



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65

НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания

Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Омск, 644099, Россия)

NAFLD: comorbidity and associated diseases

M. A. Livzan, O. V. Gaus, N. A. Nikolaev, T. S. Krolevetz

Federal State Educational Establishment of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 12 Lenina street, 644099 Omsk, Russia

Для цитирования: Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10): 57–65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65

For citation: Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A., Krolevetz T. S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 57–65. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

Николаев Николай Анатольевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

Кролевец Татьяна Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

Maria A. Livzan, D. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, Scopus Author ID: 24341682600

Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, Scopus Author ID: 56598554900

Nikolai A. Nikolaev, D. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3758-4930>

Tatyana S. Krolevetz, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>

✉ *Corresponding author:*

Гаус Ольга Владимировна

Olga V. Gaus

gaus_olga@bk.ru

Резюме

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) вышла за пределы компетенции врача-гастроэнтеролога и приобрела характер мультидисциплинарной проблемы, которая требует пристального внимания со стороны многих специалистов. Характерной особенностью НАЖБП является многообразие сопутствующих заболеваний и патологических состояний, объединенных общими патофизиологическими механизмами. В данном обзоре обобщены и представлены имеющиеся в современной литературе данные об ассоциации НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, гипотиреозом, синдромом поликистозных яичников, хронической болезнью почек, колоректальным раком, синдромом обструктивного апноэ во сне, остеопорозом, псориазом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ во сне, остеопороз, псориаз.

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) went beyond the competence of a gastroenterologist and acquired the character of a multidisciplinary problem. NAFLD requires the attention of many professionals. A characteristic feature of NAFLD is the variety of concomitant diseases and pathological conditions with common pathophysiological mechanisms. This review summarizes and presents the data available in the modern literature on the association of NAFLD with cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, chronic kidney disease, colorectal cancer, obstructive sleep apnea, osteoporosis, psoriasis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, chronic kidney disease, obstructive sleep apnea syndrome, osteoporosis, psoriasis.

В настоящее время во всем мире наряду с увеличением числа лиц, имеющих избыточную массу тела или ожирение, наблюдается неуклонный рост популяции больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [1]. В экономически развитых странах общая распространенность НАЖБП в популяции составляет 20–30%, при этом заболевание встречается во всех возрастных категориях и не имеет существенных гендерных различий [2].

Морфологически НАЖБП характеризуется патологическим накоплением липидов в гепатоцитах (стеатоз), которое может сопровождаться развитием воспалительной реакции (неалкогольный стеатогепатит) и прогрессирующим фиброзом с последующей трансформацией в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [3]. НАЖБП следует отличать алкоголь-индуцированного поражения печени и синдрома жировой дистрофии печени (таблица 1). Долгое время стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) рассматривались как последовательные стадии одного патологического процесса в рамках теории «множественных ударов», тогда как сегодня стало очевидно, что у части больных стеатоз и воспаление прогрессируют одновременно, а у некоторых стеатоз вообще не приводит к развитию воспаления. По-видимому, процесс фиброгенеза в печени связан не только с воспалением, поскольку появились данные о том, что ЦП при НАЖБП может формироваться, минуя стадию НАСГ [1].

Плейоморфность НАЖБП проявляется многообразием сопутствующих патологических состояний, объединенных общими патофизиологическими

механизмами [1]. Доказана тесная связь НАЖБП с наличием метаболического синдрома (МС), который рассматривается как ассоциация факторов риска сердечно-сосудистых катастроф. Некоторые специалисты даже относят НАЖБП к «печеночным проявлениям» МС [4]. При этом известно, что НАЖБП может диагностироваться и у лиц с нормальной массой тела, не имеющих признаков МС. По всей вероятности, метаболические нарушения и НАЖБП обладают взаимоотношающимся влиянием, а истинные причинно-следственные связи еще не до конца раскрыты [5].

Безусловно, проблема НАЖБП уже давно вышла за пределы патологии печени и приобрела мультидисциплинарный характер. НАЖБП неслучайно называют «драматическим последствием ожирения», поскольку она до 5–10 раз увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6]. Интересно, что риск смертности среди пациентов с НАЖБП в основном зависит от наличия и выраженности фиброза печени [7, 8]. Так, на основе данных из базы NHANES-III продемонстрировано, что НАЖБП на стадии фиброза ассоциируется с 70%-ным повышением смертности, которая почти полностью обусловлена ССЗ [9].

К настоящему времени накоплено огромное количество данных о связи НАЖБП с патологией других органов и систем. В данном обзоре представлены имеющиеся сведения об ассоциации НАЖБП с ССЗ, СД2, эндокринопатиями, хронической болезнью почек (ХБП), колоректальным раком (КРР), синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС), остеопорозом, псориазом.

НАЖБП и ССЗ

Связь ССЗ и НАЖБП объясняется общностью факторов риска, лежащих в основе их развития. Результаты проведенных в последнее десятилетие исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с НАЖБП наряду с традиционными факторами риска развития ССЗ, включая абдоминальное ожирение, атерогенную дислипидемию, артериальную гипертензию, нарушения углеводного обмена, ХБП, появляются новые или замещающие критерии риска такие как повышение уровня мочевой кислоты, С-реактивного белка, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фибриногена, фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена-1 в сыворотке крови, увеличение толщины эпикардального жира и комплекса интима-медиа [10–13].

При НАЖБП реализуются все необходимые условия для развития атеросклероза. Во-первых, нарушается обмен липидов с преобладанием атерогенных фракций (холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов). Во-вторых, происходит повреждение интимы артерий продуктами перекисного окисления липидов на фоне повышенной концентрации глюкозы, С-реактивного белка, гомоцистеина и фибриногена. У пациентов с НАЖБП нередко выявляется также лептинорезистентность, характеризующаяся высоким содержанием в плазме лептина – гормона жировой ткани, регулирующего инсулинорезистентность, процессы ангио- и атерогенеза [13–15].

Патоморфологические стадии НАЖБП*	Наиболее частые причины вторичного стеатоза**
Стеатоз	Алкоголь-индуцированное поражение печени;
Стеатоз с признаками минимального лобулярного воспаления	Лекарственное поражение печени; Жировая дистрофия печени, ассоциированная с HCV-инфекцией;
Стеатогепатит	Другие:
Стеатогепатит без или с умеренным фиброзом	Гемохроматоз;
Стеатогепатит со значительным фиброзом	Аутоиммунный гепатит;
Стеатогепатит с исходом в цирроз печени	Целиакия; Болезнь Вильсона-Коновалова; Беталипопротеинемия; Голодание;
Гепатоцеллюлярная карцинома	Быстрое снижение массы тела; Длительное парентеральное питание; Гипотиреоз, гипопитуитаризм; Врожденные нарушения обмена веществ.

Таблица 1.

Спектр патологических изменений при НАЖБП и вторичные причины жировой дистрофии печени (EASL–EASD–EASO. Clinical practice guidelines Non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol., 2016)

Примечание:

* Также называется первичной НАЖБП и связана с метаболическими факторами риска или компонентами метаболического синдрома: 1. Окружность талии ≥ 94 и ≥ 80 см для мужчин и женщин, соответственно; 2. Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или лечение по поводу гипертонии; 3. Уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или лечение по поводу сахарного диабета 2 типа; 4. Триглицериды в сыворотке крови $>1,7$ ммоль/л; 5. Уровень холестерина ЛПВП $<1,0$ и $<1,3$ ммоль/л для мужчин и женщин, соответственно.

** Необходимо помнить, что у отдельных пациентов на фоне НАЖБП могут выявляться также и вторичные причины жировой дистрофии печени. Нередко в клинической практике НАЖБП ассоциирована с алкогольным поражением печени у лиц с метаболическими факторами риска и употребляющими алкоголь в дозах, превышающих безопасные.

Table 1.

The spectrum of pathological changes in NAFLD and secondary causes of fatty liver

Увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и индекса кальцификации коронарных артерий, диагностируемые при НАЖБП, являются важными прогностическими маркерами ишемической болезни сердца и мозгового инсульта [9, 15–17]. В ряде исследований НАЖБП была связана с более высокой распространенностью нестабильных коронарных бляшек [15, 16]. При этом показано, что предиктором острых коронарных и цереброваскулярных событий в будущем является стадия фиброза в печени [18].

НАЖБП также ассоциирована со структурными изменениями сердца и сосудов. В 2010 г. группа итальянских ученых, продемонстрировав снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов среди больных с НАЖБП, доказала взаимосвязь НАЖБП и эндотелиальной дисфункции [1, 9]. Вследствие длительных метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП происходит активация образования соединительнотканного матрикса и запускается процесс ремоделирования сосудов [1]. Формирование фиброза сосудов сопровождается повышением их жесткости, что в клинической практике диагностируется по увеличению скорости распространения пульсовой волны. Артериальная жесткость, измеренная по скорости распространения пульсовой волны, – независимый индикатор ССЗ, ассоциированный с НАЖБП, даже у лиц без артериальной гипертензии в анамнезе.

Пристальное внимание исследователей в последнее время обращено в сторону изучения вклада эпикардального жира (ЭЖ) в развитие сердечных-сосудистых осложнений при НАЖБП. В норме

ЭЖ защищает миокард от продуктов перекисного окисления липидов, поглощая свободные жирные кислоты из кровеносного русла, которые при необходимости могут служить источником энергии для кардиомиоцитов [1, 9, 16]. Толщина ЭЖ коррелирует с показателями инсулинорезистентности, толщиной висцерального жира, выраженностью атеросклероза коронарных артерий, в связи с чем и была признана независимым фактором риска ССЗ и НАЖБП.

У больных НАЖБП выявляются также признаки ремоделирования миокарда. Гиперинсулинемия и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к гипертрофии кардиомиоцитов, увеличению пролиферации фибробластов, нарастанию продукции коллагена и, следовательно, к диастолической дисфункции левого желудочка [19]. Дисфункция левого желудочка – основной патогенетический механизм формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая на фоне НАЖБП имеет более тяжелое течение, что клинически проявляется худшей переносимостью физической нагрузки, более высоким функциональным классом ХСН, большей выраженностью отеков [1, 20, 21].

Наконец, у пациентов с НАЖБП часто регистрируются нарушения электрической активности сердца, в частности, фибрилляция предсердий, удлинение интервала QTc – важнейшего предиктора внезапной сердечной смерти [22].

Данные сведения о взаимосвязи между НАЖБП и ССЗ имеют важное клиническое значение в курации пациентов как с НАЖБП, так и с ССЗ.

НАЖБП и СД2

Связь между НАЖБП и СД2 является двунаправленной и сложной. С одной стороны, эпидемиологические исследования показывают, что НАЖБП выявляется у 70% пациентов с СД2, при этом на долю гистологически подтвержденного НАСГ приходится около 20% случаев [23]. С другой стороны, имеются сообщения

о том, что риск развития СД2 при наличии НАЖБП у индивидуума увеличивается примерно в 2–5 раз и зависит от изучаемой популяции, продолжительности наблюдения, а также метода диагностики НАЖБП [24].

Доказана ассоциация между риском развития СД2 и степенью повреждения гепатоцитов.

Так, по данным метаанализа 17 проспективных исследований, чем выше уровень аминотрансфераз, тем выше риск СД2, при этом относительный риск СД2 увеличивается на 16% на каждые 5 МЕ повышения ферментов [25].

В популяционном исследовании на когорте из более чем 3000 продемонстрировано, что 17,2% больных с СД2 и сонографическими признаками НАЖБП имеют выраженный фиброз печени по данным транзитной эластографии [26]. Данный факт представляется очень актуальным, поскольку известно о повышенном риске смертности от ССЗ среди пациентов с СД2 и НАЖБП, который ассоциирован именно со стадией фиброза печени [27]. При этом важно отметить, что у подавляющего числа пациентов с СД2 и НАЖБП при первичном обследовании отсутствуют значимые отклонения в биохимическом анализе крови, но это не исключает наличие фиброза в печени [28].

Ожирение и низкая физическая активность являются доказанными факторами риска развития как СД2, так и НАЖБП. Интересно, что

гиподинамия ассоциирована с формированием НАЖБП даже у лиц с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [29].

Увеличение отложения триглицеридов в гепатоцитах, по данным магнитнорезонансной спектроскопии, коррелирует с повышением показателей индексов инсулинорезистентности НОМА-IR, Саго [28]. Печень, перегруженная липидами, устойчива к действию инсулина, который подавляет глюконеогенез в печени, что приводит к гипергликемии и гиперинсулинемии [29]. Поэтому на фоне НАЖБП отмечается плохой контроль гликемии [30]. Кроме того, НАЖБП является фактором, связанным с тяжестью микрососудистых диабетических осложнений, в частности нефро- и ретинопатии [31].

В настоящее время отсутствуют эффективные способы прогнозирования риска развития СД2 на фоне НАЖБП, поэтому наиболее рациональным считается ежегодный контроль гликированного гемоглобина (HbA1c) и проведение перорального глюкозотолерантного теста в данной когорте больных.

НАЖБП и гипотиреоз

Как известно, изменение функции щитовидной железы всегда сопряжено с нарушением регуляции метаболических процессов в организме. Снижение продукции тиреоидных гормонов ассоциировано, в том числе, с нарушениями липидного профиля, развитием висцерального ожирения – основными факторами риска НАЖБП [32].

Систематический обзор 11 исследований, проведенных за период с 2003 по 2013 гг. и объединивших 12924 участников, показал, что распространенность гипотиреоза среди пациентов с гистологически

верифицированной НАЖБП колеблется в пределах 15,2–36,3% [33]. В некоторых исследованиях связь гипотиреоза с морфологически подтвержденным НАСГ продемонстрирована вне зависимости от наличия абдоминального ожирения или других признаков МС [34].

С клинической точки зрения, особый интерес представляет проведение исследований, позволяющих оценить влияние заместительной терапии препаратами L-тироксина у пациентов с НАЖБП на структуру и функцию гепатоцитов.

НАЖБП и синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – клинический синдром, связанный с избыточной продукцией андрогенов. Как правило, среди всех клинических проявлений СПКЯ на первый план выходят нарушения менструального цикла вплоть до развития аменореи и бесплодия [35]. Кроме того длительная гиперандрогения сопровождается развитием артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии, которые повышают риск развития НАЖБП и ССЗ в данной когорте больных.

Установлено, что в основе повышенной продукции андрогенов яичниками при СПКЯ лежат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, вызванные ожирением. Сообщается, что 60% пациенток с СПКЯ имеют избыточную массу тела или страдают ожирением, у 70% из них диагностируется инсулинорезистентность, у 50% – НАЖБП [35].

Метаанализ 7 исследований, проведенных в 6 странах, продемонстрировал, что риск формирования НАЖБП при СПКЯ повышен в 3,93 раза (95% ДИ: 2.17–7.11). При этом наблюдались значительные различия в распространенности НАЖБП среди пациенток с СПКЯ, связанные с этнографическими

особенностями популяции: от 32,9% у китайских женщин до 73,3% у бразильских женщин [36].

Особую тревогу в плане риска развития ЦП, ГЦК и фатальных сердечно-сосудистых катастроф вызывает тот факт, что у 36% женщин, страдающих СПКЯ, НАЖБП диагностируется на стадии выраженного НАСГ, а подавляющее число пациенток с СПКЯ – женщины молодого возраста [37]. С этих позиций, немаловажное значение при курации пациенток с СПКЯ приобретает тщательный мониторинг за функциональным состоянием печени. К сожалению, в настоящее время отсутствуют рекомендации о выборе оптимального метода для скрининга НАЖБП в данной когорте больных. Поскольку определения активности печеночных ферментов в сыворотке крови не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики НАЖБП, возможно, целесообразным представляется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием метода транзитной эластографии или применение валидированных панелей сывороточных биомаркеров [1, 3].

НАЖБП и ХБП

ХБП в последние десятилетия приобрела характер глобальной проблемы здравоохранения во всем мире. Результаты проведенных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что распространенность ХБП в популяции сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как АГ, СД 2 типа, ожирение и составляет примерно 12–18% [38]. Диагностическими критериями ХБП являются любые клинико-лабораторные или структурные маркеры поражения почек, персистирующие в течение 3 и более месяцев вне зависимости от нозологического диагноза. Основным показателем функции почек признана скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), изолированное снижение которой < 60 мл/мин/1,73 м² свидетельствует в пользу диагноза ХБП даже при однократном обнаружении.

ХБП считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводящим к снижению качества жизни и преждевременной смертности [39].

Данные, накопленные за последние несколько лет, свидетельствуют о прямой связи между НАЖБП и ХБП. Показано, что частота выявления ХБП у пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП колеблется от 20% до 55%, по сравнению с 5–30% у пациентов без НАЖБП [40]. Независимая связь между НАЖБП и ранней дисфункцией почек (определяемой как микроальбуминурия или СКФ < 90 мл/мин/1,73 м²) также была подтверждена на когорте из 596 детей с избыточной массой тела или ожирением [41].

Патогенетическая связь НАЖБП и ХБП является взаимоотношающейся. С одной стороны, наличие НАЖБП может ускорить развитие ХБП независимо от традиционных факторов риска, с другой стороны, ХБП может способствовать прогрессированию НАЖБП [40, 42]. В метаанализе, объединившем данные 20 рандомизированных клинических

исследований (11 поперечных и 9 продольных), продемонстрирован повышенный риск развития ХБП у пациентов с НАЖБП, даже после корректировки других значимых факторов риска. При этом наблюдалась прямая корреляционная связь между стадией фиброза печени и стадией ХБП [42].

Потенциальные патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи НАЖБП и ХБП, включают инсулинорезистентность, атерогенную дислипидемию, активацию ренин-ангиотензиновой системы (РААС), нарушение антиоксидантной защиты [40]. Показано, что инсулинорезистентность в сочетании с атерогенной дислипидемией, характерные для пациентов с НАЖБП, приводят к развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическому поражению не только коронарных или церебральных сосудов, но и сосудов почек. Кроме того, поражению сосудов почек, а следовательно, прогрессированию ХБП, могут способствовать характерные для НАЖБП активация РААС, увеличение содержания провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, протромботических и прокоагулянтных факторов. Экспериментальные данные свидетельствуют о вкладе НАЖБП в прогрессирование ХБП посредством нарушения секреции синдекана-1, инсулиноподобного фактора роста-1, фетуина-А и фактора роста фибробластов-21 [40–42].

Установлено также, что низкий уровень витамина Д, избыточное употребление фруктозы и продуктов, богатых пуриновыми основаниями, коррелируют с повышенным риском развития как НАЖБП, так и ХБП [40].

Несмотря на то, что патогенетическая взаимосвязь НАЖБП и ХБП требует дальнейшего изучения, уже сегодня становится очевидной необходимость раннего скрининга ХБП среди лиц с НАЖБП даже при отсутствии в анамнезе СД 2 типа и других традиционных факторов риска.

НАЖБП и СОАС

СОАС – состояние, которое характеризуется повторяющимися эпизодами окклюзии верхних дыхательных путей избыточным отложением жировой ткани на уровне глотки во время сна, в результате чего прекращается легочная вентиляция, снижается насыщение крови оксигемоглобином и развивается хроническая гипоксия [43].

Как правило, СОАС встречается среди лиц с ожирением и его распространенность возрастает параллельно с увеличением показателя ИМТ, достигая 60% и более при ИМТ > 40 [44].

Хроническая гипоксия оказывает отрицательное воздействие не только на сердечно-сосудистую систему, вызывая вазоспазм, эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс, но также способствует усугублению инсулинорезистентности и приводит к повреждению печени [44, 45]. При этом в метаанализе 18 перекрестных исследований убедительно продемонстрирована связь СОАС со

стеатозом (ОШ = 2,99), НАСГ (ОШ = 2,37) и прогрессирующим фиброзом печени (ОШ = 2,30) в исходе НАЖБП независимо от ИМТ [42]. В исследовании Minville C et al., напротив, указывается, что клинически значимое повреждение печени в условиях хронической гипоксии реализуется именно у пациентов с ожирением и не воспроизводится у худых людей с СОАС [46].

Тем не менее, несмотря на неоднозначность полученных результатов, у лиц с ожирением и НАЖБП в обязательном порядке необходимо исключать СОАС. В качестве скрининга СОАС предложен ступенчатый подход: вначале проводится компьютерная пульсоксиметрия во время ночного сна и если при ее проведении выявляются нарушения в виде циклических десатураций, то назначается уточняющий метод диагностики – полисомнография или кардио-респираторный мониторинг [47].

В случае выявления СОАС требуется как можно раньше начинать применение неинвазивной вспомогательной вентиляции легких

постоянным положительным давлением во время сна (СИПАП-терапию) для профилактики серьезных осложнений.

НАЖБП и остеопороз

Установлено, что у пациентов с НАЖБП минеральная плотность костей (МПК) значительно ниже, а частота развития остеопороза выше, чем у лиц без НАЖБП [48].

Повышенный риск патологических переломов на фоне остеопороза у пациентов с НАЖБП впервые был описан по результатам большого популяционного исследования, проведенного в Китае [49]. Примечательно, что в этом исследовании высокая распространенность остеопоротических переломов на фоне НАЖБП наблюдалась только среди мужчин. При этом многомерный регрессионный анализ показал, что наличие НАЖБП у мужчин повышает частоту остеопоротических переломов в 2,5 раза независимо от наличия других

потенциальных факторов риска, в том числе, применения пероральных глюкокортикостероидов, сопутствующих проявлений МС, снижения скорости клубочковой фильтрации и повышенной физической активности. Необходимо отметить, что данное исследование имело несколько существенных ограничений: во-первых, учитывались лишь остеопоротические переломы у пациентов, обратившихся за медицинской помощью, следовательно, частота бессимптомных переломов осталась неизвестной; во-вторых, диагноз выставлялся по данным рентгенограмм, а не на основе измерения МПК. Поэтому потенциальный вклад НАЖБП в развитие остеопороза требует дальнейшего изучения.

НАЖБП и КРР

Колоректальный рак занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости в мире и ежегодно регистрируются примерно 1,2 миллиона новых случаев рака ободочной или прямой кишки [50]. Результаты эпидемиологических исследований, посвященных изучению связи КРР с НАЖБП достаточно противоречивы. В метаанализе, объединившем 5 клинических исследований и более 6000 участников, НАЖБП достоверно чаще ассоциировалась с аденомами толстой кишки [51]. Связь была более значимой в азиатской популяции, по сравнению с европейцами и жителями Северной

Америки, причем независимо от этнической принадлежности самая сильная корреляция наблюдалась в группе пациентов с НАСГ. Одновременно с этим, частота выявления КРР среди пациентов с НАЖБП, включенных в исследование, не отличалась от таковой в общей популяции. Возможно, это связано с коротким периодом наблюдения (<10 лет), и с тем, что ни одно из исследований в данном метаанализе не было проспективным. Поэтому требуются дополнительные исследования, позволяющие подтвердить или опровергнуть связь между НАЖБП и аденомами толстой кишки и / или КРР.

НАЖБП и псориаз

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 2–3% населения развитых стран. Псориаз представляет собой иммуноопосредованное заболевание многофакторной природы, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, а также частыми патологическими изменениями со стороны опорно-двигательного аппарата [52].

Псориаз является мультисистемным заболеванием и часто выявляется среди пациентов с МС, особенно в возрасте ≥ 40 лет. Избыточная масса тела и ожирение являются доказанными триггерами развития псориаза, при этом доказана связь индекса массы тела (ИМТ) и тяжести поражения кожи [52, 53].

Поскольку псориаз широко распространен среди лиц с МС, закономерна высокая частота

выявления НАЖБП в данной когорте больных. По результатам проспективного популяционного исследования, проведенного в Дании, показано, что у больных псориазом статистически значимо чаще выявлялась НАЖБП, чем у лиц без псориаза (46,2% и 33,3%, соответственно), данные различия сохранялись даже после корректировки по таким факторам риска как курение и / или алкоголя [54]. В исследовании Roberts KK et al. распространенность морфологически подтвержденного НАСГ в группе из 109 больных псориазом составила 22% [55].

Сообщается также, что для пациентов с псориазом характерен высокий риск развития фиброза и ЦП в исходе НАЖБП. С другой стороны, наличие НАЖБП усугубляет течение псориаза в виде повышения экссудации в очагах поражения и снижения эффективности стандартных схем терапии [56].

Заключение

Многообразие сопутствующих заболеваний и патологических состояний позволяют рассматривать НАЖБП как серьезную мультидисциплинарную проблему. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что коморбидность при НАЖБП распространяется не только на ССЗ

или нарушения углеводного обмена, традиционно рассматриваемых в рамках метаболических нарушений. Основываясь на современных данных представляется целесообразным проведение у больных с НАЖБП скрининга на наличие гипотиреоза, СПКЯ, ХБП, СОАС, остеопороза и КРР.

Литература | References

1. *Драпкина О.М., Буеверов А. О.* Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология. М.: Видокс, 2017, 104 с.
Drapkina O. M., Bueverov A. O. Nealkogol'naya zhirova-ya bolezn' pecheni kak mul'tidisciplinarnaya patologiya [Non-alcoholic fatty liver disease as a multidisciplinary pathology]. М.: Vidoks, 2017, 104 p.
2. *Younossi Z.M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016, vol. 64, no. 1, pp. 73–84.
3. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей Российского общества по изучению печени. М.: МЕДпресс-информ, 2015, 48 с.
Diagnostika i lecheniye nealkogol'noi zhirovoi bolezn'i pecheni: metodicheskiye recommendatsii dlya vrachey Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines for doctors of the Russian society for the study of the liver]. М.: MEDpress-inform, 2015, 48 p.
4. *Anstee Q.M., Targher G., Day C. P.* Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, no. 10, pp. 330–344.
5. *Miele L., Targher G.* Understanding the association between developing a fatty liver and subsequent cardio-metabolic complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, no. 9, pp. 1243–1245.
6. *Ong J.P., Pitts A., Younossi Z. M.* Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2008, no. 49, pp. 608–612.
7. *Angulo P., Kleiner D. E., Dam-Larsen S. et al.* Liver Fibrosis, but no Other Histologic Features, Associates with Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2015, vol. 149, no. 2, pp. 389–397.
8. *Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P. et al.* Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*, 2014, vol. 61, no. 5, pp. 1547–1554.
9. *Kim D., Kim W.R., Kim H. J., Therneau T. M.* Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*, 2013, no. 57, pp. 1357–1365.
10. *Драпкина О.М., Яфарова А. А.* Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 645–650.
Drapkina O. M., Yafarova A. A. Nealkogol'naya zhirova-ya bolezn' pecheni i serdechno-sosudistii risk: sostoyaniye problemi [Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: state of the problem]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* – Rational pharmacotherapy in cardiology, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 645–650.
11. *Гаус О.В., Ахмедов В. А.* Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 как индикатор прогрессирующего течения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016, Том 7, № 131, с. 32–37.
Gaus O. V., Ahmedov V. A. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 as an indicator of the progressive course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* – Experimental and clinical gastroenterology, 2016, vol. 7, no. 131, pp. 32–37.
12. *Гаус О.В., Ахмедов В. А.* Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. Уральский медицинский журнал, 2015, № 1 (124), с. 132–137.
Gaus O. V., Ahmedov V. A. Vliyaniye metabolicheskogo sindroma na sostoyaniye parenhimi pecheni i biliarnoi sistemi u patciентов s zhelchnokamennoi bolezn'yu [The effect of metabolic syndrome on the state of the liver parenchyma and biliary system in patients with gallstone disease]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* – Ural Medical Journal, 2015, no. 1 (124), pp. 132–137.
13. *Ливзан М.А., Ахмедов В. А., Кролевец Т. С., Гаус О. В., Черкащенко Н. А.* Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив, 2016, Т. 88, № 12, с. 62–68.
Livzan M. A., Akhmedov V. A., Krolevets T. S., Gaus O. V., Cherkashenko N. A. Informativnost' neinvazivnih markerov fibroza pecheni u patciентов s nealkogol'noi zhirovoi bolezn'yu pecheni [Informativeness of non-invasive markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Terapevticheskiy arhiv* – Therapeutic Archive, 2016, vol. 88, no. 12, pp. 62–68.
14. *Ливзан М.А., Колбина М. В., Саламахина О. Ф., и др.* Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. Дневник казанской медицинской школы, 2014, № 1, с. 44–48.
Livzan M. A., Kolbina M. V., Salamahina O. F. et al. Gormoni zhirovoi tkani i nealkogol'naya zhirova-ya bolezn' pecheni pri metabolicheskom syndrome [Adipose tissue hormones and non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome]. *Dnevnik Kazanskoi medicinskoi shkoli* – Diary of the Kazan Medical School, 2014, no. 1, pp. 44–48.
15. *Ливзан М.А., Лантева И. В., Миллер Т. С.* Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2014, Т. 8, № 108, с. 27–33.

- Livzan M. A., Lapteva I. V., Miller T. S.* The role of leptin and leptin resistance in the formation of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with obesity and overweight. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and clinical gastroenterology*, 2014, vol. 8, no. 108, pp 27–33.
16. *Akabame S., Hamaguchi M., Tomiyasu K. et al.* Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J*, 2008, no. 72, pp. 618–625.
 17. *Kim D., Choi S. Y., Park E. H. et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology*, 2012, no. 56, pp. 605–613
 18. *VanWagner L.B., Ning H., Lewis C. E. et al.* Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in middle-aged adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Atherosclerosis*, 2014, no. 235, pp. 599–605.
 19. *Fraser A., Harris R., Sattar N. et al.* Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, no. 27, pp. 2729–2735.
 20. *VanWagner L.B., Wilcox J. E., Colangelo L. A. et al.* Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*, 2015, vol. 62, no. 3, pp. 773–783.
 21. *Wannamethee S.G., Whincup P. H., Shaper A. G. et al.* Gamma-glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, no. 32, pp. 830–835.
 22. *Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S. et al.* Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2014, vol. 20, pp. 1724–1745.
 23. *Portillo-Sanchez P., Bril F. M., Maximos M. et al.* High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, vol. 100, pp. 2231–2238.
 24. *Koehler E.M., Plompen E. P., Schouten J. N. et al.* Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: Rotterdam study. *Hepatology*, 2016, vol. 63, no. 1, pp. 138–147.
 25. *Arulanandan A., Ang B., Bettencourt R. et al.* Association Between Quantity of Liver Fat and Cardiovascular Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Independent of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, no. 13, pp. 1513–1520.
 26. *Seppala-Lindroos A., Vehkavaara S., Hakkinen A. M. et al.* Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, no. 87, pp. 3023–3028.
 27. *Williamson R.M., Price J. F., Glancy S. et al.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2011, no. 34, pp. 1139–1144.
 28. *Rinella M. E.* Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama*, 2015, no. 313, pp. 2263–2273.
 29. *Ryu S., Chang Y., Jung H. S. et al.* Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2015, vol. 63, no. 5, pp. 1229–1237.
 30. *Targher G., Bertolini L., Chonchol M. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, 2010, no. 53, pp. 1341–1348.
 31. *Adams L.A., Waters O. R., Knuiman M. W. et al.* NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*, 2009, no. 104, pp. 861–867.
 32. *Pagadala M.R., Zein C. O., Dasarathy S. et al.* Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*, 2012, no. 57, pp. 528–534.
 33. *Chung G.E., Kim D., Kim W. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol*, 2012, no. 57, pp. 150–156.
 34. *Eshraghian A., Hamidian Jahromi A.* Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol*, 2014, no. 20, pp. 8102–8109.
 35. *Kelley C.E., Brown A. J., Diehl A. M., Setji T. L.* Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol*, 2014, no. 20, pp. 14172–14184.
 36. *Ramezani-Binabaj M., Motalebi M., Karimi-Sari H. et al.* Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepat Mon*, 2014, no. 14, e23235 p.
 37. *Targher G., Rossini M., Lonardo A.* Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? *Endocrine*, 2015, vol. 51, no. 2, pp. 211–221.
 38. *Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al.* Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, no. 5, pp. 2166–2171.
 39. *Musso G., Cassader M., Cohney S. et al.* Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol Med*, 2015, no. 21, pp. 645–662.
 40. *Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., O'Corragain O. A. et al.* Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*, 2014, no. 19, pp. 791–797.
 41. *Pacifico L., Bonci E., Andreoli G. M. et al.* The impact of nonalcoholic fatty liver disease on renal function in children with overweight/ obesity. *Int J Mol Sci*, 2016, no. 17, 1218 p.
 42. *Musso G., Gambino R., Tabibian J. H. et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2014, no. 11, 1001680 p.
 43. *Baguet J.P., Barone-Rochette G., Tamisier R. et al.* Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*, 2012, no. 9, pp. 679–688.
 44. *Aron-Wisnewsky J., Minville C., Tordjman J. et al.* Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol*, 2012, no. 56, pp. 225–233.
 45. *Corey K.E., Misdraji J., Gelrud L. et al.* Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Liver Histology. *Dig Dis Sci*, 2015, no. 60, pp. 2523–2538.
 46. *Musso G., Cassader M., Olivetti C. et al.* Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review

- and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 2013, no. 14, pp. 417–431.
47. Sundaram S.S., Sokol R. J., Capocelli K. E. et al. Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*, 2014, no. 164, pp. 699–706.
 48. Targher G., Lonardo A., Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? *J Endocrinol Invest*, 2015, no. 38, pp. 817–825.
 49. Li M., Xu Y., Xu M. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, no. 97, pp. 2033–2038.
 50. Ferlay J., Shin H. R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN2008. *Int J Cancer*, 2010, no. 127, pp. 2893–2917.
 51. Jinjuvadia R., Lohia P., Jinjuvadia C. et al. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*, 2013, no. 47, pp. 33–44.
 52. Ganzetti G., Campanati A., Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol*, 2015, no. 7, pp. 315–326.
 53. Van der Voort E. A., Koehler E. M., Dowlatshahi E. A. et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2014, no. 70, pp. 517–524.
 54. Miele L., Vallone S., Cefalo C. et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*, 2009, no. 51, pp. 778–786.
 55. Roberts K.K., Cochet A. E., Lamb P. B. et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, no. 41, pp. 293–300.
 56. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*, 2009, no. 51, pp. 758–764.