

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

А. Свистунов, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор,
М.А. Осадчук, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Балашов, кандидат медицинских наук,
М.М. Осадчук, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Продемонстрированы основные этиологические и патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. Особое внимание уделено тактике ведения подобных больных, исходя из рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологов, Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации по изучению болезней печени, Европейской ассоциации по изучению болезней печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения, Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Ключевые слова: гепатология, неалкогольная жировая болезнь печени, этиопатогенез, тактика ведения.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает ведущее место в клинике внутренних болезней, приобретая, по существу, характер неинфекционной эпидемии XXI века [1]. В настоящее время она является самой частой причиной хронической болезни печени. По данным ряда статистических исследований, распространенность НАЖБП в общей популяции колеблется от 6,3 до 33%, а у пациентов с метаболическими нарушениями, такими как ожирение (особенно – центрального типа), сахарный диабет (СД), дислипидемия, она, являясь их составной частью, приближается к 100% [2, 3]. Более того, в настоящее время НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) рассматриваются как печеночная манифестация метаболического синдрома (МС) [4]. Приводятся данные, согласно которым распространенность НАЖБП и НАСГ составляет соответственно 46 и 12% (в основном – у людей среднего возраста) [5]. У 20% пациентов с НАЖБП развивается цирроз печени (ЦП), а у 30–40% пациентов НАСГ трансформируется в ЦП, нередко – с летальным исходом [6]. В настоящее время в США НАЖБП занимает 3-е место среди причин трансплантации печени; по прогнозам, к 2030 г. она займет среди них 1-е место [7, 8].

НАЖБП характеризуется накоплением триглицеридов в печени пациентов, не отличающихся чрезмерным употреблением алкоголя. НАЖБП подразделяют на простой стеатоз, при котором отмечается лишь жировая инфильтрация печени, и НАСГ, проявляющийся воспалением внутридольковых структур и дистрофией гепатоцитов. Тяжесть заболевания при НАСГ весьма вариабельна (фиброз, ЦП и гепатоцеллюлярная карцинома).

Накопление холестерина (ХС) в печени при НАЖБП происходит в результате изменения его внутриклеточного транспорта и характеризуется активацией его биосинтеза, который сопровождается повышением его уровня в результате дезаэтификации и ослабления экспорта ХС и желчных кислот. Накопление ХС приводит к повреждению печени вследствие стимуляции внутриклеточных сигнальных путей в клетках Купфера и звездчатых клетках. Активация клеток Купфера и звездчатых клеток печени способствует развитию воспаления и фиброгенеза. Кроме того, накопление ХС в митохондриях печени вызывает митохондриальную дисфункцию, приводящую к увеличению продукции активных форм кислорода, что индуцирует стресс и апоптоз гепатоцитов. Эти события создают порочный круг: прогрессирует жировой гепатоз, происходит постоянная гибель гепатоцитов, что, в свою очередь, может привести к развитию гепатита и ЦП [9].

Большое значение в прогрессировании НАЖБП придается резистентности к инсулину, воспалительным цитокинам и оксидативному стрессу. Инсулинорезистентность (ИР), характерная для тучных людей, тесно связана с прогрессированием НАЖБП, так как она изменяет распределение жира между тканями в зависимости от его метаболизма. ИР приводит к притоку свободных жирных кислот в печень, подавляет липолиз и увеличивает липогенез [8]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет центральную роль в развитии ИР и связана с НАЖБП/НАСГ [6]. Воспалительный процесс в печени обусловлен повышением уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α – ФНО α – и интерлейкина – ИЛ6), снижением содержания противовоспалительных цитокинов (адипонектин), нарастанием оксидативного стресса, а также поступлением эндотоксинов бактериальной флоры кишечника.

Экспертами в области изучения болезней печени были проведены обзор и анализ публикаций по проблеме НАЖБП и на основе полученных данных Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) и Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) в сотрудничестве с Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) создано первое практическое руководство по диагностике и лечению НАЖБП, опубликованное в 2012 г. [10]. В 2016 г. были представлены обновленные клинические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с НАЖБП, разработанные совместно с Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (EASL), Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) и Европейской ассоциацией по изучению ожирения (EASO). [11]. Этим же годом датируются и клинические рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [3].

Согласно рекомендациям ACG/AGA/AASLD, НАЖБП диагностируется при наличии стеатоза печени, верифицированного морфологически или инструментальными методами визуализации, что расширяет возможности для идентификации данной патологии. Второе условие для постановки диагноза НАЖБП – отсутствие причин для вторичного накопления жира в печени: злоупотребление алкоголем, прием лекарственных препаратов, вызывающих печеночный стеатоз, наличие наследственных заболеваний, вирусные поражения печени (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Пациентам со случайно выявленным стеатозом печени и нормальными биохимическими показателями крови биопсия печени не рекомендуется (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

Протокол комплексной оценки состояния пациентов с подозрением на НАЖБП [15]:

- употребление алкоголя: <20 г/сут (женщины), <30 г/сут (мужчины);
- личный и семейный анамнез СД, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ);
- индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, изменение массы тела;
- HBV/HCV-инфекция;
- в анамнезе – применение препаратов, связанных со стеатозом;
- уровень печеночных ферментов – аспартатамино-трансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамилтранспептидазы;
- гликемия натощак, HbA1c, уровень паратиреоидного гормона, инсулина натощак (НОМА-IR);
- общий анализ крови;
- уровень общего ХС, липопротеидов высокой плотности, триацилглицерола, мочевой кислоты в сыворотке крови;
- УЗИ (при повышенном уровне ферментов печени).

Расширенный протокол: ферритин и насыщение трансферрина; обследование на целиакию, заболевания щитовидной железы, синдром поликистозных яичников.

EASL/EASD/EASO характеризуют НАЖБП как патологию с избыточным накоплением жира в печени, которая ассоциируется с ИР и определяется при наличии стеатоза в более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции >5,6% по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии или количественной оценки соотношения жира и воды при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Для постановки диагноза НАЖБП необходимо доказать наличие стеатоза. Согласно рекомендациям ACG/AGA/AASLD, достаточно инструментальной визуализации с помощью ультразвукового сканирования (УЗИ), компьютерной томографии или МРТ; альтернативным методом может служить биопсия печени. На 2-м этапе диагностики следует исключить другие причины развития стеатоза печени (класс рекомендаций I, уровень доказательности A): злоупотребление алкоголем; сопутствующие хронические заболевания печени (хронический вирусный гепатит С, болезнь Вильсона, гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени); прием лекарственных препаратов; парентеральное питание. На этом этапе рекомендуется исследовать уровень ферритина, сывороточного железа. Выявление повышенного уровня сывороточного ферритина и насыщения железом сыворотки крови, наличие гомозиготной или гетерозиготной мутации *C282Y/HFE* служит основанием для проведения биопсии печени (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

При повышенной концентрации сывороточных аутоантител в сочетании с другими признаками аутоиммунного заболевания печени (высокий уровень аминотрансфераз, γ -глобулина) требуется более полное обследование с целью исключения аутоиммунного заболевания печени (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

Согласно клиническим рекомендациям EASL/EASD/EASO, биопсия печени имеет решающее значение для диагностики НАСГ, так как это – единственный надежный способ дифференциации НАЖБП с НАСГ, несмотря на ограничения, связанные с возможной погрешностью при взятии биоптата [11]. Для установления диагноза НАСГ необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярного воспаления в биоптате печени (класс рекомендаций A1).

Основа лечения НАЖБП/НАСГ – изменение образа жизни с помощью диеты и физических упражнений на фоне обязательной медикаментозной терапии, особенно у пациентов с избыточной массой тела, которые часто испытывают непреодолимые трудности в модификации стиля жизни.

В настоящее время в терапии НАЖБП/НАСГ наиболее часто используются сенситизаторы к инсулину (тиазолидиноны), антиоксиданты (витамин Е), гиполипидемические препараты, пентоксифиллин, блокаторы рецепторов ангиотензина II и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и растительные препараты [12]. Вместе с тем следует отметить отсутствие консенсуса в определении наиболее эффективных лекарственных препаратов в достижении ремиссии при НАЖБП/НАСГ, в связи с чем заслуживают внимания рандомизированные клинические исследования (РКИ), демонстрирующие достаточно высокую эффективность растительных лекарственных средств при НАЖБП/НАСГ [13].

Изменение образа жизни. НАЖБП прочно ассоциируется с МС и риском развития ССЗ. Поэтому ее лечение базируется на модификации образа жизни, включая изменения в диете и повышение физической активности. Данные литературы свидетельствуют о том, что снижение базовой массы тела на 5–10% уменьшает ИР, уровень печеночных трансаминаз и гистологические показатели повреждения печени [14]. В РКИ К. Promrat и соавт. [15] подтвердили, что умеренное снижение массы тела (на 7–10%) способствует улучшению морфологической картины печени у больных НАСГ. Этот вывод демонстрирует эффективность снижения массы тела у пациентов с ожирением, связанным с НАЖБП.

Для больных НАЖБП наиболее предпочтительна средиземноморская диета, характеризующаяся обилием растительной пищи и круп – зеленых и желтых овощей, салатов, бобовых, хлеба, макарон, фруктов и орехов. В этой диете оливковое масло является основным источником жиров на фоне доминирования потребления рыбы, птицы, молочных продуктов с дозированным включением в рацион яиц. Животные жиры (сливочное масло, сливки и сало) не включены в данную диету. У лиц с НАЖБП и наличием ИР, придерживающихся средиземноморской диеты, снижается жировая дистрофия печени и повышается чувствительность к инсулину даже без снижения массы тела [16]. Систематические обзоры литературы и метаанализы последних лет свидетельствуют о высокой эффективности средиземноморской диеты в профилактике и регрессии МС благодаря нормализации основных показателей обмена веществ [17].

Для больных НАСГ полезны омега-3 жирные кислоты, поскольку они снижают риск развития ССЗ [18]. Приводятся данные, согласно которым кофе оптимизирует метаболические процессы у пациентов с НАЖБП [19]. В то же время употребление пищевых продуктов с высоким содержанием фруктозы – один из важных факторов риска развития НАЖБП [3].

Инсулиновые сенситизаторы. ИР – один из основных механизмов развития и прогрессирования НАЖБП, поэтому придается большое значение потенциальному терапевтическому эффекту сенситизаторов к инсулину. Тиазолидиноны (росиглитазон и пиоглитазон) являются пролифераторами пероксисомактивирующих рецепторов и повышают чувствительность к инсулину.

В РКИ росиглитазон уменьшил выраженность стеатоза печени и снизил содержание в крови АЛТ и АСТ у пациентов с НАСГ [20]. Однако использование росиглитазона ограничено тем, что он может повысить риск возникновения при-

ступа стенокардии. Применение росиглитазона запрещено в Европе в соответствии с рекомендациями Европейского агентства по лекарственным средствам и весьма ограничено в США на основании решения FDA (Food and Drug Administration).

Рекомендации ACG/AGA/AASLD по тактике ведения больных НАЖБП предлагают назначать пиоглитазон пациентам с морфологически доказанным НАСГ [21]. При этом следует помнить, что пиоглитазону присущи такие побочные эффекты, как увеличение массы тела, отеки, развитие сердечной недостаточности, снижение плотности костной ткани. Кроме того, приводятся данные о повышении риска развития рака мочевого пузыря, если пиоглитазон используется >2 лет [22], в связи с чем его применение запрещено во Франции и Германии при наличии НАЖБП без СД. В США FDA рекомендует избегать приема пиоглитазона и не применять его при наличии в анамнезе рака мочевого пузыря [23].

В РКИ применение метформина в течение 6 мес не выявило его значительных преимуществ перед плацебо в отношении улучшения результатов гистологии печени у пациентов с НАЖБП, хотя отмечено снижение содержания в сыворотке крови липидов и глюкозы [24]. В хорошо спланированном РКИ метформин не превосходил плацебо в достижении устойчивого уменьшения концентрации АЛТ у детей с НАЖБП [25]. Американские и европейские рекомендации по тактике ведения больных НАЖБП не рекомендуют метформин для лечения взрослых пациентов [10, 11].

Антиоксиданты. Изучению терапевтического действия антиоксидантов на течение НАЖБП/НАСГ посвящено достаточно много исследований. Это тем более важно, что окислительный стресс является важным фактором прогрессирования НАЖБП. Из представителей данной группы лекарственных средств основным является витамин Е (α-токоферол). В большом РКИ введении витамина Е (800 МЕ/сут) в течение 96 нед способствовало более значимому, чем на фоне плацебо, снижению уровня сывороточных аминотрансфераз, уменьшению выраженности стеатоза печени и лобулярного воспаления у взрослых пациентов с НАСГ без диабета. Однако степень фиброза печени существенно не изменялась [10]. На основе результатов предыдущих испытаний у пациентов без СД с морфологически доказанными НАСГ и НАЖБП американские национальные рекомендации предполагают использовать витамин Е. При этом следует подчеркнуть, что долгосрочное безопасное его применение вызывает обоснованные сомнения. Сообщалось, что высокие дозы (≥400 МЕ/сут) витамина Е увеличивают смертность от всех причин [26] и, кроме того, что пищевые добавки с витамином Е значительно увеличивают риск развития рака предстательной железы у здоровых мужчин [27].

Гиполипидемические препараты. НАЖБП тесно связана с ожирением и дислипидемией. Принимая во внимание то, что статины предотвращают синтез ХС путем ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента редуктазы, их используют для лечения дислипидемии. Кроме того, из-за их возможного противовоспалительного действия применение статинов рассматривается как один из вариантов для лечения НАЖБП [28]. В РКИ [29] аторвастатин (20 мг/сут) в сочетании с антиоксидантами (витамин С и Е) продемонстрировал достаточно высокую эффективность в снижении прогрессирования стеатоза печени на 71% после 4 лет активной терапии у пациентов с НАЖБП. Получены данные, что статины снижают содержание липидов не только в плазме крови, но и в печени [30]. Следует подчеркнуть, что уровень сывороточных

аминотрансфераз при стартовой терапии НАЖБП статинами может кратковременно повышаться вследствие «ухода жира» из печени. Это связано не с повреждением печени, а с уменьшением отложения в ней жира, что в дальнейшем приводит к снижению уровня указанных ферментов. Поэтому даже если уровень печеночных трансаминаз в начале терапии статинами увеличивается, то терапию не следует прекращать. Вместе с тем ACG/AGA/AASLD не рекомендуют использование статинов для лечения НАЖБП, пока отсутствуют крупные РКИ, в которых их эффективность была бы подтверждена морфологическим исследованием печени.

Согласно клиническим рекомендациям EASL/EASD/EASO, статины можно с уверенностью рекомендовать для снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и предотвращения сердечно-сосудистого риска, хотя их положительное или отрицательное воздействие на печеночную патологию не установлено. Вместе с тем нет никаких данных в поддержку их использования именно при НАСГ, несмотря на то, что статины способствуют снижению уровня жира в плазме и печени (уровень доказательности В1) [11].

Эзетимиб – новый препарат, который снижает уровень липидов в сыворотке крови путем ингибирования абсорбции ХС. Ряд авторов показали значительное снижение уровня триглицеридов, общего ХС, ХС ЛПНП, АЛТ при долгосрочной (10 мг/сут в течение 24 мес) терапии эзетимибом пациентов с НАЖБП. Морфологическое исследование печени у них свидетельствовало об уменьшении воспалительных изменений в печени при отсутствии снижения степени фиброза [30].

Пентоксифиллин является производным метилксантина и неселективным ингибитором фосфодиэстеразы, который подавляет синтез ФНО α . В пилотных испытаниях введение пентоксифиллина в течение 12 мес существенно снизило содержание АСТ и АЛТ в сыворотке крови по сравнению с его исходным уровнем, что коррелировало с гистологическими показателями [31]. Однако РКИ демонстрируют неоднозначные результаты. Согласно данным Van Wagner и соавт. [32], введение пентоксифиллина (1200 мг/сут) в течение 12 мес больным НАСГ не способствует снижению уровня аминоксифиллина по сравнению с таковым на фоне плацебо. Однако C. Zein и соавт. [33] продемонстрировали, что прием пентоксифиллина (1200 мг/сут) в течение 12 мес улучшает гистологические характеристики при НАСГ по сравнению с таковыми на фоне приема плацебо (уменьшает проявления стеатоза, лобулярного воспаления и фиброза).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является гидрофильной желчной кислотой с антиапоптотическими и цитопротективными свойствами. Поэтому ее воздействие на НАЖБП/НАСГ постоянно обсуждается. В РКИ, проводимом в течение 2 лет, терапия УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут не давала существенного эффекта по сравнению с действием плацебо у пациентов с НАСГ [34], в связи с чем американские и европейские рекомендации не подтверждают ее положительного влияния у больных НАЖБП или НАСГ [10, 11].

Бициклол представляет собой синтетическое соединение, защищающее печень от окисления и перекисного повреждения и широко применяющееся в лечении хронических гепатитов В и С, а также у вирусных инфекций. Y. Han и соавт. [35] приводят данные об эффективности бициклола у 248 пациентов с НАЖБП с признаками нарушения метаболизма глюкозы. После изменения образа жизни и терапии метформином (500 мг перорально 3 раза в день) пациенты были поровну рандомизированы на 2 группы: получающие терапию бициклолом – по 25 мг 3 раза в день – или витамином E

(α -токоферол) – 100 мг 3 раза в день (контроль) – в течение 24 нед. По окончании терапии в обеих группах гистологическая картина характеризовалась снижением стеатоза и воспаления, однако ослабление воспаления было статистически более выраженным на фоне терапии бициклолом ($p < 0,01$).

Обетихоловая кислота – агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR). FXR – рецептор желчных кислот, который экспрессируется в печени, кишечнике, почках и жировой ткани и является регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. FXR контролирует также метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, чувствительность к инсулину периферических тканей. В экспериментах на животных обетихоловая кислота снижает уровень жира в печени и фиброз при жировой болезни печени. В недавнем многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценена эффективность обетихоловой кислоты у пациентов с ЦП и НАЖБП. Пациенты были рандомизированы поровну в группы перорального лечения обетихоловой кислотой (25 мг ежедневно) или плацебо в течение 72 нед. В конце периода наблюдения у пациентов, получающих обетихоловую кислоту, отмечалось улучшение гистологической структуры печени по сравнению с таковой на фоне приема плацебо [36]. Основными проблемами, связанными с безопасностью и переносимостью, были повышение уровня ЛПНП и зуд.

Блокаторы рецепторов ангиотензина. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система регулирует чувствительность к инсулину и таким образом может быть связана с патогенезом НАЖБП/НАСГ. Лекарственные препараты, относящиеся к блокаторам ангиотензина II типа I (телмисартан, валсартан и лозартан), широко используются в терапии НАЖБП. Эффективность телмисартана выше, чем валсартана [37]. В другом клиническом исследовании лозартан способствовал снижению уровня сывороточных аминоксифиллина и ослаблял воспалительные и фибротические изменения в печени [38]. Однако применение блокаторов ангиотензиновых рецепторов у нормотензивных пациентов требует осторожности из-за их гипотензивного эффекта.

Пробиотики и синбиотики. Кишечная микрофлора играет важную роль в развитии ИР, стеатоза, фиброза и некроза печени [39]. Данные механизмы реализуются при нарушениях в оси кишечник–печень, что способствует манифестации эндотоксемии, играющей важную роль в возникновении и прогрессировании НАЖБП.

В ряде работ показано, что прием пробиотиков при НАЖБП сопровождается улучшением гистологической картины печени, снижением содержания общих жирных кислот и АЛТ в сыворотке крови [40]. В РКИ прием *Lactobacillus rhamnosus* (12 млрд КОЕ/сут в течение 8 нед) способствовал значительному снижению уровня АЛТ в сыворотке крови по сравнению с таковым на фоне плацебо в популяции детей с избыточной массой тела и НАЖБП [30]. В хорошо спланированном РКИ прием синбиотика по 1 капсуле 2 раза в день в течение 28 нед в дополнение к модификации образа жизни вызывал существенное снижение уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови и уменьшение фиброза печени по данным эластографии [41].

Витамин D. В синтезе витамина D печень играет главную роль. Поэтому дефицит витамина D часто ассоциируется с хроническими заболеваниями печени [42]; прослеживается четкая корреляция между уровнем витамина D и наличием НАЖБП. Витамин D принимает непосредственное участие не только в метаболизме костной ткани, но, по существу,

является гормоном с выраженными иммуномодулирующими, противовоспалительными и антифибротическими свойствами. Многие авторы предполагают, что низкий уровень витамина D тесно связан с компонентами МС и находится в обратной зависимости от ИМТ, уровня ХС, артериальной гипертензии, ИР и СД [43].

Согласно G. Targher и соавт. [44], уровень 25(ОН)D коррелирует с гистологическими признаками морфологически подтвержденных НАЖБП/НАСГ. Эти выводы согласуются с данными других авторов [45].

Расторопша пятнистая (молочный чертополох). Силимарин представляет собой порошок экстракта семян расторопши (растение из семейства сложноцветных). Основные активные ингредиенты – 4 изомера: силибин, изосилибин, силикристин и силидианин. Силимарин обладает антиоксидантной активностью, ингибирует перекисное окисление липидов, предотвращает истощение запасов глутатиона, активирует антиоксидантные ферменты, которые защищают ДНК от деградации [46]. Он регулирует активность ряда воспалительных медиаторов, таких как ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ1 и оксид азота. Кроме того, силимарин подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, ингибирует циклооксигеназу II, которая дополнительно снижает цитотоксическую активность и число нейтрофилов в месте воспаления [47]. Кроме того, силимарин обладает антифибротическими свойствами. Он подавляет экспрессию профиброгенного проколлагена α_1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, наиболее вероятно – путем подавления трансформирующего фактора роста- β 1 (ТФР β 1) [48]. Механизмы благотворного влияния силимарина могут быть связаны с ингибированием экспрессии ТФР β 1, SMAD3 (рецептор ТФР β активирует путем фосфорилирования цитоплазматические медиаторы, названные белками SMAD) и СТФР (фактор роста соединительной ткани), модулируя экспрессию SMADs.

Силимарин действует как антиоксидант, уменьшая количество свободных радикалов и перекисное окисление липидов и активируя антифибротические процессы в печени [49]. В исследовании С. Loguegio и соавт. [50] терапия в течение 12 мес комплексом силибин–фитосомы (силибин + фосфатидилхолин в комбинации с витамином Е) сопровождалась снижением уровня печеночных ферментов, ИР и значительным улучшением морфологической структуры печени без увеличения массы тела больного.

Бариатрическая хирургия. Ожирение и ИР – основные патологические составляющие НАЖБП и НАСГ, поэтому снижение массы тела является самой первой рекомендацией для лиц с НАЖБП. Бариатрические вмешательства приводят к долгосрочному снижению массы тела и оптимизации течения связанных с ожирением заболеваний. R. Caiazzo и соавт. [51] провели проспективное продольное исследование, в которое были включены 1236 пациентов с ожирением и НАЖБП, перенесшие 5 лет назад желудочное шунтирование или регулируемое бандажирование желудка. Образцы биопсии печени были изучены у 1201 пациента в начале исследования, у 578 больных – в течение 1 года и у 413 – через 5 лет. Анализ показал, что все параметры НАЖБП улучшились после операции, причем после желудочного шунтирования были достигнуты лучшие результаты, чем после регулируемого бандажирования желудка.

Применение бариатрических хирургических вмешательств у пациентов с НАЖБП снижает степень стеатоза, выраженность воспаления и фиброза. Однако следует подчеркнуть, что сама НАЖБП не является показанием к ба-

риатрической хирургии. Чтобы определить влияние этого метода у пациентов с НАЖБП с высоким риском развития ЦП, требуются дальнейшие исследования. Необходимы также дополнительные сведения о роли бариатрических хирургических методов в модуляции осложнений НАЖБП – ССЗ, СД и гепатоцеллюлярной карциномы.

НАЖБП – важная проблема общественного здравоохранения, но в настоящее время не существует терапии, эффективной для всех больных с данной патологией. Поиск оптимальной терапии НАЖБП и НАСГ пока не привел к созданию универсального протокола их лечения. Изучен ряд фармакологических препаратов, ослабляющих проявления резистентности к инсулину и блокирующих синтез провоспалительных медиаторов (факторы, ответственные за прогрессирование НАЖБП).

Следует подчеркнуть, что на современном этапе развития гастроэнтерологии эффективность и безопасность большинства лекарственных средств, длительно применяющихся при НАЖБП, дискутируются из-за вероятности развития достаточно серьезных осложнений. Поэтому мероприятия немедикаментозного характера (диета, направленная на снижение массы тела, физические упражнения) носят определяющий характер. Много внимания уделяется также анализу лекарственных препаратов с очень высокой степенью безопасности при длительной терапии.

Литература

1. Gerss J., Kopcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality – inconsistent results of different meta-analytic approaches // *Cell Mol. Biol.* – 2009; 55 (Suppl. OL): 1111–20.
2. Williams C., Stenger J., Asike M. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology.* – 2011; 140: 124–31.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* – 2016; 2: 24–42.
4. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // *Hepatology.* – 2003; 37: 917–23.
5. Williams C., Stengel J., Asike M. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology.* – 2011; 140: 124–31.
6. McCullough A. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006; 40 (Suppl. 1): 17–29.
7. Charlton M., Burns J., Pedersen R. et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States // *Gastroenterology.* – 2011; 141: 1249–53.
8. Milic S., Mikolasevic I., Krznaric-Zrnec I. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2015; 9: 4835–45. DOI: 10.2147/DDDT.S64877.
9. Arguello G., Balboa E., Arrese M. et al. Recent insights on the role of cholesterol in non-alcoholic fatty liver disease // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015; 1852 (9): 1765–78. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.05.015.
10. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. 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 // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012; 107: 811–26.
11. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetologia.* – 2016; 59 (6): 1121–40. DOI: 10.1007/s00125-016-3902-y.

12. Takahashi Y., Sugimoto K., Inui H. et al. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // *World J. Gastroenterol.* – 2015; 21 (13): 3777–85.
13. Chan W., Nik Mustapha N., Mahadeva S. A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017; pii: S1542-3565(17)30459-7. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.016.
14. Le T., Loomba R. Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2012; 2: 156–73.
15. Promrat K., Kleiner D., Niemeier H. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 2010; 51: 121–9.
16. Ryan M., Itsiopoulos C., Thodis T. et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* – 2013; 59: 138–43.
17. Kastorini C., Milionis H., Esposito K. et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011; 57: 1299–313.
18. Janczyk W., Socha P., Lebensztejn D. et al. Omega-3 fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: design and rationale of randomized controlled trial // *BMC Pediatr.* – 2013; 13: 85.
19. Malaguarnera M., Vacante M., Antic T. et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 2012; 57: 545–53.
20. Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S. et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial // *Gastroenterology.* – 2008; 135: 100–10.
21. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. 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: 2005–23.
22. Lewis J., Ferrara A., Peng T. et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study // *Diabetes Care.* – 2011; 34: 916–22.
23. Lomonaco R., Sunny N., Bril F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches // *Drugs.* – 2013; 73: 1–14.
24. Haukeland J., Konopski Z., Eggesbø H. et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009; 44: 853–60.
25. Lavine J., Schwimmer J., Van Natta M. et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial // *JAMA.* – 2011; 305: 1659–68.
26. Miller E., Pastor-Barriuso R., Dalal D. et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality // *Ann. Intern. Med.* – 2005; 142: 37–46.
27. Klein E., Thompson I., Tangen C. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) // *JAMA.* – 2011; 306: 1549–56.
28. Dima A., Marinescu A., Dima A.C. Non-alcoholic fatty liver disease and the statins treatment // *Rom J. Intern. Med.* – 2012; 50: 19–25.
29. Foster T., Budoff M., Saab S. et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011; 106: 71–7.
30. Tomeno W., Yoneda M., Imajo K. et al. Emerging drugs for non-alcoholic steatohepatitis // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* – 2013; 18: 279–90.
31. Satapathy S., Sakhuja P., Malhotra V. et al. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007; 22: 634–8.
32. Van Wagner L., Koppe S., Brunt E. et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial // *Ann. Hepatol.* – 2011; 10: 277–86.
33. Zein C., Yerian L., Gogate P. et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial // *Hepatology.* – 2011; 54: 1610–9.
34. Lindor K., Kowdley K., Heathcote E. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology.* – 2004; 39: 770–8.
35. Han Y., Shi J., Ma A. et al. Randomized, vitamin E-controlled trial of bicyclic metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose // *Clin. Drug Investig.* – 2014; 34: 1–7.
36. Neuschwander-Tetri B., Loomba R., Sanyal A. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicenter, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2015; 385: 956–65.
37. Georgescu E., Ionescu R., Niculescu M. et al. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis // *World J. Gastroenterol.* – 2009; 15: 942–54.
38. Yokohama S., Yoneda M., Haneda M. et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 2004; 40: 1222–5.
39. Eslamparast T., Eghtesad S., Hekmatdoost A. et al. Probiotics and Nonalcoholic Fatty liver Disease // *Middle East J. Dig. Dis.* – 2013; 5: 129–36.
40. Li Z., Yang S., Lin H. et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2003; 37: 343–50.
41. Vajro P., Mandato C., Licenziati M. et al. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011; 52: 740–3.
42. Küçükkazman M., Ata N., Dal K. et al. The association of vitamin D deficiency with nonalcoholic fatty liver disease // *Clinics (Sao Paulo).* – 2014; 69: 542–6.
43. Strange R., Shipman K., Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome // *World J. Diabetes.* – 2015; 6: 896–911.
44. Targher G., Bertolini L., Scala L. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2007; 17: 517–24.
45. Dasarathy J., Periyalwar P., Allampati S. et al. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non-alcoholic fatty liver disease // *Liver Int.* – 2014; 34: 118–27.
46. Al-Jassabi S., Saad A., Azirun M. et al. The role of Silymarin in prevention of Alloxan-induced diabetes mellitus in Balb/C mice // *American-Eurasian J. Toxicol. Sci.* – 2011; 3 (3): 172–6.
47. Malihi F., Hosseini-Tabatabaei A., Esmaily H. et al. Improvement of inflammatory and toxic stress biomarkers by silymarin in a murine model of type one diabetes mellitus // *Central Eur. J. Biol.* – 2009; 4 (3): 369–80. DOI: 10.2478/s11535-009-0014-4.
48. Liu J., Zhang M., Wang W. et al. Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004; 3: CD003642.
49. Del Ben M., Polimeni L., Baratta F. et al. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* – 2014; 20: 8341–50.
50. Loguercio C., Andreone P., Brisc C. et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012; 52: 1658–65.
51. Caiazzo R., Lassailly G., Leteurtre E. et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study // *Ann. Surg.* – 2014; 260: 893–8.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Professor A. Svistunov, Corresponding member of the Russian Academy of Science, MD; Professor M.A. Osadchuk, MD; D. Balashov, Candidate of Medical Sciences; M.M. Osadchuk, Candidate of Medical Sciences I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

The paper demonstrates the basic etiological and pathogenetic mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease. Special attention is paid to management tactics for such patients on the basis of the guidelines of the American College of Gastroenterology (ACG), the American Gastroenterological Association (AGA), the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), the European Association for the Study of the Liver (EASL), the European Association for the Study of Diabetes (EASD), the European Association for the Study of Obesity (EASO), the Russian Society for the Study of the Liver, and the Russian Gastroenterological Association.

Key words: hepatology, non-alcoholic fatty liver disease, etiopathogenesis, management tactics.