dyslipidemia in *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD).

Summary. NAFLD occurs in 20–30% of adult population. In the Russian Federation its rate is estimated as high as 37,1%.

In the most of NAFLD cases severe disorder of lipid metabolism takes place. In large clinical trials it was demonstrated that the dyslipidemia significantly increases cardiovascular risks and worsens life expectancy in these patients.

In the present overview treatment options of several therapeutic agents for dyslipidemia treatment at NAFLD are discussed: phenofibrate, *omega-3 polyunsaturated fatty acids* (omega-3-PUFAs) and *S-adenosylmethionine* (SAM).

Results of numerous experiments and several clinical trials form the basis for phenofibrate administration for NAFLD patients. In animal experiments the positive role of phenofibrate as PPAR α agonist was demonstrated (Peroxisome proliferator activated receptor alpha) for NAFLD prevention and treatment. Results of several studies published at the moment demonstrate that at NAFLD lipid metabolism markers, and serum transaminase levels normalize, sensitivity to insulin increases, the liver histology pattern improves at phenofibrate

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Maevskaya Marina V. - MD, PhD, professor, chief research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: maevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Получено: 29.04.16

Received: 29.04.16

нии НАЖБП. Результаты нескольких опубликованных на данный момент исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с НАЖБП на фоне приема фенофибрат нормализуются показатели липидного обмена, уровень сывороточных трансаминаз, повышается чувствительность к инсулину, улучшается гистологическая картина в печени. Для уточнения эффективности и безопасности применения препарата требуется проведение более масштабных клинических испытаний.

Еще одной возможностью коррекции нарушений липидного обмена у рассматриваемой группы пациентов представляется назначение препаратов омега-3-ПНЖК. Эти вещества занимают немаловажное место в обмене липидов посредством регуляции экспрессии генов (в том числе PPAR α), участвующих в метаболизме липидов и глюкозы. Проведенные клинические исследования позволяют ожидать хороший терапевтический эффект при назначении данных препаратов пациентам с НАЖБП.

В обзоре также представлены результаты экспериментов, посвященных изучению роли SAdMe в патогенезе НАЖБП и нарушениях липидного обмена при данной патологии.

Заключение. В настоящее время накоплены сведения о патогенезе нарушений липидного обмена при НАЖБП. Большое количество экспериментов и ряд клинических исследований позволяют предположить положительное действие таких препаратов, как фенофибрат, омега-3-ПНЖК и SAdMe для коррекции дислипидемии. Необходимо проведение дальнейших полноценных исследований в этой области.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, дислипидемия, фенофибрат, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, S-аденозилметионин.

treatment. Specification of efficacy and safety of application of the drug requires more large-scale clinical studies.

Omega-3-PUFAs is one more option in the lipid metabolism disorders treatment in this group of patients. These substances play important role in lipid metabolism regulating expression of the genes (including PPAR α) involved in lipid and glucose metabolism. Available clinical trials demonstrate high therapeutical effect of these agents at NAFLD.

In the review results of the experimental studies investigating the role of SAM in NAFLD pathogenesis and disorders of lipid metabolism is presented.

Conclusion. Now data on a pathogenesis of lipid metabolism disorders at NAFLD are accumulated. The bulk of experimental data and series of clinical trials allow to assume positive affect of such drugs as phenofibrate, omega-3-PUFA and SAdMe for treatment of dyslipidemia. Further high-grade studies in this area is necessary.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, dyslipidemia, phenofibrate, omega-3 polyunsaturated fatty acids, S-adenosylmethionine.

Для цитирования: Маевская М.В., Морозова М.А. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):55-61

For citation: Mayevskaya M.V., Morozova M.A. Options of dyslipidemia treatment at non-alcoholic fatty liver disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):55-61

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. По данным популяционных исследований, частота НАЖБП варьирует в различных странах и в среднем составляет 20–30% [22]. В Российской Федерации она достигает 37,1%, что выводит НАЖБП на первое место среди заболеваний печени [1].

По современным представлениям болезнь развивается в результате накопления избыточного количества триглицеридов (ТГ) и других производных холестерина (ХС) в гепатоцитах, что является следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул.

В качестве основного звена патогенеза НАЖБП рассматриваются инсулинорезистентность и изме-

нение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена — лептина, адипонектина и др. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. В условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в печени усиливается синтез ТГ, возрастает секреция липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и апопротеина В. Происходит снижение активности липопротеидлипазы, влекущее за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов, поступающих из кишечника в составе хиломикронов и их остатков. Повышается активность печеночной липазы и ускоряется гидролиз обогащенных триглицеридами липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); образуются модифицированные ЛПНП и снижается уровень ЛПВП.

Сочетание повышенного синтеза и замедления элиминации ЛПОИП ведет к увеличению концентрации липопротеинов, обогащенных триглицеридами. Ускоряется обмен липидов с помощью протеина, переносящего эфиры ХС между ЛПОИП и ЛПНП, ЛПОИП и ЛПВП. Происходит обогащение триглицеридами и обеднение эфирами ХС ЛПВП. Высокий уровень инсулина и ТГ способствует снижению содержания холестерина ЛПВП в сыворотке крови.

Все указанные нарушения приводят к развитию дислипидемии, которая характеризуется: гипертриглицеридемией, повышенным уровнем ХС ЛПНП, снижением концентрации ХС ЛПВП, повышением уровня аполипопротеина В, увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП, а также высоким уровнем *свободных жирных кислот* (СЖК) плазмы и выраженным подъемом уровня липопротеидов, богатых триглицеридами [2]. Такой вариант дислипидемии встречается у 60–70% пациентов с НАЖБП. Хорошо известно, что подобные изменения липидного спектра ассоциированы с высоким риском развития *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) [3].

S. Lin и соавт. опубликовали результаты исследования, включавшего 2088 пациентов. По данным авторов, у больных НАЖБП существенно повышается риск развития ишемической болезни сердца [14].

В другой работе среди 2839 пациентов с *сахарным диабетом 2-го типа* (СД 2) распространенность коронарных, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических сосудов была выше у лиц с сопутствующей НАЖБП [3]. Как и в проспективном исследовании G. Targher и соавт., включавшем 2103 пациента с СД2 (период наблюдения 6,5 года), у больных с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями была выявлена повышенная частота НАЖБП по сравнению с пациентами без ССЗ, вне зависимости от наличия других факторов риска [27]. В другом когортном исследовании с периодом наблюдения 7,3 года ($n=4160$) у пациентов с НАЖБП была повышена как общая смертность, так и смертность от ССЗ [3]. Подобные результаты получены и в исследовании с периодом наблюдения 14 лет — риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гистологически верифицированным НАСГ был в 2 раза выше, чем в популяции [3]. Но, несмотря на имеющиеся данные, остается не вполне ясным, можно ли расценивать НАЖБП как самостоятельный фактор риска развития ССЗ, либо указанная ассоциация связана с наличием других метаболических факторов.

Современные международные стандарты лечения НАЖБП включают рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела за счет

уменьшения калорийности рациона и повышения уровня физической активности, применению витамина Е, метформина и ниоглитазона у ряда пациентов с гистологически верифицированной НАЖБП, однако эффективность медикаментозной терапии у данной категории больных требует дальнейшего изучения и не получила окончательного одобрения действующими международными стандартами [6]. Учитывая патогенетические особенности развития НАЖБП и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у таких пациентов, проблема своевременной коррекции дислипидемии у этой группы больных представляется крайне актуальной.

Как правило, для коррекции нарушений липидного обмена применяют статины. В нескольких клинических исследованиях была показана безопасность использования препаратов данной группы у пациентов с НАЖБП. Вместе с тем в повседневной клинической практике применение статинов у лиц с высоким уровнем сывороточных трансаминаз ограничено [3].

В представленном обзоре мы рассмотрим некоторые другие стратегии коррекции дислипидемии, профилактики и лечения НАЖБП.

В последнее время гепатологами обсуждается эффективность применения при НАЖБП производных фиброевой кислоты (фибратов). Препараты этой группы преимущественно снижают уровень ТГ, умеренно повышают уровень ХС ЛПВП и обладают рядом плейотропных эффектов. Принимая во внимание, что действие фибратов реализуется за счет активации *пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора* (PPAR α), применение их при НАЖБП представляется весьма логичным. Данные рецепторы контролируют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм липидов и глюкозы, участвуют в процессах воспаления и фиброза в печени. PPAR α экспрессируются главным образом в гепатоцитах, уменьшая накопление липидов, в основном за счет регуляции транспорта *жирных кислот* (ЖК) и уменьшения бета-окисления [23]. Показано, что мыши с дефицитом PPAR α более склонны к развитию жировой дистрофии печени и НАСГ [12].

Одним из наиболее часто применяемых фибратов является фенофибрат. С целью коррекции дислипидемии данный препарат назначают самостоятельно или в комбинации со статинами. Применение фенофибрата позволяет значительно снизить уровень ТГ и повысить уровень ХС ЛПВП, что способствует замедлению прогрессирования атеросклероза, снижению риска развития ССЗ [12]. Кроме того, он обладает противовоспалительным, антитромботическим действием, улучшая при этом функции эндотелия, особенно у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа. Противовоспалительные и антиоксидантные свойства препарата реализуются за счет

снижения экспрессии генов медиаторов воспаления (*фактор некроза опухолей альфа* – TNF- α , MCP-1, VCAM-1 и ICAM-1), снижения перекисного окисления липидов и формирования активных форм кислорода.

Фенофибрат способствует усилению экспрессии генов, отвечающих за бета-окисление ЖК. Он может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину вследствие снижения накопления липидов в печени и мышцах, повышает экспрессию и уровень в плазме адипонектина. Помимо повышения чувствительности к инсулину данный адипокин усиливает окисление ЖК в печени и оказывает противовоспалительное и противомитотическое действие [4, 11–13, 23]. Описанные свойства фенофибрата позволили выдвинуть гипотезу о возможной эффективности его применения при НАЖБП, подтвержденную в дальнейшем в ряде экспериментов.

У мышей, получавших питание с повышенным содержанием жиров, использование фенофибрата предотвращало набор веса и повышение концентрации циркулирующих ТГ и СЖК, отмечалось снижение накопления триглицеридов в печени, улучшение гистологической картины, уменьшение некровоспаления и отложения коллагена [12]. Данные о том, что снижение экспрессии генов воспаления наблюдалось сразу после начала лечения до развития стеатоза печени, позволяло предположить возможную протективную роль фенофибрата при НАСГ [24]. В другом эксперименте у мышей с ожирением, дислипидемией и инсулинорезистентностью применение препарата приводило к повышению чувствительности к инсулину, улучшало морфологическую картину в печени, что сопровождалось снижением активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) [7].

Эффективность использования фенофибрата и комбинации с другими терапевтическими агентами у пациентов с НАЖБП изучалась в нескольких клинических исследованиях. В одном из них 16 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП получали фенофибрат 200 мг/сут в течение 48 недель. На фоне лечения отмечалось значительное улучшение показателей липидного профиля и чувствительности к инсулину, значительно снизился уровень сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза. Доля пациентов с повышенной активностью сывороточной АлАТ и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) составила до начала терапии 93,7 и 50% соответственно, после окончания лечения – 62,5 и 18,7%. Повторное гистологическое исследование ткани печени после завершения терапии показало достоверное уменьшение выраженности баллонной дегенерации гепатоцитов [12].

Целью исследования, опубликованного в 2015 г., были оценка и сравнение эффективности применения фенофибрата и его комбинации с пенток-

сифиллином у 90 пациентов с НАЖБП. Больные были рандомизированы в две группы: первая получала фенофибрат 300 мг/сут, вторая – 300 мг/сут препарата в комбинации с пентоксифиллином 1200 мг/сут в течение 24 недель. До и после лечения исследовались биохимические параметры крови, отражающие активность заболевания печени, показатели липидного обмена, уровни TNF- α , гиалуроновой кислоты, трансформирующего фактора роста бета 1, инсулина, глюкозы, проводилась эластометрия печени. Анализ результатов показал, что применение комбинации фенофибрата и пентоксифиллина приводит к существенному улучшению показателей воспаления и фиброза печени по сравнению с монотерапией фенофибратом. Авторы исследования предлагают комбинацию пентоксифиллина и фенофибрата в качестве новой терапевтической стратегии у пациентов с НАЖБП [9].

В ретроспективном наблюдательном исследовании были проанализированы функциональные печеночные тесты у 118 больных до и после лечения фибратами – активностью АлАТ, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), *щелочной фосфатазы* (ЩФ). В изучаемой группе 106 пациентов получали фенофибрат, 12 – безафибрат. На фоне лечения отмечалось статистически значимое снижение уровней АлАТ, ГГТП и ЩФ. Проведенный регрессионный анализ не выявил корреляции между изменениями функциональных печеночных тестов и исходным уровнем ХС, ТГ, ЛПВП, количеством употребляемого алкоголя, длительностью терапии, полом обследуемых, сопутствующим приемом статинов, наличием диабета [10].

Таким образом, на основании имеющихся на данный момент результатов клинических исследований можно сделать вывод, что применение фенофибрата у пациентов с НАЖБП может быть полезно с точки зрения как его гиполипидемических свойств, способности повышать чувствительность тканей к инсулину, так и противовоспалительных и антифибротических эффектов. В настоящее время сложно сформулировать окончательные рекомендации по использованию фенофибрата при НАЖБП. Для уточнения безопасности наиболее эффективной дозы требуется проведение более масштабных клинических исследований с большим объемом выборки, гистологическим подтверждением диагноза и динамики изменений в печени.

Еще одной возможностью коррекции дислипидемии при НАЖБП является применение препаратов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Патогенетическим обоснованием применения данных препаратов при НАЖБП служит то, что омега-3 ПНЖК, особенно *эйкозапентаеновая кислота* (ЕРА) и докозагексаеновая кислота, могут контролировать гликолиз и липоге-

нез в печени путем регуляции транскрипции генов (PPAR α , PPAR γ , SREBP-1 — Sterol regulatory element-binding protein — протеин, связывающий регулирующие элементы стерола-1; ChREBP — Carbohydrate response element binding protein — белок, связывающий элемент ответа углеводов), а также генов, отвечающих за выработку провоспалительных цитокинов TNF- α и интерлейкина-6. Активация PPAR приводит к повышению окисления ЖК и увеличению чувствительности тканей к инсулину, снижению эндогенного образования липидов путем ингибирования экспрессии и процессинга SREBP-1, который в ответ на повышение уровня глюкозы и инсулина стимулирует транскрипцию нескольких липогенных и гликолитических генов [8].

В экспериментах получены данные о роли дефицита омега-3 ПНЖК в развитии НАЖБП. У грызунов ограничение поступления омега-3 ПНЖК с пищей способствовало быстрому развитию стеатоза и инсулинорезистентности. В то же время в нескольких работах отмечен протективный эффект препарата. Так, добавление к диете у лептин-дефицитных мышей с ожирением омега-3 ПНЖК приводило к обратному развитию стеатоза печени. В других экспериментах у крыс и мышей с НАЖБП на фоне диеты, обогащенной омега-3 ПНЖК, повышалась чувствительность к инсулину, снижалось содержание ТГ в печени, уменьшалась выраженность стеатогепатита [8, 14, 20]. Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о положительных эффектах омега-3 ПНЖК, что послужило поводом для проведения клинических исследований у пациентов с НАЖБП.

М. Сарани и соавт. изучали влияние длительного применения омега-3 ПНЖК у 56 больных с ультразвуковыми признаками НАЖБП: 42 пациента принимали препарат в дозе 1 г/сут в течение 12 месяцев, 14 — не получали терапию. В конце лечения у всех принимавших омега-3 ПНЖК отмечено статистически значимое снижение в плазме уровня ТГ, сывороточных трансаминаз, глюкозы, улучшение ультразвуковых характеристик печени (количественная оценка содержания жира и доплеровский перфузионный индекс) в сравнении с наблюдениями при отсутствии лечения [5].

В другом исследовании 40 пациентов с НАЖБП были рандомизированы в две группы: первая получала омега-3-ПНЖК в дозе 2 г/сут в комбинации с соблюдением диеты, рекомендованной Американской кардиологической ассоциацией, вторая — только придерживалась диеты. Продолжительность наблюдений составила 6 месяцев. В конце исследования у пациентов первой группы выявлено достоверное снижение уровней ТГ, АлАТ, TNF- α и индекса НОМА; у 33,4% отмечена регрессия признаков стеатоза

печени. В группе пациентов, соблюдавших диету и не принимавших омега-3 ПНЖК, подобных статистически значимых изменений не обнаружено [25].

F.S. Zhu и соавт. провели рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, включавшее 144 пациента с НАЖБП и дислипидемией. В первой группе больные соблюдали диету и получали препарат, содержащий ПНЖК в дозе 2 г 3 раза в сутки, во второй группе придерживались диеты и принимали плацебо 2 г 3 раза в сутки. В течение 24 недель лечения оценивались показатели липидного спектра, уровень АлАТ, ультразвуковые изменения ткани печени, самочувствие пациентов (выраженность боли и дискомфорта в правом подреберье, наличие слабости и тошноты). После окончания терапии у получавших омега-3 ПНЖК статистически достоверно снижались уровни ТГ, АлАТ, уменьшалась выраженность субъективных симптомов, у 19,7% наблюдалась нормальная ультразвуковая картина, у 53,0% установлено значимое улучшение ультразвуковых характеристик. В группе плацебо только у 7,4% пациентов отмечена регрессия стеатоза, у 35,3% — некоторое улучшение ультразвуковых показателей; у 64,7% больных данной группы никаких изменений зафиксировано не было [29].

N. Tanaka и соавт. включили в исследование 23 пациента с гистологически верифицированным диагнозом НАСГ, которым назначали 2,7 г/сут ЕРА в течение 12 месяцев. В процессе исследования определяли уровень сывороточных трансаминаз, ультразвуковые характеристики ткани печени; гистологическую картину оценивали при помощи гистологической шкалы активности НАЖБП (NAFLD activity score). У всех пациентов наблюдалось значительное улучшение биохимических параметров; у лиц, которым была проведена повторная биопсия печени, отмечалось статистически значимое снижение выраженности воспаления, стеатоза и фиброза [26].

Анализируя результаты опубликованных исследований, обзоров и мета-анализов, можно сделать вывод, что применение препаратов омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП приводит к нормализации показателей липидного обмена, уровня сывороточных трансаминаз, улучшению самочувствия пациентов, нормализации стеатоза [20].

S-аденозилметионин в течение многих лет применяется у пациентов с НАЖБП в качестве гепатопротектора. Мы рассмотрим результаты ряда экспериментов, свидетельствующих о немаловажной роли SAdMe в липидном обмене при НАЖБП.

SAdMe образуется из метионина и аденозинтрифосфата при участии *метионинаденозилтрансферазы* (MAT), его катаболизм осуществляется посредством *глицин-N-метилтрансферазы* (GNMT). Изоферменты MAT состоят из двух субъединиц $\alpha 1$ и $\alpha 2$, которые кодируются гена-

ми MAT 1A и MAT 2A соответственно. MAT 1A в основном экспрессируется в гепатоцитах, тогда как MAT 2A представлен более широко. SAME превращается в *S-аденозилгомоцистеин* (SAH), в дальнейшем SAH подвергается гидролизу при участии SAH-гидролазы с образованием гомоцистеина и аденозина. SAME преобразует фосфатидилэтанолламин в фосфатидилхолин с помощью фермента *фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазы* (PEMT). SAME может влиять на патогенез НАЖБП, выполняя как роль молекулы-предшественника в синтезе глутатиона, так и функцию донора метильной группы в синтезе фосфатидилхолина, который требуется для сборки ЛПОНП и экспорта триглицеридов печенью [21].

Опубликованы данные о том, что при НАЖБП нарушается синтез фермента MAT, что приводит к снижению концентрации SAME [19]. Низкое содержание SAME в печени снижает секрецию ТГ в форме ЛПОНП, способствуя дальнейшему развитию НАЖБП. В экспериментах у грызунов, получавших диету, не содержащую метионин и холин (MCD-диета), отмечалось истощение запасов SAME в печени, что сопровождалось развитием гистологических признаков стеатогепатита и фиброза. Схожие изменения выявлены у мышей MATO, не имеющих гена MAT 1A и соответственно не способных синтезировать SAME. Интересно, что еще до возникновения четких гистологических признаков НАЖБП отсутствие гена MAT 1A приводит к выраженному нарушению метаболизма липидов, обусловленному, в первую очередь, дефицитом SAME. В эксперименте у таких мышей на фоне приема SAME наблюдалась нормализация показателей липидного профиля и гистологической картины [18, 19]. Авторы исследования выдвинули гипотезу, что снижение уровня SAME в печени может быть триггерным фактором, вызывающим развитие НАСГ у пациентов со стеатозом [19].

Привлекают внимание результаты доклинических исследований, показавших роль восполнения дефицита SAME в прекращении прогрессирования НАЖБП. У мышей MATO в возрасте 3 месяцев наблюдалось снижение мобилизации запасов ТГ, нарушение секреции ЛПОНП и синтеза фосфатидилхолина посредством PEMT. При применении SAME в течение 7 дней происходило восполнение дефицита структуры ЛПОНП и секреторируемых липопротеинов [19].

С другой стороны, интересны результаты недавно опубликованного исследования, целью которого было изучение нарушений метабо-

лизма ЛПОНП при высоких уровнях SAME. Обнаружено, что у мышей выключение гена GNMT приводит к 40-кратному повышению содержания SAME (модель НАЖБП с высоким уровнем SAME), что способствует высвобождению из печени ТГ в виде ЛПОНП [16]. В результате нарушения образования ЛПОНП секретируются их более крупные частицы с низким уровнем фосфатидилэтанолламина и высокой концентрацией ТГ и ApoE. Все это сопряжено с увеличением клиренса ЛПОНП и снижением сывороточного содержания ТГ. После нормализации уровня SAME структурные характеристики, секреция и метаболизм ЛПОНП восстанавливаются. Авторы работы делают вывод, что при избытке SAME в печени нарушаются образование и структура ЛПОНП, увеличивается их клиренс, что приводит к увеличению транспорта ЛПОНП в ткани [17].

В настоящее время клинические исследования по вопросам терапевтического влияния SAME на НАЖБП ограничены открытыми наблюдательными исследованиями, что требует проведения дополнительных широкомасштабных клинических наблюдений для подтверждения экспериментальных данных и включения SAME в схемы комплексной коррекции дислипидемии при НАЖБП.

Заключение

У большинства пациентов НАЖБП сопровождается дислипидемией, коррекция которой крайне важна для улучшения прогноза заболевания. Патогенетически оправданным представляется применение с этой целью фенофибрата. Однако необходимо проведение более фундаментальных исследований по применению фенофибрата при НАЖБП ввиду того, что опубликованные на сегодняшний момент исследования имеют ряд ограничений и не позволяют сформулировать четкие рекомендации.

Другой возможностью коррекции дислипидемии при НАЖБП является назначение пациентам препаратов омега-3 ПНЖК. Результаты проведенных экспериментов и клинических исследований демонстрируют их эффективность, проявляющуюся в нормализации показателей липидного обмена, улучшении гистологической картины, самочувствия пациентов.

Результаты экспериментов, проведенных в отношении роли SAME в патогенезе НАЖБП и нарушений липидного обмена, также позволяют предположить положительное влияние назначения указанного препарата пациентам с НАЖБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015. [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: practical guidelines/ Under the ed.: V.T. Ivashkin. M, 2015].
2. Дранкина О.М. Нарушения липидного обмена у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Справочник поликлинического врача 2009; 6:9-13. [Drapkina O.M. Disorders of lipid metabolism at patients with non-alcoholic fatty liver disease. Manual for primary care physicians 2009; 6:9-13 p.]
3. Brill F., Lomonaco R., Cusi K. The challenge of managing dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Clin Lipidol 2012; 7(4):471-81.
4. Buldak L., Dulawa-Buldak A., et al. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose. Int J Clin Pharmacol Ther 2012; 50:805-13.
5. Capanni M., Calella F., Biagini M.R., Genise S., Raimondi L., Bedogni G., et al. Prolonged n3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:1143-51.
6. Chalasani N., Jonnossi Z., Lavine I.E., Diehl A.M., et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology, and the American gastroenterological association. Hepatology 2012; 55(6):2005-23.
7. Cong W.N., Tao R.Y., Tian J.Y., Liu G.T., Ye F. The establishment of a novel non-alcoholic steatohepatitis model accompanied with obesity and insulin resistance in mice. Life Sci 2008; 82(19-20):983-90.
8. Di Minno M.N., Russolillo A., et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2012; 7; 18(41):5839-47.
9. El-Haggar S.M., Mostafa T.M. Comparative clinical study between the effect of fenofibrate alone and its combination with pentoxifylline on biochemical parameters and liver stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Int 2015; 9(3):471-9.
10. Gandhi N., Lenton R., Bhartia M., Abbas A., Raju J., Ramachandran S. Effect of fibrate treatment on liver function tests in patients with the metabolic syndrome. Springerplus 2014; 3:14.
11. Koh K., Quon M., et al. Significant differential effects of omega-3 fatty acids and fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. Atherosclerosis 2012; 220:537-44.
12. Kostapanos M., Kei A., Elisaf M. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol 2013; 5(9):470-8.
13. Li X.M., Li Y., et al. Combination therapy with metformin and fenofibrate for insulin resistance in obesity. J Int Med Res 2011; 39:1876-82.
14. Lin S., Xiao K., Liu Y., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for non-alcoholic fatty liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11.
15. Mantena S., King A., Andringa K., et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol and obesity induced fatty liver diseases. Free Radic Biol Med 2008; 44(7):1259-72.
16. Martínez-Chantar M.L., Vázquez-Chantada M., Ariz U., Martínez N., Varela M., Luka Z., et al. Loss of the glycine N-methyltransferase gene leads to steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. Hepatology 2008; 47(4):1191-9.
17. Martínez-Uña M., Varela-Rey M., Mestre D., et al. S-adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2015; 62:673-81.
18. Mato J., et al. A metabolic definition of NASH and its resolution by S-adenosylmethionine in MAT1A-Ko mice. J Hepatol 2015; 62:263-864.
19. Noureddin M., Mato J., Lu S. Non-alcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. Exp Biol Med (Maywood) Exp Biol Med 2015:1-12.
20. Parker H., Johnson N., et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2012; 56:944-51.
21. Quentin M., Christopher P. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. J Hepatol 2012; 57 (5):1097-109.
22. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010; 53:372-3884.
23. Shin S.J., Lim J.H., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate prevents high-fat diet-induced renal lipotoxicity in spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res 2009; 32:835-45.
24. Shiri-Sverdlov R., Wouters K., et al. Early diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in APOE2 knock-in mice and its prevention by fibrates. J Hepatol 2006; 44:732-41.
25. Spadaro L., Magliocco O., et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis 2008; 40:194-9.
26. Tanaka N., Sano K., Horiuchi A., Tanaka E., Kiyosawa K., Aoyama T. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves non-alcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 2008; 42:413-8.
27. Targher G., Bertolini L., Rodella S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2007; 30(8):2119-21.
28. Vendemiale G., Altomare E., et al. Effects of oral S-adenosyl-l-methionine on hepatic/ Glutathione in patients with liver disease. Scand J Gastroenterol 1989; 24:407-15.
29. Zhu F.S., Liu S., Chen X.M., Huang Z.G., Zhang D.W. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on non-alcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. World J Gastroenterol 2008; 14:6395-400.