

Диетологические возможности профилактики и лечения неалкогольной жировой болезни печени

Ф.Х. Дзгоева, Е.М. Варданян, К.А. Комшилова, Т.В. Стрельникова, Д.С. Рафикова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

fatima.dzgoeva@gmail.com

Аннотация

Неуклонно нарастающая заболеваемость ожирением и сопряженными с ним заболеваниями все больше диктует необходимость диетологической поддержки в комплексной терапии этой категории пациентов. В данной статье представлена одна из распространенных болезней печени, в большинстве случаев ассоциированная с метаболическим ожирением, отдельное внимание уделяется диетологическим возможностям, направленным на снижение массы тела, способное не только повлиять на риски возникновения и прогрессирования заболевания, но и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцеллюлярная карцинома, метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, диетологические рекомендации, нутритивная поддержка.

Для цитирования: Дзгоева Ф.Х., Варданян Е.М., Комшилова К.А., Стрельникова Т.В., Рафикова Д.С. Диетологические возможности профилактики и лечения неалкогольной жировой болезни печени. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 83–92. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0040

Dietary options in prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease

F.Kh. Dzgoeva, E.M. Vardanian, K.A. Komshilova, T.V. Strelnikova, D.S. Rafikova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

fatima.dzgoeva@gmail.com

Abstract

The steadily growing rate of obesity and related disorders increasingly points to the need for the use of dietary support in comprehensive treatment of such patients. The paper presents one of the common liver diseases, which in most cases is associated with metabolic obesity; particular attention is paid to the dietary options targeted at the weight loss, which is capable of affecting the risk of the disease occurrence and progression, as well as of improving the patients' quality of life.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension, dietary guidelines, nutritional support.

For citation: Dzgoeva F.Kh., Vardanian E.M., Komshilova K.A., Strelnikova T.V., Rafikova D.S. Dietary options in prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 83–92. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0040

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – распространенное хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жира в форме триглицеридов в клетках печени, не связанное со злоупотреблением алкоголя в гепатотоксичных дозах (более 30 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин).

Выделяют две клинико-морфологические формы НАЖБП: стеатоз печени (с накоплением жировых включений в печени $\geq 5\%$ без баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – с накоплением жировых включений в печени $\geq 5\%$, воспалением, баллонной дистрофией гепатоцитов и возможным развитием фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1].

Для формулировки диагноза НАЖБП в клинической практике используют следующий код МКБ-10: K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках.

В 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое адаптивное понятие – МАЖБП: Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease). По мнению авторов консенсуса, предложенная трактовка заболевания позволяет не только подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы (например, взаимосочетание дисметаболических и алиментарно-токсических факторов), но и персонализировать объемы и направления лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЖБП ассоциированной коморбидности [1].

Распространенность и факторы риска

НАЖБП выявляется во всех возрастных группах населения, включая детей, но чаще (60–75% случаев) встречается у женщин в возрасте 40–50 лет, имеющих различные метаболические нарушения.

Рис. 1. Факторы риска НАЖБП [3].

Fig. 1. Risk factors.

- Этническая предрасположенность
- Генетическая предрасположенность, связанная с геном *PNPLA3*
- Инсулинорезистентность
- Ожирение и обструктивное апноэ во сне
- Сахарный диабет 2 типа
- Артериальная гипертензия
- Дислипидемия
- Повышение АЛТ и АСТ
- Прием лекарственных препаратов
- Сопряженные заболевания (гепатит С, болезнь Вильсона, болезнь Вебера–Крисчена, беталипопротеинемия, дивертикулез, синдром поликистозных яичников и т.д.)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Говоря о факторах риска, можно выделить множество триггеров развития НАЖБП, но чаще всего это заболевание ассоциировано с инсулинорезистентностью, ожирением, наличием сахарного диабета 2-го типа (СД 2), артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией. И при продолжительном воздействии этиологических факторов НАЖБП проходит последовательно развивающиеся клинико-морфологические формы и достаточно быстро прогрессирует:

- в 20% случаев НАСГ быстро прогрессирует в фиброз;
- скорость фиброза удваивается при наличии АГ;
- маркеры атеросклероза или воспаления, а также повышенные уровни прокоагулянтных/протромботических факторов встречаются чаще у пациентов с НАЖБП;
- общая заболеваемость ГЦК, связанной с НАЖБП, более чем в 10 раз выше при СД 2 и ожирении.

В связи с увеличением роста распространенности ожирения и СД неуклонно нарастает и частота сопряженной с ними НАЖБП.

Точные показатели распространенности НАСГ среди взрослого населения по-прежнему трудно определить из-за отсутствия экономически эффективных, широкодоступных малоинвазивных диагностических тестов и специфических симптомов.

Но ожидается увеличение распространенности НАЖБП на 63% в 2015–2030 гг. в связи с ростом выявления случаев СД и ожирения по всему миру.

Также доказаны существенные генетические различия между этническими группами – варибельность гена *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain containing 3), которая чаще встречается у латиноамериканцев (49%). За ними следуют неиспаноязычные белые (23%) и афроамериканцы (17%). Предполагается, что этот генетический вариант может определять повышенную восприимчивость к повреждению печени. Кроме того, полиморфизм *PNPLA3* (rs738409) среди населения Восточной Азии встречается чаще, чем у европеоидов (рис. 1) [2].

Патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время рассматривается множество патогенетических механизмов развития НАЖБП. Выделять

непосредственно один будет неверно, так как возникновение и прогрессирование заболевания может провоцировать множество сочетанных факторов, поэтому ниже перечисляются наиболее частые механизмы развития НАЖБП.

Теория «двух ударов»

Обобщающей моделью патогенеза НАЖБП ранее была признана «теория двух ударов», согласно которой «первым ударом» является увеличение поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, что приводит к избыточному образованию триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества холестерина (ХС) липопротеидов очень низкой плотности, способствующих усилению свободнорадикального окисления липидов и накоплению продуктов их перекисного окисления («второй толчок»). В условиях повышенного поступления СЖК в печень возрастает роль ω -микросомального окисления жирных кислот с участием цитохрома P450 и уменьшается β -окисление СЖК в митохондриях, что приводит к образованию и накоплению реактивных форм кислорода, обладающих прямым цитотоксическим воздействием на гепатоциты и инициирующих процессы перекисного окисления липидов. На фоне нарастающей секреции провоспалительных цитокинов жировой тканью, в первую очередь фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), реактивные формы кислорода способствуют разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) и, в конечном итоге, повреждению гепатоцитов и их некрозу [4].

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность приводит к развитию стеатоза печени через нарушение способности инсулина подавлять липолиз (преимущественно в висцеральных адипоцитах) и, таким образом, – увеличению поступления СЖК в печень. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушение поступления глюкозы в клетки приводят к развитию гиперинсулинемии, повышению скорости липолиза в жировой ткани, поступлению увеличенного количества СЖК в печень, снижению скорости их β -окисления, усилению этерификации и, таким образом, избыточному образованию триглицеридов в печени и развитию стеатоза. Системная гиперинсулинемия стимулирует липогенез *de novo* в печени через фактор транскрипции SREBP-1c, регулирующий гомеостаз липидов в гепатоцитах. При ожирении и инсулинорезистентности развивается гиперэкспрессия SREBP-1c, приводящая к усилению липогенеза *de novo* и фиброгенеза в печени, что также способствует развитию НАЖБП [4].

Адипокины и медиаторы воспаления

В развитии НАЖБП важную роль играет нарушение секреции адипоцитокинов. При ожирении секретируемые жировой тканью, преимущественно в избытке, адипоцитокины и медиаторы воспаления (лептин, ФНО- α ,

адипонектин, интерлейкины-6, -8 и др.) могут способствовать развитию инсулинорезистентности, а также оказывать самостоятельное влияние на процессы ангиогенеза и атерогенеза [4].

Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция

В здоровой печени β -окисление происходит в митохондриях. При НАЖБП, в результате повышенной нагрузки СЖК, β -окисление может подавляться и приводить к появлению реактивных форм кислорода, индуцирующих оксидативный стресс и вызывающих повреждение митохондрий. Повышенная экспрессия и активность цитохрома P450 (CYP), окисляющего СЖК, наблюдается при НАСГ и представляет собой мощный источник реактивных форм кислорода [4].

Теория влияния микрофлоры пищеварительного тракта

В последние годы активно обсуждается теория влияния микрофлоры (микробиоты) пищеварительного тракта на формирование НАСГ, что подтверждается данными экспериментальных исследований. Увеличение числа нормальной микрофлоры и/или появление патогенной флоры в тонкой кишке могут привести к развитию избыточного бактериального роста и эндотоксемии, что способствует нарушению проницаемости кишечного барьера, повышенной продукции этанола и развитию оксидативного стресса в печени – ключевого механизма НАСГ.

В настоящее время особое внимание уделяется системе специфических толл-подобных рецепторов кишечной стенки (TLRs), отвечающих за распознавание в просвете кишечника компонентов клеточной стенки бактерий, в том числе патогенных, формирование колонизационной резистентности, бактериальной транслокации и активацию каскада провоспалительных цитокинов и интерлейкинов (рис. 2, 3) [4].

TLRs рецепторы активируются различными бактериальными или вирусными клеточными компонентами. Основными стимуляторами для этих рецепторов являются липополисахариды (компоненты грамотрицательной бактериальной стенки), белок флагеллин, пептидогликаны и бактериальная нуклеиновая кислота, в избытке присутствующие при избыточном бактериальном росте и эндотоксемии. Связывание рецепторов с бактериальным антигеном приводит к активации факторов ядерной транскрипции (NF- κ B), изменению экспрессии провоспалительных цитокинов, индукции воспалительного ответа, активации и избыточной продукции провоспалительных цитокинов и интерлейкинов (ФНО- α , ИЛ-1, -6, -8), приводящих в комплексе к развитию воспаления в печени и развитию НАСГ [5].

Генетическая предрасположенность и другое

Полиморфизм гена *PNPLA3*, кодирующего синтез трансмембранного белка адипонутрина, участвующего в транспорте жирных кислот, может способствовать повы-

Рис. 2. Изменение состава микробиоты кишечника при неалкогольной жировой болезни печени [5].

Fig. 2. Altered gut microbiota composition in patients with NAFLD

НАЖБП и кишечная микробиота

Высококалорийная диета с преобладанием жиров приводит к изменению состава кишечной микрофлоры, а именно *Firmicutes* становится больше, а *Bacteroidetes* – меньше:

- повышается продукция короткоцепочечных ЖК за счет расщепления непереваренных полисахаридов (пектин, целлюлоза, гликопротеин);
- увеличивается поступление короткоцепочечных ЖК в печень (аккумулируются в виде триглицеридов);
- угнетается FIAF (fasting-induced adipose factor), ангиопоэтинподобный белок, что приводит к активации липопротеинлипазы, которая, в свою очередь, угнетает окисление жиров в печени, вследствие чего начинается процесс накопления липидов;
- происходит активация специальных белков печени – ChREBP и SREBP-1, участвующих в дальнейшем липидном накоплении в печени путем влияния на ряд липогенетических ферментов

Рис. 3. Изменение состава микробиоты кишечника при неалкогольной жировой болезни печени [5].

Fig. 3. Altered gut microbiota composition in patients with NAFLD.

- У пациентов с НАЖБП были отмечены более высокие показатели избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, что коррелировало с тяжестью стеатоза
- Подтверждено, что у пациентов с НАЖБП уровень эндотоксина в плазме и кишечная проницаемость были значительно выше, чем в контрольной группе
- При диете с высоким содержанием жира увеличилось количество колоний некоторых грамотрицательных бактерий, таких как *Desulfovibrionaceae* и *Enterobacteriaceae*

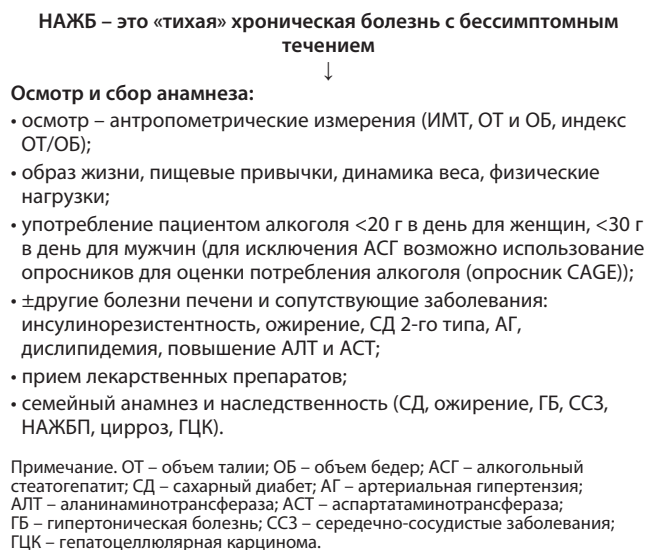
Таким образом, нарушение целостности кишечного барьера, избыточный бактериальный рост и бактериальная транслокация также могут позволить бактериальному эндотоксину перейти к печени [5].

шению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения и СД 2. Его предположительное действие – снижение активности триацилглицеролгидролаз и увеличение концентрации триглицеридов, а также влияние на дифференцировку адипоцитов посредством активации PPAR- γ . Полиморфизм генов *ENPP1/PC-1* *Lys121GLN* и *IRS-1 Gly972Arg* ассоциируется с повышением риска развития фиброза при НАЖБП. Полиморфизм гена *MiRNA-10b*, регулирующего накопление липидов и уровень триглицеридов, в культуре клеток подавляет синтез рецепторов PPAR- α , приводя к развитию стеатоза печени. Полиморфизм *493 G/T* гена MTP, кодирующего белок – переносчик триглицеридов в ЛПОНП, также может ассоциироваться с развитием НАЖБП [4].

Клинические проявления и возможности диагностики

НАЖБП – это «тихая» и бессимптомная болезнь, которая чаще всего выявляется случайно. По мере прогрессирования заболевания, как правило, на стадии цирроза печени, появляются симптомы, свидетельствующие о развитии печеночной недостаточности и портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, «печеночные» знаки, умеренная желтуха, повышенная кровоточивость (рис. 4).

Рис. 4. Клиническая картина и особенности сбора анамнеза [6].
Fig. 4. Clinical features and peculiarities of history taking.



Для более точного выявления заболевания необходимо тщательно собрать данные об анамнезе, особенно в образе жизни пациента, пищевых привычках, динамике веса (были ли прибавки или резкие похудения), а также тщательно изучить алкогольный и лекарственный анамнез, что позволит заподозрить/исключить алкогольное или лекарственное поражение печени.

Среди методов лабораторно-инструментальной диагностики имеется больше возможностей для выявления данного заболевания печени. При подозрении на НАЖБП рекомендуется определение уровня показателей, отражающих функциональное состояние печени: количества тромбоцитов, общего белка, альбумина, билирубина, характера коагулограммы. Лабораторным признаком формирования стадии цирроза печени и печеночноклеточной недостаточности является снижение белково-синтетической функции печени, что проявляется тромбоцитопенией, гипербилирубинемией, снижением сыровоточных уровней общего белка, альбумина, протромбина, а также факторов свертывания крови, синтезирующихся в печени. При выраженных нарушениях в коагулограмме (снижение протромбинового индекса, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени и увеличение международного нормализованного отношения) диагностируется геморрагический синдром. Ранние стадии цирроза печени не сопровождаются подобными изменениями, поэтому отсутствие изменений в лабораторных параметрах не исключает цирроз печени.

Около 40–50% больных с НАЖБП имеют нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии: повышение уровня триглицеридов, общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности с синхронным снижением ХС липопротеидов высокой плотности.

Не менее 20% больных НАЖБП имеют нарушения углеводного обмена, свидетельствующие о нарушении толерантности к глюкозе, наличии предиабета или СД 2.

При подозрении на НАЖБП рекомендуется оценка наличия и выраженности инсулинорезистентности.

По данным некоторых исследований, маркером НАЖБП может являться содержание в сыворотке крови фрагментов белка-филамента цитокератина-18 (СК18-Asp396), образующихся при его расщеплении активированными каспазами из гепатоцитов при апоптозе. Повышение уровней фрагментов цитокератина-18 является специфичным для НАСГ и позволяет дифференцировать его от стеатоза [4].

Среди инструментальных методов диагностики НАЖБП в настоящее время золотым стандартом считают чрескожную пункционную биопсию печени с последующим изучением морфологической картины, позволяющей объективно диагностировать НАЖБП и НАСГ с оценкой степени его активности, стадии фиброза, прогнозировать течение заболевания и контролировать эффективность лечения, в связи с инвазивностью этого метода его применяют только в редких случаях.

Скрининговым методом выявления стеатоза печени при подозрении на НАЖБП является УЗИ. Также еще одним неинвазивным методом является эластография (фиброскан), с помощью которой определяют плотность (фиброз) печени методом упругих волн.

При необходимости дополнительного подтверждения наличия избытка жира в печени и наличии материально-технической базы рекомендуется использование современной высокопольной магнитно-резонансной (МР) томографии или МР-спектроскопии [6].

Возможности лечения НАЖБП

Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между нездоровым образом жизни и НАЖБП, поэтому немедикаментозная коррекция необходима всем пациентам.

Изменение образа жизни

Включает снижение массы тела, изменение стиля питания, подключение нутритивной поддержки и физической активности.

Относительно небольшое снижение массы тела способствует снижению содержания жира в печени и помогает преодолеть инсулинорезистентность. Согласно рекомендациям по лечению коморбидного ожирения, для людей с избыточной массой тела и ожирением реально достижимая цель – снижение массы тела примерно на 7–10% за 6–12 мес [7]. Снижение массы тела должно сочетаться с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин в день. Безопасной считается потеря веса до 1600 г в неделю для взрослых (быстрая потеря массы тела закономерно приводит к нарастанию активности воспаления и прогрессии фиброза). Соблюдение гипокалорийного питания приводит к нормализации биохимических показателей, снижению воспаления, повреждению печеночных структур и прогрессированию стеатоза печени [6–8].

Европейские ассоциации по изучению болезней печени, сахарного диабета и ожирения (EASL/EASD/EASO) в настоящее время рекомендуют при НАЖБП придерживаться средиземноморского стиля питания. Многие ис-

Рис. 5. Продукты, употребление которых необходимо ограничить при НАЖБП [10].

Fig. 5. Foods that should be cut back on by patients with NAFLD.

Особенности отдельных компонентов пищи при НАЖБП

Нутриент	Влияние на печень
Рафинированные сахара 50 г/сут	Повышают риск рака печени на 43%
Фруктоза (продукты с высоким содержанием фруктозы, синтетическая фруктоза)	Усиливает синтез триглицеридов в печени и способствует изменению кишечной микрофлоры, повышению проницаемости слизистой толстой кишки, поступлению через нее эндотоксинов в кровоток, усилению образования фактора некроза опухолей в печени, перекисного окисления липидов и стеатогепатоза
Кока-кола 1 л в день	Увеличивает накопление жира в печени

следования показали, что при соблюдении данного стиля питания отмечается уменьшение стеатогепатоза даже при отсутствии динамики в снижении массы тела, а в совокупности с ним – снижение риска развития СД 2, сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелых случаев поражения печени [6, 9].

Средиземноморский стиль питания характеризуется относительно высоким потреблением с пищей свежих овощей, сезонных фруктов, цельных зерен, бобовых, оливкового масла, орехов и мононенасыщенных жиров, за которым следует умеренное потребление рыбы, птицы, кисломолочных продуктов, вина и, наконец, низкое потребление рафинированных сахаров и красного мяса. Важно отметить, что сбалансированная диета, богатая этими продуктами, содержит биоактивные соединения: витамины, минералы, полифенолы, полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна, которые обладают сильными противовоспалительными, антиатерогенными и антиоксидантными свойствами. Эти молекулы могут действовать синергетически, предотвращая и защищая клетки от воспалительных проявлений [9].

Фруктоза

Особое внимание при ведении пациентов с НАЖБП необходимо уделить такому компоненту, как фруктоза (рис. 5). Она способна усиливать синтез триглицеридов в печени и способствовать [10]:

- образованию мочевой кислоты, которая служит причиной окислительного стресса и инсулинорезистентности;
- изменению кишечной микрофлоры;
- повышению проницаемости слизистой толстой кишки;
- поступлению через слизистую эндотоксинов в кровоток;
- усилению образования ФНО- α в печени;
- перекисному окислению липидов;
- развитию стеатогепатоза.

В работе Н. Sobrecases и соавт. изучалось влияние избыточного количества жиров, фруктозы и комбинации жиров с фруктозой на концентрацию липидов в гепатоцитах. По результатам исследования оказалось, что все виды высококалорийной диеты в течение даже столь короткого времени у молодых и здоровых мужчин повышают содержание липидов в гепатоцитах: обогащение фруктозой – на 16%, насыщенными жирами – на 86%, комбинацией фруктозы с насыщенными жирами – на 133% ($p < 0,05$) [11].

Красное мясо или насыщенные жирные кислоты

В недавнем метаанализе было продемонстрировано, что как красное, так и белое мясо повышают уровень ХС липопротеидов низкой плотности и риски развития НАЖБП. Белки животного происхождения содержат высокий уровень метионина, гомоцистеина и цистеина, которые накапливаются в печени и плазме крови, что в последующем может повышать риски развития НАЖБП и цереброваскулярных заболеваний. А высокое поступление глутамина и орнитина – предшественников аммиагена при накоплении в печени оказывает токсичное влияние на организм [12].

Обогащение диеты растительными белками способствовало улучшению показателей гликемии, повышению выработки инсулина, улучшению общей клинической картины и когнитивных способностей у пациентов с циррозом и СД 2 [12].

На основании данных целого ряда исследований можно сделать вывод о том, что диета, богатая растительным белком, в сочетании со сниженным потреблением углеводов оказывает наиболее благоприятное влияние на предотвращение развития и прогрессирования метаболических нарушений, включая НАЖБП, но должна включать широкий спектр растительных источников для обеспечения организма всеми необходимыми аминокислотами.

Рыба или полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3)

Рыбий жир – источник омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – рассматривается в качестве одного из потенциальных способов лечения НАЖБП за счет влияния на транскрипционные факторы (PPAR α , PPAR γ и X-рецепторы печени), что способствует снижению аккумуляции липидов в печени, уменьшению концентрации γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и воспаления, улучшению чувствительности тканей к инсулину. В популяционном когортном проспективном исследовании, выполненном в Японии, охватившем 90 296 человек, было показано, что добавление в пищу омега-3 ПНЖК приводило к уменьшению риска развития гепатоцеллюлярного рака, исключая инфицированных вирусами гепатита В и С лиц [13].

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 мес, 14 – не получали терапию.

В конце лечения у всех принимавших омега-3 ПНЖК отмечено статистически значимое снижение в плазме уровней триглицеридов, сывороточных трансаминаз, глюкозы, улучшение ультразвуковых характеристик печени в сравнении с наблюдениями при отсутствии лечения [14].

В другом исследовании 40 пациентов с НАЖБП были рандомизированы в две группы: пациенты 1-й группы получали омега-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут в комбинации с соблюдением диеты, рекомендованной Американской кардиологической ассоциацией, 2-й – придерживались диеты. Продолжительность наблюдений составила 6 мес. В конце исследования у пациентов 1-й группы выявлено достоверное снижение уровней триглицеридов, аланинаминотрансферазы, ФНО- 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 [15].

Оливковое масло

Положительный эффект оливкового масла на здоровье человека отчетливо продемонстрирован на испанской когорте (40 622 участника) Европейского проспективного исследования связи между развитием рака и питанием (EPIC): употребление оливкового масла продемонстрировало снижение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 26 и 44% соответственно. Также несколько исследователей пришли к выводу, что его потребление может значительно уменьшить отложение триглицеридов в клетках печени. В группе пациентов с НАЖБП, принимавших оливковое масло (3 столовых ложки масла в день вместе с гипокалорийной диетой), отмечалось значительное снижение трансаминаз в сыворотке крови и массы тела (в среднем на 3,45 кг) по сравнению с контрольной группой [16, 17].

Кофе

Гепатопротективное действие кофе, очевидно, связано не только с кофеином, но и с полифенольными компонентами. Потребление 2–3 чашек кофе в день на 46% снижает риск смерти от хронического поражения печени по сравнению с таковым у лиц, не пьющих кофе (рис. 6) [18].

Овощи и фрукты

Полифенолы, содержащиеся во фруктах и овощах, у пациентов с НАЖБП *in vivo* и *in vitro* оказывают противовоспалительное и антифибротическое действие. Общим для всех полифенолов свойством является способность ингибировать липогенез *de novo* и стимулировать β -окисление жирных кислот в печени, более того, они способны подавлять активность звездчатых клеток и канцерогенез [19]. В работе S.K. Panchal и соавт. было показано, что введение кверцетина предупреждало развитие стеатоза печени и воспаления за счет подавления активности ядерного фактора κB (NF κB) и стимуляции ядерного фактора Nrf-2 (nuclear factor erythroid-derived 2-related factor-2) [20]. Сок красных сицилийских апельсинов

Рис. 6. Продукты, которыми необходимо разнообразить рацион при НАЖБП [18].

Fig. 6. Foods that should be included in the diet of patients with NAFLD.

Особенности отдельных компонентов пищи при НАЖБП

Нутриент	Влияние на печень
Пищевые волокна 10 г/сут	Снижают риск рака печени на 30%
Овощи 100 г/сут (кроме картофеля)	Снижают риск ГЦК на 8%
Кофе (кофеин и полифенольные компоненты) 2–3 чашки в день	Связаны: • с уменьшением накопления жира в печени; • снижением системного окислительного стресса в гепатоцитах; • ослаблением воспаления; • снижением экспрессии и концентрации в печени связанных с ним белков и цитокинов. Кроме того, <i>in vitro</i> продемонстрировано подавление активации звездчатых клеток печени хлорогеновой кислотой, основным полифенолом кофе

обладает способностью уменьшать стеатоз печени за счет подавления экспрессии ядерного печеночного рецептора (LXR α) и его таргетного гена – синтазы жирных кислот. Лютеолин – флавоноид, присутствующий в тимьяне, луке, брокколи и цветной капусте, в эксперименте уменьшал накопление липидов в клеточной модели (HepG2) стеатоза, индуцированного пальмитатом, за счет прямой регуляции экспрессии гена *CPT-1* (carnitine palmitoyl transferase 1) и обратной регуляции экспрессии гена *FAS* (fatty acid synthase) и SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c).

Существуют экспериментальные данные о том, что ликопин – ациклический изомер β -каротина, который преимущественно содержится в томатах, может быть эффективным в профилактике НАЖБП [19, 21].

Цельнозерновые продукты

Употребление цельных зерен в пищу способствует профилактике НАЖБП посредством сложного механизма: позитивного влияния на композицию кишечной микробиоты, что является одним из наиболее важных свойств, и действия определенных фитосоединений. В трех исследованиях было показано, что употребляемые в пищу цельные зерна оказывают пребиотический эффект на бифидо- и лактобактерии; увеличивают число бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (бутират и пропионат), которые обладают противовоспалительными свойствами и повышают чувствительность тканей к инсулину (рис. 7) [22]. Одно из наиболее известных фитосоединений в цельных зернах – это донор метильных групп бетаин. Он содержится в пшенице, ржи и киноа. Эффект бетаина при стеатозе печени заключается в том, что через ряд молекулярных реакций он способствует выведению липидов из печени. Другим важным компонентом цельных зерен служит феруловая кислота. В экспериментальной модели (мыши с метаболическим синдромом) она уменьшала содержание триглицеридов в гепатоцитах [21, 23].

Рис. 7. Влияние приема пробиотиков на течение НАЖБП [5].
Fig. 7. Effects of taking probiotics on the course of NAFLD.

Роль пробиотиков в лечении НАЖБП

Дополнительный прием пробиотиков, включая виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, для лечения НАЖБП или НАСГ, по сравнению с плацебо значительно уменьшил уровни АЛТ, АСТ, общего холестерина, ХС ЛПНП, ФНО-α.

Многочисленные экспериментальные исследования на мышах со стеатозом печени показали, что **пробиотики имеют:**

- терапевтические эффекты (уменьшение отложения липидов в печени, снижение эндотоксемии, снижение окислительного стресса);
- противовоспалительные эффекты (за счет модуляции ядерного фактора каппа В и ФНО);
- антифибротические эффекты (через модификацию трансформирующего фактора роста бета и экспрессии коллагена)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Возможности нутритивной поддержки пациентов с НАЖБП

Витамин E

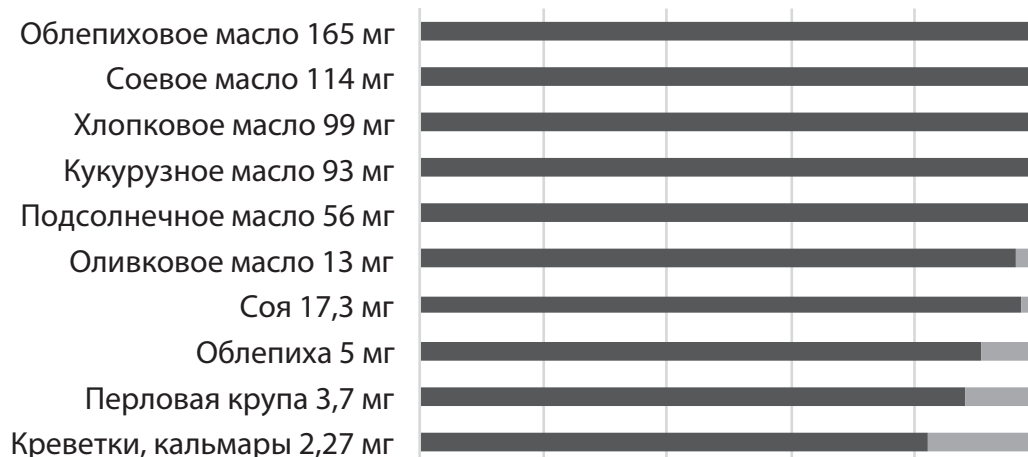
Витамин E в первую очередь является мощным антиоксидантом, который содержится в основном в растительных продуктах (рис. 8), способствует восстановлению клеточных мембран и защищает ткани от воздействия свободных радикалов.

Имеются смешанные результаты его влияния на динамику фиброза печени. В исследовании PIVENS авторы пришли к выводу, что витамин E по сравнению с плацебо приводит к более высокому темпу регресса воспалительных процессов (43% случаев против 19%), при этом не оказывая никакого существенного влияния на стадию фиброза [24, 25].

При использовании в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой он продемонстрировал значительное улучшение уровней аминотрансфераз и стеатоза в группе комбинированной терапии по сравнению с таковыми у пациентов, получавших монотерапию урсодезоксихолевой кислотой и плацебо [24, 25].

Таким образом, можно сказать, что витамин E может быть включен в комплексную терапию у пациентов с

Рис. 8. Основные источники витамина E (на 100 г продукта).
Fig. 8. Main sources of vitamin E (per 100 g of food).



НАЖБП, однако получены достоверные данные о проканцерогенном потенциале витамина E в высоких дозах (800 мг/сут и более), в частности в отношении рака предстательной железы. Поэтому оптимальной дозой считается 400 мг в сутки однократно [24, 25].

Витамин D

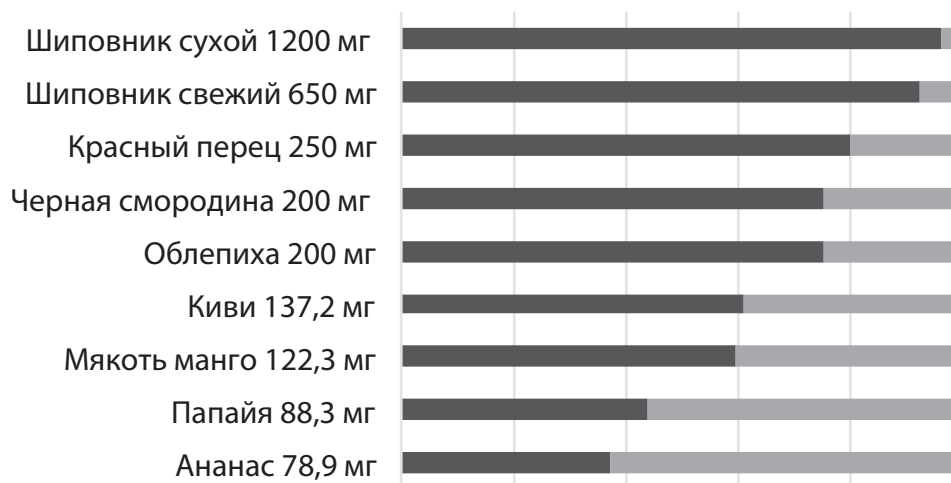
Дефицит витамина D встречается у 55% пациентов с НАЖБП. V. Nobili и соавт. продемонстрировали, что витамин D может вызывать антифибротические эффекты, подавляя звездчатые клетки печени [26]. S. Sharifi и соавт. отметили, что терапия витамином D снижает маркеры воспаления при НАЖБП, такие как С-реактивный белок и малоновый диальдегид [27].

Учитывая тот факт, что НАЖБП имеет прямую корреляционную зависимость с метаболическим синдромом, а согласно клиническим рекомендациям по лечению дефицита витамина D у взрослых, утвержденным Российской ассоциацией эндокринологов в 2016 г., к числу многочисленных последствий ожирения, негативно влияющих на качество и продолжительность жизни человека, относится и дефицит витамина D, можно сделать вывод, что в комплексной терапии таких пациентов необходимо контролировать и концентрацию витамина D [28].

Витамины группы B

Витамин B₃, также известный как ниацин, действует как предшественник кофермента никотинамидадениндинуклеотида и никотинамидадениндинуклеотидфосфата, которые играют решающую роль в метаболизме липидов. Его использовали для лечения дислипидемии и отметили, что добавка витамина B₃ увеличивала окислительно-восстановительный потенциал, снижала содержание холестерина в печени и блокировала накопление триглицеридов в печени у крыс, имеющих НАЖБП. Защитный эффект был также замечен в отношении ранее существовавшего стеатоза печени, демонстрируя терапевтический потенциал витамина B₃. Однако лечение ниацином в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 27 пациентов с ожирением и

Рис. 9. Пищевые источники витамина С на 100 г продукта.
Fig. 9. Dietary sources of vitamin C per 100 g of food.



НАЖБП не продемонстрировало снижения отложения триглицеридов в печени, хотя их уровень и уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности в сыворотке крови снижались, а чувствительность к инсулину увеличивалась [28].

Витамин В₁₂ действует как кофактор митохондриального фермента – мутазы метилмалонил-КоА, который регулирует скорость переноса длинноцепочечных жирных ацил-КоА в митохондрии и влияет на метаболические пути липидов. Некоторые исследования продемонстрировали, что низкий уровень витамина В₁₂ в сыворотке был связан с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы у пациентов с НАЖБП. В некоторых других исследованиях дефицит витамина В₁₂ показал повышенный уровень общего холестерина в плазме крови [28].

По данным ряда исследований, существует обратная связь уровня фолиевой кислоты в сыворотке с индексом массы тела у пациентов с ожирением, НАЖБП и СД 2. Предполагается, что дефицит фолиевой кислоты может способствовать развитию стеатоза. Кроме этого, генетические мутации в усвоении фолиевой кислоты нарушают регуляцию метаболизма гомоцистеина – серосодержащей аминокислоты, которая образуется как промежуточное звено в биосинтезе метионина и цистеина. Известно, что гипергомоцистеинемия влияет на внутриклеточный липидный метаболизм и может также способствовать накоплению жира в печени [28].

Витамин С

Предполагается, что аскорбиновая кислота может влиять на концентрацию адипонектина, который снижает накопление липидов в печени, системную инсулинорезистентность и воспаление, а также защищает от НАЖБП. Добавление аскорбиновой кислоты подавляет стеатоз и стресс печени за счет увеличения уровней мРНК PPAR α -зависимых генов β -окисления жирных кислот при активации печенью пути FGF21/FGFR2/адипонектин [29].

S. Harrison et al. сообщили, что комбинированное лечение витаминами С и Е привело к улучшению фиброза печени у пациентов с НАСГ [30]. Однако в исследованиях не оценивался независимый эффект добавок витамина С, поэтому особое внимание необходимо уделить пищевым продуктам, его содержащим (рис. 9.).

Примерный вариант меню для пациента с НАЖБП

Завтрак:

60 г овсяной каши на воде
5 г грецких орехов
1 яйцо всмятку
200 г салата из капусты, моркови, огурца, зелени, заправленного 5 г оливкового масла

Перекус:

100 г творог 0% с замороженной облепихой 50 г и черной смородиной 50 г
2 ст. л. овсяных отрубей
240 мл кофе

Обед:

100 г лобии из красной фасоли с добавлением 10 г грецких орехов
80 г отварной гречки
150 г овощного салата из помидоров, огурцов и микса зелени
1 кусок цельнозернового хлеба
30 г сыра сулугуни

Ужин:

150 г дорадо гриль
150 г тушеной цветной капусты и брокколи
200 г салата из капусты, моркови, огурца, зелени, заправленного 5 г оливковым маслом
ИТОГО по КБЖУ: 1553/83/69/123.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что НАЖБП характеризуется развитием целого комплекса кардиометаболических нарушений, ассоциированных с

показателями абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и липидного обмена. У большинства больных с НАЖБП имеются сочетанные заболевания, в частности метаболический синдром, которые говорят о том, что данную категорию пациентов необходимо тщательно обследовать с целью раннего выявления и коррекции патологических изменений со стороны липидного, углеводного обмена, а также функции сердечно-сосудистой системы на максимально ранних стадиях. Подход к лече-

нию НАЖБП должен быть комплексным и включать все возможности для создания платформы здорового образа жизни: освоение средиземноморского стиля питания, индивидуально подобранная нутритивная поддержка и физическая активность на фоне коррекции основных заболеваний, что в совокупности будет положительно влиять на течение заболевания и качество жизни в долгосрочной перспективе.

Литература / References

- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6): 1388–402.
- Estes C, Razavi H, Loomba R et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67(1): 123–33.
- Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2018; 24 (2): 166–70.
- Комшилова К.А., Трошина Е.А. Абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-лабораторные и морфологические сопоставления. Дисс. М., 2015. [Komshilova K.A., Troshina E.A. Abdominal'noe ozhirenie i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pečeni: kliniko-laboratornye i morfologicheskie сопоставления. Diss. M., 2015 (in Russian)].
- Liang Y, Liang S et al. Oral Administration of Compound Probiotics Ameliorates HFD-Induced Gut Microbe Dysbiosis and Chronic Metabolic Inflammation via the G Protein-Coupled Receptor 43 in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Rats. *Probiotics Antimicrob. Proteins* 2019; 11: 175–85.
- Клинические рекомендации EASL/EASD/EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени 2016 г. [Klinicheskie rekomendatsii EASL/EASD/EASO po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoy bolezni pečeni 2016 g. (in Russian)].
- Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм 2021; 18 (1): 5–99. [Mezhdistsiplinarnye klinicheskie rekomendatsii «Lechenie ozhireniya i komorbidnykh zabolevaniy». Ozhirenie i metabolizm 2021; 18 (1): 5–99. (in Russian)]. DOI: 10.14341/omet12714
- Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет 2010; 1: 55–64. [Kosobyan E.P., Smirnova O.M. Sovremennye kontseptsii patogeneza nealkogol'noi zhirovoy bolezni pečeni. Sakharnyi diabet 2010; 1: 55–64. (in Russian)].
- Diabetes Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–402.
- Yang Y et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1031–42.
- Sobrecases H, Lê K.A., Bortolotti M et al. Effects of short-term overfeeding with fructose, fat and fructose plus fat on plasma and hepatic lipids in healthy men. *Diabetes & Metabolism* 2010; 36 (3): 244–6.
- De Chiara F, Ureta Checcllo C, Ramón Azcón J. High Protein Diet and Metabolic Plasticity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Myths and Truths. *Nutrients* 2019; 11 (12): 2985. DOI: 10.3390/nu11122985
- Lu W, Li S, Li J et al. Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 1459790.
- Capanni M, Calella F, Biagini MR 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.
- Sawada N, Inoue M, Iwasaki M et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1468–75.
- Abenavoli L, Milanović M. Olive oil antioxidants and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13 (8): 739–49. DOI: 10.1080/17474124.2019.1634544. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31215262.
- Buckland G, Mayén AL, Agudo A et al. Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (1): 142–49. DOI: 10.3945/ajcn.111.024216
- Setiawan V et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2015; 148: 118–25.
- Haufe S et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011; 53: 1504–14.
- Panchal SK, Ward L, Brown L. Ellagic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *Eur J Nutr* 2013; 52 (2): 559–68.
- Based on. Plauth M. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019; 38: 485e521.
- Gupta H, Youn GS, Shin MJ, Suk KT. Role of Gut Microbiota in Hepatocarcinogenesis. *Microorganisms* 2019; 7 (5): 121. DOI: 10.3390/microorganisms7050121
- Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2018; 28 (5): 105–16. [Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Pechen' i pitanie. Optimal'naya dieta pri nealkogol'noi zhirovoy bolezni pečeni. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2018; 28 (5): 105–16. (in Russian)].
- Perumpail B, Li A, John N et al. The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases* 2018; 6 (4): 86. DOI: 10.3390/diseases6040086
- Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants*. 2018; 7 (1): 12. DOI: 10.3390/antiox7010012
- Nobili V, Alisi A, Valenti L et al. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16 (9): 517–30. DOI: 10.1038/s41575-019-0169-z
- Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does Vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine* 2014; 47: 70–80.
- Raza S, Tewari A, Rajak S, Sinha RA. Vitamins and non-alcoholic fatty liver disease: A molecular insight. *Liver Res* 2021; 5 (2): 62–71. DOI: 10.1016/j.livres.2021.03.004
- Chan R, Wong VW, Chu WC et al. Diet quality scores and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *PLoS One* 2015; 10: e0139310.
- Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна – канд. мед. наук, доц. кафедры диабетологии и диетологии, врач-эндокринолог, диетолог высшей квалификационной категории, Институт высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0533-7652

Fatima Kh. Dzgoeva – PhD, Assistant Professor at the Department of Diabetology and Dietetics, endocrinologist, dietitian of the highest qualification category, Institute of Higher and Continuing Professional Education, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0533-7652

Варданыч Елизавета Мушеговна – врач-диетолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: vardanyanelizaveta@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1145-4484

Elizaveta M. Vardanyan – dietitian, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: vardanyanelizaveta@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1145-4484

Комшилова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: komksusha@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6624-2374; eLibrary SPIN: 2880-9644

Ksenia A. Komshilova – PhD, endocrinologist, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: komksusha@rambler.ru; ORCID 0000-0002-6624-2374; eLibrary SPIN: 2880-9644

Стрельникова Татьяна Валерьевна – врач-диетолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: rstrelnikov@me.com; ORCID: 0000-0002-0637-1553

Tatiana V. Strelnikova – dietitian, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: rstrelnikov@me.com; ORCID: 0000-0002-0637-1553

Рафикова Диана Сергеевна – врач-диетолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: d.rafikova1@ya.ru; ORCID: 0000-0003-2113-4254

Diana S. Rafikova – dietitian, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: d.rafikova1@ya.ru; ORCID: 0000-0003-2113-4254

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021