

Ковальков А.В.,

студент

5 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Россия, г. Москва

Морозова В.Н.,

студент

5 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Россия, г. Москва

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ВСЕСТОРОННИЙ ОБЗОР РАСТУЩЕЙ ЭПИДЕМИИ

***Аннотация:** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) быстро становится одной из наиболее распространенных причин заболевания печени во всем мире. Рост заболеваемости НАЖБП связано с эпидемией ожирения и последующими метаболическими нарушениями, связанными с ней. Целью данной статьи является обсуждение современных знаний о патогенезе заболевания, а также текущие и будущие диагностические, профилактические и терапевтические возможности, доступные врачам для лечения НАЖБП.*

***Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, патогенез, метформин, тиазолидиндионы.*

***Abstract:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is quickly becoming one of the most prominent causes of liver disease worldwide. The increasing incidence of NAFLD is tied to the obesity epidemic and the subsequent metabolic derangements brought along with it. The aim of this article is to discuss the current*

knowledge regarding the pathogenesis of the disease, as well as the current and future diagnostic, preventative, and therapeutic options available to clinicians for the management of NAFLD.

Key Words: *nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, pathogenesis, Metformin, Thiazolidinedione.*

Введение

Проблема ожирения значительно выросла в течение 20-го века и в 21-м веке, постепенно превращаясь в эпидемию. Наряду с этим, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала одним из основных заболеваний, поражающих мир. Это заболевание является одним из наиболее распространенных показаний к трансплантации печени и вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность популяции. НАЖБП является заболеванием всех возрастов. Результаты исследований распространенности, проведенных за рубежом, сильно варьируются, при этом недавние исследования, проведенные в Японии и Англии, показывают, что распространенность заболевания почти удвоилась за последние двадцать лет. Этот рост был еще более значительным в подростковой популяции, где заболеваемость увеличилась на 174% [1].

Учитывая растущую распространенность этого заболевания, достаточные знания о нем становятся особенно важными для врачей и пациентов. Несмотря на это, с момента своего описания в 1980 году, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) остается сложным для понимания и лечения заболеванием как для ученых, так и для клиницистов. Современные усилия, направленные на выяснение механизма и причин заболевания, ответили на некоторые вопросы, но многое остается неизвестным о НАЖБП. Целью данной статьи является обсуждение имеющихся знаний о патогенезе заболевания, а также текущие и будущие диагностические, профилактические

и терапевтические возможности, доступные клиницистам для лечения НАЖБП.

Патогенез

1. Нормальный метаболизм липидов

Печень является одним из основных регуляторов липидов в организме. Жирные кислоты в печени, используемые для синтеза триглицеридов (ТГ), поступают из рациона, жировой ткани или синтезируются *de novo* из избытка глюкозы. В постпрандиальном состоянии хиломикроны переносят пищевые жиры в лимфатическую систему и, в конечном итоге, в системную циркуляцию, где они гидролизуются липопротеиновой липазой (ЛПЛ) или доставляются в печень. Избыток углеводов в рационе также способствует синтезу *de novo* свободных жирных кислот; ацетил-коэнзим А, полученный из глюкозы, идет по пути липогенеза в цитоплазме и митохондриях.

Инсулин служит регулятором этого пути, активируя ацетил-КоА карбоксилазу (АСС) через стероидный регуляторный элемент-связывающий белок 1с (SREBP-1с) и позволяя преобразовывать ацетил-КоА в малонил-КоА. Сама глюкоза в высоких концентрациях может активировать липогенез путем взаимодействия с реагирующим на углевод элемент-связывающим белком (ChREBP). ChREBP увеличивает *de novo* липогенез через регуляцию многочисленных ферментов, включая пируваткиназу, синтазу жирных кислот и АСС. В состоянии голодания уровень инсулина и глюкозы снижается, и липогенез замедляется. Уровень глюкагона и эпинефрина повышается, что впоследствии увеличивает активность липаз, включая гормончувствительную липазу (HSL) и ТГ-липазу адипоцитов (ATGL) [2].

2. Генетика

Несколько редких генетических заболеваний, вызывающих нарушение нормального метаболизма в печени питательных веществ и липидов, могут привести к стеатозу. Эти мутации, которые способствуют либо увеличению

синтеза липидов, либо снижению гидролиза, были связаны с НАЖБП. Примерами заболеваний являются: болезни хранения гликогена, дефекты ATGL или мутации липопротеинов очень низкой плотности (такие, как например, мутация поверхностного белка апоВ), которые, как было показано, вызывают стеатоз. Однако многие из генетических мутаций, описанных в исследовании, являются редкими мутациями одного белка или фермента, которые не объясняют подавляющее большинство случаев НАЖБП.

Несмотря на этот вывод, наследуемость НАЖБП была продемонстрирована на уровне приблизительно 39% в недавнем исследовании, в котором сравнивалось наличие НАЖБП у братьев и сестер и родителей пациентов. Кроме того, было показано, что у мужчин распространенность НАСГ выше, а у женщин заболевание обычно развивается позже, чем у мужчин (на шестом десятилетии жизни по сравнению с четвертым) [3,4].

3. Метаболические изменения

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR) – это группа ядерных рецепторов, участвующих в регуляции метаболизма и хранения жирных кислот. PPAR α является регулятором β -окисления, а PPAR γ регулируют чувствительность к инсулину. PPAR α увеличивает β -окисление, поглощение и клиренс жирных кислот. Модели блока PPAR α показали выраженное развитие стеатоза, что указывает на возможную роль в развитии заболевания. Фибраты действуют как агонисты PPAR α и показали определенные перспективы как вариант лечения.

PPAR γ также показал связь с НАЖБП. В мышинных моделях этого заболевания PPAR γ был обнаружен на повышенном уровне в печени мышей. Кроме того, было показано, что мутация Pro12Ala в гене PPAR γ защищает печень от повреждения. Влияние мутаций в PPAR требует дальнейшего изучения, чтобы окончательно определить их важность в развитии НАЖБП.

Тиазолидиндионы (ТЗД) являются фармакологическими активаторами PPAR γ .

4. Гормональные изменения

Инсулинорезистентность, часто встречающаяся у лиц с метаболическим синдромом, ожирением и/или диабетом, часто считается ключевым фактором развития печеночного стеатоза. Количество пациентов с диабетом с 1988 по 2008 гг. увеличилось почти в три раза, а уровень ожирения вырос примерно на 56% [5]; поэтому неудивительно, что за тот же период распространенность НАЖБП почти удвоилась. Хотя наличие периферической и, в частности, печеночной инсулинорезистентности при НАЖБП является общепризнанным фактом, остается спорным вопрос о том, вызвана ли эта инсулинорезистентность НАЖБП или наоборот. Патогенез НАЖБП при инсулинорезистентности тесно связан с двумя основными биохимическими путями, на которые инсулин влияет в печени. Ключевым фактором в прогрессировании накопления жировой ткани является то, что липогенетический путь остается чувствительным к действию инсулина, в то время как пути глюконеогенеза, которые обычно ингибируются инсулином, становятся резистентными. Результатом этого процесса является гипергликемия, которая стимулирует организм к тому, чтобы вырабатывать больше инсулина. Эта гиперсекреция инсулина стимулирует липогенез, поскольку путь, опосредованный SREBP-1c, поддерживает его реакцию.

5. Воспаление

Прогрессирование стеатоза до НАСГ является часто встречающимся клиническим сценарием, который ассоциируется с худшими исходами для пациентов. Ключевой определяющей особенностью НАСГ является наличие воспаления и последующего фиброза. Изменение концентрации нескольких воспалительных цитокинов было связано с этим прогрессированием. Одним из часто упоминаемых и целевых цитокинов в этом процессе является фактор некроза опухоли альфа (TNF α), который связан как с резистентностью к

инсулину, так и с прогрессированием НАСГ. TNF α опосредованная инсулинорезистентность коррелирует с повышенным уровнем SREBP-1c и печеночным стеатозом. Уровни TNF α в сыворотке крови и печени коррелируют с повышенными уровнями воспаления, стеатоза и гистологическим повреждением у пациентов с НАСГ [6]. Анти-TNF α терапия показала перспективность в лечении НАЖБП.

Интерлейкин-6 (IL-6) также был повышен при жировой болезни печени. Его повышенный уровень был связан с развитием инсулинорезистентности, диабета и НАЖБП как у животных, так и у людей. Кроме того, как и TNF α , экспрессия IL-6 коррелирует с тяжестью заболевания у пациентов с НАСГ. Хотя механизм этих корреляций и то, является ли хроническое воздействие первичным или вторичным эффектом НАЖБП, не ясны, IL-6 был идентифицирован на ранних стадиях заболевания печени как регенеративный фактор и в хронической форме как медиатор воспаления, апоптоза и повреждения/рубцевания печени.

6. Диета и физическая активность

Роль пищевого статуса и физической активности в общем состоянии здоровья населения вызывает растущий интерес почти во всех областях медицины. Хотя диета и физическая активность являются сложными показателями для точного контроля и изучения как проспективно, так и ретроспективно, представляется, что существует связь между диетой и физической активностью и патогенезом жировой болезни печени. Связь между повышенным потреблением калорий и малоподвижным образом жизни с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью была продемонстрирована во многочисленных исследованиях [7], а связь метаболического синдрома и инсулинорезистентности с НАЖБП также была установлена [8].

7. Микробиота кишечника

Кишечная флора была связана с многочисленными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Недавние работы также показали, что микробиота в кишечнике играет определенную роль в развитии ожирения [9]. В исследовании мыши были выращены в стерильной среде и у них наблюдалось на 40% меньше жира в организме, впоследствии им была передана микробиота от контрольных мышей, и количество жира в организме увеличилось на 60%. У этих мышей также наблюдалось увеличение содержания ТГ в печени. Было предположено, что это происходит благодаря многочисленным механизмам, включая: увеличение выхода энергии из пищи, повышение проницаемость кишечника и воспаление низкого уровня, модуляция метаболизма холина, регуляции метаболизма желчных кислот и/или увеличения производства этанола из бактериальных источников. Было проведено несколько исследований, посвященных влиянию изменения кишечной флоры на НАЖБП; они обсуждаются далее в разделе лечение.

8. Другие факторы

Обструктивное апноэ сна (ОАС) также было связано с НАЖБП и НАСГ. Мета-анализ 2012 года показал, что у пациентов с ОАС совокупное отношение шансов 2,01 для наличия НАЖБП по гистологическим, рентгенологическим или биохимическим критериям [10]. Хотя точная причина этой корреляции не ясна, воспаление, а также повышенные уровни факторов, вызывающих гипоксию, были предложены в качестве объяснения этой связи [11].

Дефицит холина, содержащегося в бобовых и яичном желтке, также связан с НАЖБП. У мышей, генетически или диетически лишенных холина, развивается НАЖБП. Эта связь также была продемонстрирована на людях, однако в настоящее время неясно, может ли добавка холина обратить вспять связанную с этим НАЖБП.

Диагностика

1. Первичная оценка

Для постановки диагноза НАЖБП необходимо (1) наличие печеночного стеатоза по результатам визуализации или гистологии; (2) отсутствие значительного потребления алкоголя; (3) отсутствие конкурирующих этиологий и (4) отсутствие сопутствующих причин для хронического заболевания печени. НАЖБП обычно протекает бессимптомно, а после проявляется неясными симптомами, такими как усталость и абдоминальный дискомфорт. При физическом обследовании полезно изучить факторы риска развития НАЖБП, такие как повышенный индекс массы тела (ИМТ) и повышенное кровяное давление. Кроме того, поскольку существует ассоциация между метаболическим синдромом и НАЖБП, клинические признаки инсулинорезистентности должны вызывать подозрение на НАЖБП.

Важно исключить общие причины поражения печени, такие как употребление алкоголя, наркотиков и вирусные гепатиты, а также другие причины хронических заболеваний печени, включая дефицит альфа-1-антитрипсина, гемохроматоз, аутоиммунное заболевание печени (типы 1 и 2), хронический вирусный гепатит и болезнь Вильсона. Соответственно, необходимы лабораторные тесты на дефицит альфа-1-антитрипсина, антинуклеарные антитела, антитела к гладким мышцам, антитела к микросомам печени/почек, антиген цитозоля печени, уровень сывороточного ферритина и трансферрина, генетический тест на HFE, а также уровень церулоплазмينا.

Повышение уровня аланиновой аминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы может указывать на наличие печеночного стеатоза, воспаления или фиброза, однако их полезность в диагностике НАСГ ограничена из-за их низкой специфичности, чувствительности и прогностической ценности. Более того, когортные исследования показали, что уровень АЛТ находится в пределах нормы почти у 80% пациентов с НАЖБП,

и уровни аминотрансфераз имеют тенденцию к снижению с течением времени даже при прогрессирующем фиброзе [12,13]. По этим причинам необходимы другие методы диагностики для подтверждения предполагаемого диагноза НАЖБП.

2. Модели прогнозирования

Были предприняты многочисленные попытки создать неинвазивную балльную модель для оценки фиброза при НАЖБП. Наиболее подробно исследованной моделью является NAFLD Fibrosis Score, которая включает в себя возраст, ИМТ, соотношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов и альбумин. В большом когортном исследовании пациентов с диагнозом, подтвержденным биопсией печени НАЖБП, было показано, что тест имеет AUROC 0,84, чувствительность 82%, специфичность 98%, PPV 90% и NPV 93%. NAFLD Fibrosis Score имеет доказанную клиническую пользу [14].

Другая модель, которая также продемонстрировала перспективность для оценки фиброза является Fibrotest, который использует нераскрытую формулу, которая включает в себя возраст пациента, α 2-макроглобулин, общий билирубин, ГГТ и аполипопротеин А1. Показатель AUROC для фиброза варьировал от 0,75 до 0,86 с чувствительностью 77%, специфичностью 98%, PPV 90% и NPV 73%. Несмотря на то, что модель была подтверждена другими исследованиями, она имела некоторые ограничения, включая неспособность классифицировать одну треть пациентов, а также неспособность различать легкий и умеренный фиброз [15].

4. Сывороточные маркеры

Существует ряд сывороточных маркеров, которые были предложены для диагностики НАЖБП, но лишь немногие из них были подробно изучены. В частности, фрагменты цитокератина-18 показали наибольшую перспективность в диагностике НАСГ. СК18 является основным белком промежуточного филамента печени, который расщепляется каспазами во время апоптоза. В одном мета-анализе было показано, что использование

ферментного анализа расщепленных фрагментов цитокератина-18, в частности M30, который является индикатором апоптоза гепатоцитов, может иметь клиническое значение, показав чувствительность 66% и специфичность 82% в диагностике НАСГ [16].

Другие биомаркеры сыворотки крови, которые были оценены для диагностики НАСГ, включают различные цитокины, белки острой фазы и маркеры окислительного стресса. Это цитокины IL-6, TNF α , и СС-хемокиновый лиганд-2. Хотя некоторые исследования показали повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов с НАСГ, другие исследования не выявили различий между НАСГ и стеатозом. В связи с отсутствием последовательной корреляции между исследованиями, в настоящее время клиническая польза от единственного измерения IL-6 мало.

Аналогичным образом, такие цитокины, как TNF α и адипонектин показали неоднозначные результаты с точки зрения их клинической полезности. Как уже упоминалось, TNF α является провоспалительным цитокином, который играет определенную роль в патогенезе НАЖБП. Хотя несколько исследований показали повышенные уровни TNF α у пациентов с НАСГ и животных моделях [17], клиническое значение этих результатов еще не выявлено. Адипонектин обладает антилипогенным и противовоспалительным действием и может быть снижен при НАСГ, показал противоречивые результаты при исследовании в качестве маркера [17].

СС-хемокиновый лиганд-2 (CCL2), также известный как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) отвечает за привлечение макрофагов в воспаление печени и способствует прогрессированию НАСГ. Одно исследование показало повышенный уровень CCL2 у пациентов с диагнозом НАЖБП, но этим пациентам не проводилась биопсия печени, что подтверждает необходимость дальнейшей оценки CCL2 как биомаркера [18].

5. Радиологическая оценка

Как и сывороточные маркеры, рентгенологическая оценка НАЖБП представляет широкий интерес как возможный неинвазивный метод оценки и диагностики стеатоза и НАСГ. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является дешевым, быстрым и широкодоступным методом визуализации с возможностью применения при лечении жировой болезни печени. Сообщалось, что чувствительность ультразвука составляет от 60% до 94%, а специфичность от 66% до 95%; более низкая чувствительность часто наблюдается у пациентов с легкой формой заболевания [19]. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением по имеющимся данным, обладает повышенной чувствительностью (в одном из исследований 65,8%) при обнаружении жировых инфильтратов печени, что не уступает таковой при компьютерной томографии (КТ). Ультразвуковое исследование с контрастным усилением, однако, не имеет клинического подтверждения и не является коммерчески доступным.

Транзиентная эластография (ТЭ) (Fibroscan®) предназначена для измерения жесткости печени с помощью ультразвука. ТЭ измеряет жесткость в килопаскалях путем введения низкочастотных колебаний в ткани и измерения распространения энергии. В настоящее время ТЭ тщательно исследуется для использования при других заболеваниях, таких как гепатит С, однако она была менее изучена при стеатозе и НАСГ. Кроме того, ТЭ используется в основном для стадирования уровня фиброза, но, как упоминается ниже, результаты ТЭ могут быть диагностически полезными для пациентов с неубедительными результатами других тестов.

Случайная находка стеатоза печени часто обнаруживается при проведении КТ. КТ без контраста является полезным методом для оценки наличия стеатоза, с чувствительностью в диапазоне от 82% до 95%, а специфичность приближается к 100%. Несмотря на клиническую применимость и относительно хорошее качество КТ является дорогостоящим

методом, подвергает пациента воздействию ионизирующего излучения и может дать менее точные результаты у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) представляет собой наиболее чувствительный и специфичный метод визуализации, оба значения превышают 90% в большинстве исследований. МРС обладает почти 100% точностью в выявлении стеатоза. Используя МРС, врачи могут определить долю жира в печени. Эта так называемая жировая фракция считается аномальной, если она превышает 5.56%.

6. Биопсия печени

В настоящее время биопсия печени остается золотым стандартом диагностики НАСГ. При печеночном стеатозе характерно наличие внутриклеточного жира более чем в 5% гепатоцитов. Стеатогепатит, с другой стороны, имеет отличительные морфологические признаки, схожие с алкогольным гепатитом, включая тельца Мэллори, балонная дистрофия гепатоцитов, а также наличие полиморфноядерных лейкоцитов и перисинусоидального фиброза в периферической зоне ацинуса. Однако использование биопсии печени имеет свои ограничения, включая стоимость, ошибку попадания и вариабельность оценки наблюдателями. Ошибка попадания затрудняет диагностику гистологических изменений при НАСГ, поскольку при биопсии берется только 0,00002% печени. Некоторые исследования показали, что НАСГ может быть ошибочно пропущен в 24% случаев, а стадия фиброза дискордантно определяется в 22-37% случаев [20]. Кроме того, биопсия печени сопряжена с очень редким риском смертельного исхода в 0,01%. Согласно современным рекомендациям биопсию печени следует проводить только тем пациентам с НАЖБП, у которых повышен риск развития стеатогепатита и прогрессирующего фиброза, например, пациентам с метаболическим синдромом.

Профилактика и лечение

1. Профилактика

В связи с ростом распространенности и заболеваемости НАЖБП в мире, роль профилактики этого заболевания стала актуальной темой. Из-за недостаточного понимания патогенеза заболевания, профилактика НАЖБП остается сложной проблемой. Она включает в себя изменение факторов риска заболевания. Самыми важными модифицируемыми факторами риска развития НАЖБП являются вес, инсулинорезистентность и метаболический синдром. Поэтому как основу профилактики НАЖБП можно рассматривать обучение изменению образа жизни – диете и физическим упражнениям, что может снизить риск развития инсулинорезистентности, увеличения веса и метаболического синдрома. Кроме того, важно отметить, что пациентам, страдающим НАЖБП и НАСГ, рекомендуется использовать профилактические вакцины против гепатита А и В, чтобы предотвратить дальнейшее повреждение печени.

Широко распространена гипотеза о пользе приема антиоксидантов у пациентов с НАСГ, поскольку окислительный стресс является центральным компонентом повреждения и разрушения печени. Витамин Е является наиболее хорошо изученным антиоксидантом. Крупное рандомизированное контрольное исследование (РКИ) 2010 года, исследование PIVENS, показало снижение воспаления и АЛТ, но не показало снижения показателей фиброза печени [21]. Таким образом, существуют достаточные доказательства того, что пациенты без диабета должны получать 800 МЕ витамина Е ежедневно в качестве раннего лечения НАСГ.

2. Метформин

В связи с наличием связи между инсулинорезистентностью и НАЖБП в ряде исследований изучалось применение пероральных инсулиносенситайзеров для лечения этого заболевания. Одним из наиболее изученных препаратов, увеличивающих чувствительность к инсулину, является метформин. Хотя несколько исследований продемонстрировали снижение уровня АЛТ и повышение чувствительности к инсулину у пациентов с НАЖБП, лишь в немногих из них было установлено гистологическое улучшение. В одном исследовании 2010 года было отмечено, что метформин лишь незначительно улучшает состояние печени по сравнению с диетой [22]. Хотя существует одно небольшое исследование, показавшее гистологическое улучшение у пациентов с НАСГ после 48 недель лечения [23], неубедительные и противоречивые данные позволяют сделать вывод о необходимости дальнейших исследований, прежде чем рекомендовать применение метформина при НАСГ без сопутствующего диабета.

3. Тиазолидиндионы

Другими препаратами, широко исследуемым для лечения НАСГ, являются тиазолидиндионы (ТЗД), в частности пиоглитазон и росиглитазон. Как было описано ранее, ТЗД являются активаторами PPAR γ , который не регулируется в моделях НАЖБП. Исследования продемонстрировали значительное снижение уровня трансаминаз и гистопатологических повреждений у недиабетических пациентов, получавших пиоглитазон по сравнению с плацебо [24].

Важно отметить, что во всех исследованиях отмечался побочный эффект увеличения веса у пациентов, принимающих ТЗД. Было проведено множество исследований, посвященных изучению ТЗД и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Недавний мета-анализ показал, что у росиглитазона значительно выше вероятность развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН), инфаркта миокарда и смерти по сравнению с

пиоглитазоном [25]. По этой причине росиглитазон практически недоступен на большинстве рынков.

4. Фибраты

Фибраты являются агонистами PPAR α и используются в клинической практике для лечения дислипидемий. Было показано, что они снижают содержание триацилглицерола в печени у крыс через регуляцию триглицерид-липазы. Также фенофибрат минимально снижает содержание внутрипеченочных триглицеридов и АЛТ у пациентов с ожирением, принимавших по сравнению с плацебо. В настоящее время фибраты нуждаются в дальнейшем исследовании с помощью РКИ, однако отсутствие данных о гистопатологическом улучшении является причиной для паузы на данный момент.

5. Статины

Сердечно-сосудистые проявления заболеваний печени, встречаются часто и вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность пациентов с заболеваниями печени. Статины являются часто назначаемым профилактическим средством для пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и заболеваниями. Применение статинов у пациентов с заболеваниями печени, включая НАЖБП, признано безопасным и может использоваться для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов. Использование статинов в качестве терапии, направленной именно на НАСГ, показало многообещающие результаты в последних исследованиях.

Исследования St Francis Heart Study показали снижение стеатоза печени (визуализированного с помощью компьютерной томографии) у 455 пациентов, получавших комбинированную терапию аторвастатином и витаминами С и Е, по сравнению с плацебо [26]. Несмотря на эти данные, использование комбинированной терапии в исследовании St Francis Heart Study затрудняет определение влияния статина на результаты. Кроме того, гистопатологические данные о вкладе статинов в лечение только НАСГ скудны. Применение

статинов именно при НАСГ в настоящее время не может быть рекомендовано и требует дальнейших исследований. Однако пациенты, которым необходимы статины из-за сопутствующих кардиологических факторов риска, не должны отказываться от приема статинов из-за НАСГ.

8. Хирургия

Снижение веса было признано действенной терапией для пациентов с НАЖБП. Поэтому вполне обоснованно предположить пользу бариатрической хирургии для пациентов с НАСГ. Исследования показали, что наличие НАСГ не увеличивает осложнения бариатрической хирургии, и наблюдалось значительное снижение стеатогепатита у пациентов после бариатрической хирургии [27]. Несмотря на эти данные, по-прежнему не хватает доказательств, а также долгосрочных данных, подтверждающих необходимость проведения бариатрической хирургии исключительно для лечения НАСГ. Другие, менее инвазивные варианты бариатрической терапии, такие как внутрижелудочные баллоны, показали преимущества в улучшении функции печени, инсулинорезистентности и гистопатологических показателей у пациентов с ожирением с НАСГ и без него.

Пациенты с НАЖБП могут прогрессировать до конечной стадии заболевания печени, и единственным оставшимся вариантом является трансплантация печени. Трансплантация при циррозе печени, вызванном НАЖБП, дала результаты, сопоставимые с пациентами без НАЖБП. Однако НАЖБП может рецидивировать после трансплантации или развиваться *de novo*. Стероидная терапия, ожирение, гиперлипидемия и диабет являются главными предикторами развития НАЖБП после трансплантации. К сожалению, увеличение веса является известным побочным эффектом иммунодепрессантов. Применение витамина Е и сенсibilизаторов инсулина у пациентов после трансплантации не изучалось, поэтому диета и физические упражнения остаются единственными рекомендациями на данный момент.

9. Различные потенциальные методы лечения

За последние несколько лет появилось несколько новых методов лечения НАЖБП, учитывая растущую распространенность этого заболевания. Хотя ни один из них не готов к широкому применению, они представляют собой потенциальные будущие варианты терапии для растущей популяции людей, страдающих от НАЖБП. Было показано, что смесь высокомолекулярных спиртов пчелиного воска, D-002, улучшает результаты УЗИ, чувствительность к инсулину, а также симптомы у пациентов с НАЖБП. В исследовании фазы 2 (NCT00501592) было показано, что обетихоловая кислота, агонист фарнезоидных рецепторов X, повышает чувствительность к инсулину и снижает маркеры воспаления и фиброза печени у пациентов с диабетом и НАЖБП [28]. Исследование FLINT по применению обетихоловой кислоты было досрочно прекращено из-за более раннего, чем ожидалось, улучшения в группе лечения (NCT01265498).

Также изучалось использование пентоксифиллина в качестве анти-TNF терапии при НАЖБП. Ранние небольшие исследования продемонстрировали положительный эффект в отношении аминотрансфераз и гистологии [29]. Использование терапевтической флеботомии также находится в фазе 2 клинических испытаний (NCT00641524) и показало умеренное улучшение гистологии печени при НАЖБП [30]. В другом исследовании растительная добавка *Chlorella vulgaris* снижала уровень трансаминаз и повышала чувствительность к инсулину [31]. Хотя все эти методы лечения еще находятся в зачаточном состоянии, с учетом будущих исследований они могут стать еще одним инструментом, используемым в лечении НАЖБП.

Выводы

Наконец, НАЖБП является растущей проблемой во всем мире, а с увеличением распространенности и заболеваемости ожирением НАЖБП вскоре может стать эпидемией. Несмотря на положительные результаты, достигнутые за последние несколько лет, многое еще предстоит понять в отношении механизма заболевания. Наше неполное понимание патогенеза

является основным препятствием на пути к разработке методов профилактики и лечения этого заболевания. Кроме того, недостаточная осведомленность об этом расстройстве и отсутствие надежных неинвазивных диагностических инструментов, вероятно, оставляют многих пациентов без диагноза. По этим причинам существует острая необходимость в дальнейших исследованиях по разработке дополнительных диагностических инструментов и терапевтических методов. До тех пор необходимо вести просветительскую работу по изменению образа жизни среди групп риска. При НАЖБП, как и при многих других заболеваниях, унция профилактики стоит фунта лечения.

Использованные источники:

1. Sozio MS, Liangpunsakul S, Crabb D. The role of lipid metabolism in the pathogenesis of alcoholic and nonalcoholic hepatic steatosis. *Semin Liver Dis.* 2010;30:378-390.
2. Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacol Res.* 2006;53:482-491.
3. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, Shiehorteza M, Yokoo T, Chavez A, Middleton MS. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2009;136:1585-1592.
4. Hesham A-Kader H. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obeseogenic society. *World J Pediatr.* 2009;5:245-254.
5. Fryar C, Carroll M, Ogden C. Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, Trends 1960-1962. Through 2009-2010.
6. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, Fernández-Escalante JC, Pons-Romero F. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients.

7. Pitsavos C, Panagiotakos D, Weinem M, Stefanadis C. Diet, exercise and the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud.* 2006;3:118-126.
8. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2008;75:721-728.
9. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:15718-15723.
10. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis.
11. Musso G, Olivetti C, Cassader M, Gambino R. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms.
12. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity.
13. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005;42:132-138.
14. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-854.
15. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, Tahiri M, Munteanu M, Thabut D, Cadranet JF. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:6.
16. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, Chan HL, Wong VW. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-

alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:254-269.

17. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology.* 2004;40:46-54.

18. Kirovski G, Dorn C, Huber H, Moleda L, Niessen C, Wobser H, Schacherer D, Buechler C, Wiest R, Hellerbrand C. Elevated systemic monocyte chemoattractant protein-1 in hepatic steatosis without significant hepatic inflammation. *Exp Mol Pathol.* 2011;91:780-783.

19. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009;51:433-445.

20. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005;128:1898-1906.

21. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-1685.

22. Garinis GA, Fruci B, Mazza A, De Siena M, Abenavoli S, Gulletta E, Ventura V, Greco M, Abenavoli L, Belfiore A. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2010;34:1255-1264.

23. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, Modi A, Nagabhyru P, Sumner AE, Liang TJ. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:172-182.

24. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, Austin AS, Freeman JG, Morgan L, Webber J. Randomized, placebo-controlled

trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135:1176-1184.

25. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2011;342:d1309.

26. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:71-77.

27. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, Pigeyre M, Verkindt H, Dharancy S, Louvet A. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137:532-540.

28. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, Adorini L, Sciacca CI, Clopton P, Castelloe E. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145:574-82.e1.

29. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2011;10:49.

30. Beaton MD, Chakrabarti S, Levstik M, Speechley M, Marotta P, Adams P. Phase II clinical trial of phlebotomy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:720-729.

31. Panahi Y, Ghamarchehreh ME, Beiraghdar F, Zare R, Jalalian HR, Sahebkar A. Investigation of the effects of *Chlorella vulgaris* supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:2099-2103.