



**Российское общество по изучению печени
Методические рекомендации для врачей**

**Диагностика и лечение
неалкогольной жировой болезни печени**

**Под редакцией академика РАН, профессора
В. Т. Ивашкина**

**Авторский коллектив: М. В. Маевская, Ю. О. Шульпекова, А. О. Буеверов,
О. М. Драпкина, Ч.С. Павлов, Е. Н. Широкова, И. Н. Тихонов, В. В. Цуканов**

Москва 2015

Определение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Важным критерием, отличающим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 граммов – для женщин. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом. Некоторые авторы предлагают считать НАЖБП одной из составляющих метаболического синдрома.

В основе патогенеза НАЖБП лежит феномен инсулинорезистентности и гиперинсулинемия. Исключением являются случаи вторичной, или «специфической», НАЖБП, развитие которой связано с воздействием конкретных токсинов, лекарственных препаратов или осложненным течением заболеваний других органов и систем.

Распространенность

В среднем НАЖБП встречается в 20-33% случаев у взрослого населения и варьирует в различных странах. В среднем НАЖБП встречается в 20-33% случаев у взрослого населения и варьирует в различных странах. В Российской Федерации частота НАЖБП составляет 27%, что выводит ее на первое место среди заболеваний печени (71.6%). Сведения о частоте НАЖБП в Российской Федерации получены из популяционного исследования DIREG_L_01903, в которое было включено всего 30 754 человек, из них женщины составили 56% (17208 человек), средний возраст участников исследования - $47,8 \pm 16,4$ лет.

При анализе клинико-морфологических вариантов НАЖБП было обнаружено, что у 77% пациентов наблюдался стеатоз печени, у 20% - неалкогольный стеатогепатит, у 3% - цирроз печени. Наибольшая распространенность заболевания была зафиксирована в возрастной группе от 40 до 70 лет. Ассоциированными факторами риска развития НАЖБП признаны следующие: абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия 2-го типа по Фридриксену. В 2014 г. были опубликованы результаты проспективного популяционного исследования с включением 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень»(11). Все они были обследованы по единому плану, который включал осмотр, заполнение пищевого дневника, опросников CAGE, AUDIT, выяснение

профессиональной занятости, антропометрические измерения, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови, определение HCVAb, HBsAg. По результатам исследования у жителей крупного промышленного города (г. Москва) отклонения в печеночных функциональных тестах встречались в 30,6% случаев — у 1461 из 4768 (232 человека исключены из исследования в связи с отсутствием части данных), при этом достоверно чаще у мужчин в сравнении с женщинами — 49,7 и 25,5% соответственно ($p < 0,001$). Распространенность диффузных заболеваний печени в исследованной выборке ($n=4768$) была следующей: первое место - неалкогольная жировая болезнь печени 7,4% ($n=352$), далее - алкогольная болезнь печени 6,9% ($n=329$), и затем в убывающей последовательности - гепатит С 6,7% ($n=322$), гепатит В 1,9% ($n=91$), лекарственное поражение печени 0,82% ($n=39$), холестатические заболевания печени 0,69% ($n=33$), аутоиммунный гепатит 0,78% ($n=37$), другие заболевания печени 5,4% ($n=258$). Факторами риска развития болезней, выделенными с помощью однофакторного анализа, являлись: мужской пол ($p < 0,001$), избыточная масса тела и ожирение — индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,001$), гипергликемия ($p < 0,001$), гипертриглицеридемия ($p < 0,001$). Путем более строгой оценки с помощью многофакторного анализа выделены основные факторы риска, а именно: возраст от 30 до 59 лет ($p < 0,001$), употребление алкогольных напитков в дозе, несущей вред здоровью (более 16 баллов в опроснике AUDIT, $p=0,04$), гиперхолестеринемия ($p=0,016$), что подтверждает лидирующее в структуре заболеваний печени место неалкогольной жировой болезни печени и алкогольную патологию.

Этиология и патогенез

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах, что служит следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени
- нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме ЛПНП

Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует, однако, в ряде исследований продемонстрирована активация сигнального пути Hedgehog у пациентов с активным течением НАСГ и быстрым развитием фиброза печени. Патогенез НАЖБП является сложным многофакторным процессом. В качестве его главного звена рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена - лептина, адипонектина и др. Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, за счет попадания липополисахаридов Грам-отрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует через TLR4-рецептора иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления (собственно – гепатит). В последние годы активно изучается проблема наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также быстрым темпам прогрессирования фиброза печени: показано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторов PPAR (см. ниже), а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса.

Основным этиологическим фактором, приводящим к развитию НАЖБП служит инсулинорезистентность. Помимо нее к развитию характерных изменений в печени могут приводить токсические воздействия: прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, амиодарона, синтетических эстрогенов, тамоксифена, тетрациклина, НПВП, метотрексата, соматостатина, рифампицина, амитриптилина, нифедипина), влияние химических веществ (мышьяка, хлоронафталена, тетрагидрид углерода, хлороформа, хрома, дихлордифенилтрихлорэтана, диоксида, свинца, фосфора, тетрагидроэтана и пентагидроэтана, воздействие фитотоксинов и микотоксинов: афлатоксинов, аманиитинов и горимитрина), быстрое уменьшение массы тела (в том числе при неадекватном проводимом лечении ожирения), синдром мальабсорбции (вследствие наложения илеоюнонального анастомоза, билиарно–панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки), длительное парентеральное питание.

Периферическая инсулинорезистентность, т.е. снижение чувствительности периферических тканей (прежде всего, мышц и белой жировой ткани) к инсулину, сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. Определенную роль в развитии данного феномена играет наследственность - особенности строения генов-регуляторов обмена глюкозы и жиров. В частности, имеет значение экспрессия ядерных рецепторов - PPARs α, γ (PPARs - peroxisome

proliferator-activated receptors; рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом), которые регулируют активность окисления жирных кислот в клетках. Под влиянием генетических факторов и избыточного притока свободных жирных кислот (СЖК) нарушается связывание и разрушение инсулина гепатоцитами, а также происходит активация глюконеогенеза в печени. Эти изменения способствуют развитию гиперинсулинемии и гипергликемии.

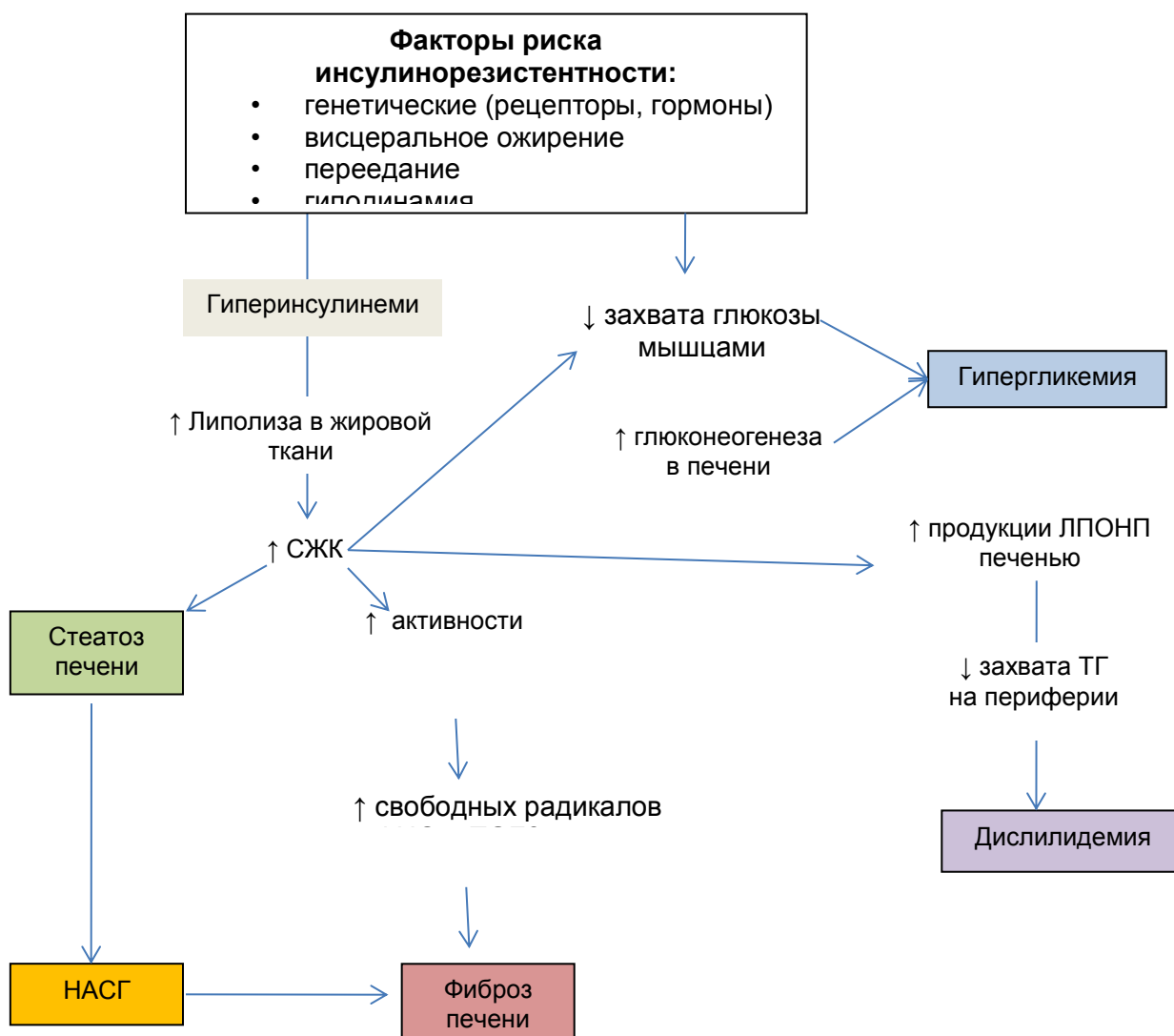
Вследствие гиперинсулинемии и часто наблюдающейся при ожирении активации симпатoadреналовой системы в жировой ткани нарастает липолиз с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления. Повышенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление ведет к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества ЛПОНП.

Тесная связь развития НАЖБП с висцеральным ожирением может объясняться повышенным притоком СЖК непосредственно к печени по воротной вене. Гормональные нарушения, сопутствующие висцеральному ожирению (нарушение секреции кортизола и половых стероидов), в свою очередь также усугубляют инсулинорезистентность.

В условиях повышенного притока СЖК к печени возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A). Возрастающая интенсивность микросомального окисления сопровождается накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления снижается, что способствует дефициту АТФ в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к перекисному окислению липидов, накоплению высокотоксичного малонового диальдегида и развитию окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, перекисное окисление, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста бета и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. По такому «сценарию» развивается НАСГ, у некоторых больных прогрессирующий до стадии цирроза. Риск повреждения печени возрастает у пациентов с синдромом перегрузки железом, при высокой активности лептина и снижении уровня адипонектина.

Современные представления о патогенезе НАЖБП и ключевой роли инсулинорезистентности в ее развитии схематично представлены на рис. 1.

Рисунок 1. Ключевая роль инсулинорезистентности в развитии различных форм НАЖБП (СЖК – свободные жирные кислоты; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ФНО α – фактор некроза опухолей α ; ТГ – триглицериды; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности).



Классификация

Выделяют три основные клинико-морфологические формы НАЖБП:

1. Стеатоз печени.
2. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).
3. Цирроз печени .

Клиническая картина

НАЖБ может протекать бессимптомно и диагностироваться случайно при обследовании пациента по другому поводу. В некоторых случаях в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлением метаболического синдрома: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия. Часть пациентов предъявляет жалобы неспецифического характера: на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи.

В тех случаях, когда НАЖБП приводит к развитию цирроза печени, появляются симптомы, которые служат проявлением печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, нарушение ритма сна и т.д.

Диагностика

При объективном осмотре, как правило, выявляются признаки ожирения. При стеатозе и НАСГ обнаруживается умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут быть обнаружены «печеночные знаки», спленомегалия, асцит.

В биохимическом анализе крови может быть выявлено повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТ (повышение этого фермента может быть изолированным), ЩФ и билирубина. В ряде крупных клинических исследований было показано, что связь между повышением уровня АЛТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени прослеживается не всегда. Так, 37,5% пациентов с нормальным уровнем АЛТ имели гистологические признаки НАСГ, в то время как у 53% пациентов с повышением АЛТ признаков НАСГ или выраженного фиброза при морфологическом исследовании печени не выявлялись ($p < 0.01$).

При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает 4-5-кратный уровень. В большинстве случаев преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ, соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при

проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (когда соотношение АСТ/АЛТ часто >2), болезнью Вильсона (соотношение АСТ/АЛТ может превышать 4,5).

Степень повышения АСТ и АЛТ не является точным показателем тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхний лимит нормальных значений более чем в 2 раза. Однако и нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени.

Уровень ГГТ повышен у большинства пациентов, как правило, не более чем в два раза, в ряде случаев это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Повышение уровня ЩФ наблюдается у трети больных и также обычно не превышает норму более чем в два раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5-2 раза).

У пациентов с циррозом печени наряду с описанными выше изменениями при нарушении синтетической функции печени выявляется снижение уровня альбумина и удлинение протромбинового времени

Липидный профиль. При НАЖБП, особенно развивающейся в рамках МС, дислипидемия выступает как характерная черта заболевания. Диагностически значимые отклонения - повышение содержания триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) и снижение уровня хс-ЛПВП ($<0,9$ ммоль/л у мужчин и $<1,0$ ммоль/л у женщин).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени.

Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать:

- диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры
- нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка
- дистальное затухание эхо-сигнала

УЗИ имеет высокую чувствительность (89 %) и специфичность (93 %) в выявлении НАЖБП, если содержание жира в печени превышает 30 %.

В диагностике НАЖБП возможно применение компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ).

При проведении КТ печени основными признаками НАЖБП служат:

- снижение рентгеноплотности печени на 3–5 HU, которая в норме составляет 50–75 HU,

- более низкая рентгеноплотность печени в сравнении с селезенкой;
- более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с печеночной тканью.

МРТ печени с фазовым контрастированием позволяет количественно оценить степень жировой инфильтрации. Очаги снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира.

Следует подчеркнуть, что указанные методы визуализации не могут использоваться в дифференцировании стеатоза печени от НАСГ.

Биопсия печени –современный «золотой стандарт» диагностики формы и стадии НАЖБП. Данный метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени.

Вместе с тем, даже методически верно выполненное морфологическое исследование может давать неоднозначные результаты – по различным данным, стадии фиброза отличались в парных биопсиях, выполненных в одно и то же время у одного и того же пациента с НАСГ, в 22-37% случаев.

Показания к проведению биопсии печени определяются индивидуально. В большинстве случаев вопрос о гистологическом исследовании следует рассматривать при активности сывороточных трансаминаз в 2 и более раз превышающей верхний лимит нормы или когда результат морфологического исследования принципиально важен для уточнения диагноза, прогноза и может оказать влияние на лечебную тактику. Повторная биопсия печени через 4-5 лет может быть выполнена с целью контроля развития фиброза.

Разработана *Шкала активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS)*, которая является модификацией используемой ранее шкалы E. Brunt (1991, 2002) и позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8). Шкала NAS объединяет такие критерии, как выраженность стеатоза (0–3 балла), лобулярного воспаления (0–3 балла) и баллонной дистрофии гепатоцитов (0–2 балла) (таблица 1).

Сумма в 0-2 балла исключает диагноз стеатогепатита, 3-4 балла – пограничные значения, при которых наличие воспалительного поражения следует рассматривать индивидуально, 5-8 баллов – с высокой точностью указывает на наличие НАСГ. Данная шкала может использоваться и для оценки эффективности

лечения НАЖБП, поскольку позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени.

Выраженность фиброза печени оценивается в баллах отдельно (таблица 1).

Таблица 1. Шкала оценки активности и фиброза при НАЖБП.

Шкала активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS)			
Признак	Балл	Степень выраженности	Описание и комментарий
Стеатоз (при малом и умеренном увеличении)	0	<5%	Учитывается площадь долек, вовлеченная в жировую дистрофию
	1	5-33%	
	2	>33-66%	
	3	>66%	
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении 200х)	0	Отсутствует	Ацидофильные тельца и инфильтрация портальных трактов не учитывается.
	1	<2 фокусов	
	2	2-4 фокуса	
	3	>4 фокусов	
Баллонная дистрофия гепатоцитов	0	Отсутствует	При выраженной баллонной дистрофии также часто обнаруживаются тельца Мэллори, которые отдельно не оцениваются
	1	Поражение отдельных клеток	
	2	Поражение большого числа клеток/выраженная дистрофия	
Стадия фиброза (Оценивается отдельно от шкалы NAS)			
Фиброз	0	Отсутствует	
	1	Перисинусоидальный или перипортальный	
	1A	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3 зоне ацинуса, очаговый	
	1B	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3 зоне ацинуса, распространенный	

	1С	Портальный/перипортальный	Данная категория включает случаи портального и/или перипортального фиброза без сопутствующего перицеллюлярного/перисинусоидального фиброза
	2	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный	
	3	Мостовидный фиброз	
	4	Цирроз	

Диагноз НАЖБП считается сомнительным в случае мелкокапельного стеатоза, преобладания портального воспаления и/или фиброза над лобулярным, признаков поражения желчных протоков, веноокклюзионной болезни. Таким образом, специфичных морфологических признаков НАЖБП/НАСГ нет, однако, ключевыми находками являются следующие:

- стеатоз (как правило, крупнокапельный, но может встречаться мелкокапельный или оба типа)
- воспалительный инфильтрат, состоящий из нейтрофилов и мононуклеаров, как правило, без вовлечения портальных трактов (в отличие от вирусного гепатита С)
- балонная дистрофия гепатоцитов
- фиброз той или иной степени выраженности

Первые 3 признака позволяют рассчитать NAS. Стадия заболевания определяется количеством баллов по NAS и выраженностью фиброза.

Тест ФиброМакс представляет собой неинвазивный метод, позволяющий на основании специального математического расчета, в который включаются биохимические показатели крови и антропометрические данные, установить активность некро-воспалительного процесса, стадию фиброза печени. Информативность теста снижается при синдроме Жильбера, холестазе, аутоиммунных заболеваниях печени и т.п.

Расчетные индексы позволяют предположить наличие выраженного фиброза или цирроза печени на основании клинико-лабораторных данных. К ним относят индексы APRI (соотношение уровня АСТ и количества тромбоцитов), FIB4 (возраст, АСТ, АЛТ, количество тромбоцитов), BARD (ИМТ, АСТ/АЛТ, наличие

диабета), отношение активности АСТ/АЛТ. Наибольшей диагностической точностью обладает индекс FIB4, рассчитываемый по формуле:

$$[(\text{возраст, лет}) \times \text{АСТ, ед/л}]/[(\text{количество тромбоцитов, тыс/мкл}) \times (\text{АЛТ, ед/л})^2]$$

При НАСГ значение $\text{FIB4} > 2,67$ может с достоверностью 75-82% указывать на F3-F4 стадию фиброза. Наоборот, $\text{FIB4} < 1,30$ позволяет предполагать наличие мягкого фиброза или его отсутствие (F0-F1). Вместе с тем, подчеркивается, что данный подход является дополнительным и ориентировочным в оценке стадии поражения печени.

Эластометрия печени – метод, позволяющий проводить неинвазивную оценку выраженности фиброза, однако у пациентов с ожирением результаты эластометрии могут оказаться недостоверными, что ограничивает его применение у данной категории больных.

В процессе диагностики НАЖБП важно выявить фоновые нарушения метаболизма (ожирение, нарушение обмена глюкозы и другие отклонения, характерные для метаболического синдрома), которые играют роль в патогенезе поражения печени и должны учитываться при разработке тактики лечения.

Диагностика инсулинорезистентности в ряде случаев проводится для подтверждения того, что имеющиеся отклонения обмена веществ наблюдаются в рамках МС, может применяться для контроля эффективности лечения МС.

Инсулинорезистентность характеризуется повышением содержания инсулина в сыворотке крови при нормальном или повышенном уровне глюкозы. Для подтверждения инсулинорезистентности можно пользоваться следующими показателями:

1. Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременное определение повышенного уровня С-пептида подтверждает полученный результат.

2. Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности: расчет показателя HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulino Resistance).

$\text{HOMA-IR} = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Значение $\text{HOMA-IR} > 2,27$ указывает на инсулинорезистентность. Необходимо помнить о том, что диагностическая точность теста резко снижается у пациентов с сахарным диабетом.

3. Индекс Саго - отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл). При инсулинорезистентности индекс $< 0,33$.

Дифференциальный диагноз

В процессе диагностики НАЖБП следует обязательно исключить другие причины поражения печени:

- алкогольная болезнь печени, развивающаяся при употреблении алкоголя в количестве более 40 г чистого этанола в день для женщин и более 60 г чистого этанола в день для мужчин. Учитывая сходство морфологической картины НАЖБП и АБП, особое внимание следует уделить уточнению алкогольного анамнеза, выявлению стигм систематического избыточного приёма алкоголя; в ряде случаев для прояснения ситуации возможно применение специализированных вопросников (CAGE, AUDIT), иногда полезна беседа с родственниками больного (таблица 2).
- инфицирование вирусами гепатита В и С (исследование HBsAg, anti-HCV)
- аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз у женщин (оценка уровня гамма-глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, иммуноглобулинов класса G, антинуклеарного фактора (ANA), антител к микросомам печени и почек 1 типа (antiLKM-1), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA) и, соответственно, уровень сывороточных иммуноглобулинов класса M и антимитохондриальные антитела AMA-M2)
- наследственный гемохроматоз (исследование уровня сывороточного железа, процента насыщения трансферрина железом/общей железосвязывающей способности сыворотки и ферритина, генетическое исследование – мутации в гене HFE, окраска на железо по Перлсу при морфологическом исследовании печени)
- лекарственное поражение печени (необходимо тщательно проанализировать возможную связь признаков заболевания печени с предшествующим приемом лекарств и помнить о возможности отсроченных реакций – 2 месяца и более от момента приема лекарства). Удобный инструмент оценки риска лекарственного поражения печени – шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), учитывающая целый ряд клинических факторов.
- болезнь Вильсона у пациентов моложе 45 лет (исследование сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмологом с

целью выявления кольца Кайзера-Флейшера, генетическое исследование – мутации в гене ATR7B)

- недостаточность альфа-1-антитрипсина (уровень α -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, сывороточного альфа-1-антитрипсина, проведение изоэлектрической фокусировки (IEF) белков сыворотки, генетическое исследование – мутации в гене A1AT).

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки алкогольной болезни печени и НАЖБП.

Признак	Алкогольная болезнь печени	НАЖБП
Употребление чистого этанола	В дозе ≥ 60 г в сутки для мужчин и ≥ 40 г в сутки для женщин.	В дозе < 60 г в сутки для мужчин и < 40 г в сутки для женщин, или отсутствует
Характер течения болезни	Эпизодические отклонения в анализах крови, желтуха, ухудшение самочувствия связаны с предшествующим алкогольным эксцессом	Не прогрессирующее или медленно прогрессирующее течение
Стигмы хронического избыточного приема алкоголя	Контрактура Дюпюитрена, гиперемический воротничок, телеангиоэктазии, ринофима, увеличение околоушных желез	Отсутствуют
Степень увеличения печени	Как правило, значительная	Умеренная
Степень повышения активности трансаминаз	Часто более чем в 3 раза	Как правило, в 3 раза или менее
Коэффициент де Ритиса (соотношение активности АСТ/АЛТ)	Может быть >2 в отсутствие цирроза печени	Как правило, не более 1,3
Повышение ГГТ в крови	Более чем в 5-10 раз*	Как правило, в 2 раза или менее
Повышение ЩФ в крови	Не характерно	Не характерно; не более, чем в 2-3 раза
Содержание IgA в сыворотке крови	Как правило, повышено	Повышение не характерно

Содержание углеводно-дефицитного трансферрина в крови **	Повышено	Норма
Увеличение среднего объема эритроцитов (MCV)	Выявляется	Отсутствует

* до 70% пациентов, злоупотребляющих алкогольными напитками, имеют нормальный уровень ГГТ; ** редко используется в клинической практике

Лечение

Лечение пациентов в большинстве случаев проводится амбулаторно. Госпитализация больных целесообразна при необходимости проведения дополнительного обследования (например, биопсия печени) и в случае декомпенсации функции печени, как правило, на стадии цирроза.

Изменение образа жизни и нормализация массы тела

Диета. Употребление продуктов с высоким содержанием фруктозы (газированные напитки, консервы, так называемая «Американская диета», или fast food) является одним из важных факторов риска развития НАЖБП/НАСГ. Правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация массы тела - основа лечения инсулинорезистентности и НАЖБП. Однако, данные крупных клинических исследований, направленных на изучение этого вопроса, в настоящее время отсутствуют. В небольших исследованиях, оценивавших эффективность диеты в лечении НАЖБ, было продемонстрировано снижение степени стеатоза, в небольшой мере – воспаления, но практически никогда – степени фиброза печени, что, возможно, связано с относительно короткими сроками наблюдения.

При наличии избыточной массы тела необходимо добиваться ее плавного снижения первоначально - на 10% и не более чем на 0,5 – 1,0 кг в неделю. Быстрое похудание может привести к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным явлениям, в то же время, снижение веса на 10% является обязательным условием для клинического значимого уменьшения и регресса некровоспалительных изменений в печени.

Рекомендуется включение в рацион питания продуктов, содержащих повышенное количество мононенасыщенных и ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки и продуктов, имеющих низкий гликемический

индекс. Ограничивается потребление сладких напитков и простых углеводов. Пациентам с НАЖБП подходит средиземноморский стиль питания, подразумевающий обилие фруктов, овощей, рыбы, мононенасыщенных жирных кислот, ограничение потребления жирного «красного» мяса.

Физическая активность. Показаны умеренные аэробные нагрузки, например, ходьба в среднем темпе не менее 20 минут не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде. От бега следует воздержаться, пока не достигнуты нормальные показатели ИМТ. Физические упражнения, в частности плавание (5 часов в неделю), помогают избежать негативного влияния диеты с высоким содержанием фруктозы при невозможности придерживаться режима здорового питания. Выполнение регулярных адекватных физических упражнений приводит к улучшению гистологической картины в печени при НАСГ даже без клинически значимого снижения веса, а также способствует уменьшению сывороточного уровня холестерина.

Медикаментозные средства для лечения ожирения могут применяться лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни, при недостаточной эффективности последних.

Интересны результаты мета-анализа 23 исследований пациентов с НАЖБП (из них 7 – с контрольной группой, 6 – рандомизированных), цель которого оценить эффект изменения стиля жизни на уровень сывороточных трансаминаз, содержание триглицеридов в гепатоцитах, гистологические параметры и уровень глюкозы/чувствительность к инсулину. Для проведения мета-анализа использовались следующие базы данных: MEDLINE (PubMed), Scopus, Cochrane Controlled Trials Register. Критерии включения: исследования, в которых оценивался эффект диеты, физической активности у взрослых пациентов с НАЖБП. Критерии эффективности: выраженность стеатоза, гистологические признаки воспаления и фиброза, контроль уровня глюкозы/чувствительности к инсулину. Результаты мета-анализа свидетельствуют о корреляции уменьшения веса с уменьшением стеатоза и/или уровня сывороточных трансаминаз. Снижение веса на 4% - 14% ассоциировано со статистически значимым уменьшением содержания триглицеридов в гепатоцитах (35% - 81%), в 5 исследованиях показан гистологический эффект в виде уменьшения воспаления, в 2-х из них этот эффект статистически достоверен; в 1 исследовании показано статистически значимое уменьшение фиброза.

Хирургическое лечение. При неэффективности консервативных методов лечения ожирения следует обсудить показания к бариатрическим хирургическим вмешательствам (например, резекция желудка с формированием анастомоза по Ру). Улучшение биохимической и гистологической картины происходит у 89-100% пациентов в течение 2 лет после оперативного лечения, однако, данный подход остается альтернативным и остается актуальным в основном у пациентов с морбидным ожирением.

Медикаментозная терапия НАЖБП

Медикаментозная терапия НАЖБП преследует две цели: повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени. Для лечения НАЖБП предлагаются следующие лекарственные препараты.

1. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Данные лекарственные средства являются препаратами первой линии для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ, однако, считать их препаратами выбора для терапии НАЖБП/НАСГ до получения данных рандомизированных клинических исследований преждевременно.

2. Статины

- Статины рекомендуется назначать с целью коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП/НАСГ, однако, данные клинических исследований о влиянии статинов на НАЖБП *per se* в настоящее время еще не получены. Наиболее хорошо изучена эффективность и безопасность **симвастатина** и **аторвастатина** в дозе 20-40 мг на ночь, а также **правастатина**, **ловастатина**, **розувастатина**. Пациентам с компенсированной функцией печени терапия статинами не противопоказана. Согласно последним данным, статины редко вызывают поражение печени, в связи с чем контроль активности трансаминаз с целью мониторинга гепатотоксичности не показан. На стадии декомпенсированного цирроза печени статины не назначаются.

3. Витамин Е.

Недавно были опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного плацебо контролируемого двойного слепого исследования PIVENS, в котором изучалась эффективность применения пиоглитазона (препарат из группы тиазолидиндионов – см. ниже) и витамина Е в сравнении с плацебо у пациентов с

гистологически подтвержденным НАСГ без сопутствующего диабета. Лечение витамином Е оказалось существенно более эффективным, чем прием плацебо: значительное улучшение течения неалкогольного стеатогепатита отмечено у 43% пациентов против 19% ($p=0.001$). В группе пиоглитазона улучшение было статистически недостоверным (34% против 19% при $p=0.04$). При приеме как пиоглитазона, так и витамина Е было отмечено достоверное снижение уровня сывороточных трансаминаз АСТ и АЛТ ($p<0.001$), уменьшение выраженности стеатоза печени ($p=0.005$ для витамина Е и $p<0.001$ для пиоглитазона) и воспаления ($p=0.02$ и $p=0.012$ соответственно), однако прием данных препаратов не влиял на степень фиброза ($p=0.24$ и $p=0.12$ соответственно). Пациенты, принимавшие пиоглитазон, больше прибавляли в весе, чем таковые в группе витамина Е и плацебо. Прочие побочные эффекты в группах, принимавших витамин Е, пиоглитазон и плацебо, были сходными. Следует отметить, что уровни АЛТ и АСТ начинали снижаться в течение первых 24 недель от начала лечения, во время приема препаратов удерживались на одном уровне, а через 6 месяцев после прекращения терапии возвращались к исходным значениям. В других работах отмечен эффект от приема витамина Е в дозе 400 МЕ в сутки или комбинации **витамин Е 400 МЕ + витамин С 500 мг** в сутки.

Витамин Е в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ без сопутствующего сахарного диабета и, таким образом, может быть включен в комплексную терапию только данной группы пациентов. С другой стороны, получены достоверные данные о проканцерогенного потенциале витамина Е в высоких дозах (800 мг/сут и более), в частности, в отношении рака предстательной железы. Оптимальной дозой считаются 400 мг в сутки однократно.

4. Препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину (инсулиносенситайзеры)

Метформин относится к группе гипогликемизирующих средств - бигуанидов. Он не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако, обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови. Метформин улучшает тканевую чувствительность к инсулину и, таким образом, увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц. В исследовании Kurukulasuriva R. и соавт. 7 тучных пациентов с СД 2 типа (средний ИМТ 29 кг/м²) получали метформин в

максимальной переносимой дозе в течение 6 месяцев. Количество висцерального и подкожного жира оценивалось с помощью КТ-сканирования и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В среднем ИМТ уменьшился на 3.3 кг/м² ($p < 0.008$), а также отмечалось большее снижение количества висцерального жира по сравнению с подкожным (средние уровни снижения 15.7% [$p = 0.01$] и 7% [$p = \text{NS}$] соответственно). Таким образом, метформин приводит к перераспределению висцерального жира, что соответствует его благоприятному воздействию на чувствительность к инсулину и клинические исходы. Спектр положительных эффектов метформина включает также снижение массы тела (за счет центрального аноректического действия), стимуляцию β -окисления жирных кислот. На фоне приема метформина снижается концентрация триглицеридов, общего холестерина и ХС-ЛПНП в сыворотке крови. Профиль безопасности метформина хороший: риск развития лактацидоза не превышает 2,4 случаев в год на 1.000.000 больных. Показано, что прием метформина не приводит к развитию гипогликемических состояний. В мире описано всего 3 случая документированного гепатотоксического действия метформина.

Отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время метформин исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП.

Тиазолидиндионы (глитазоны) - лиганды к PPARs, обладающие способностью удерживать жир там, где ему положено находиться, т.е. в пределах жировой ткани. Эти препараты могут усиливать липогенез жировой тканью, что приводит к уменьшению свободных жирных кислот в сыворотке. Следует помнить, что глитазоны обладают способностью увеличивать количество подкожного жира и соответственно массу тела, также увеличивая секрецию и, соответственно, сывороточную концентрацию адипонектина. Все перечисленные свойства вносят свой вклад в повышение чувствительности к инсулину в печени, уменьшению печеночного жира и подавлению продукции глюкозы печенью с последующим снижением ее концентрации в сыворотке. Также глитазоны уменьшают концентрацию циркулирующих в крови маркеров кардиоваскулярного риска и воспаления в сосудистой стенке (ингибитора активатора плазминогена 1 типа, С-реактивного протеина, матриксной металлопротеиназы 9), а также снижают экскрецию эндотелина с мочой.

Таким образом, пиоглитазон в дозе 30 мг/сут по-прежнему обсуждается в качестве возможного препарата для лечения морфологически доказанного НАСГ, однако, долгосрочные данные об их эффективности пиоглиитазона не демонстрируют преимуществ терапии данным препаратом по сравнению с изменением диеты и регулярными физическими упражнениями. Прием росиглиитазона (дериват тиозолидиндиона), как показал мета-анализ, проведенный в 2010 г, повышает риск инфаркта миокарда у пациентов с метаболическим синдромом - данный препарат исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП.

Другие лекарственные препараты

Урсодезоксихолевая кислота В последние годы также была показана эффективность желчных кислот в лечении НАЖБП, в частности, неалкогольного стеатогепатита. Обоснованием их применения служат те физиологические функции, которую они выполняют в организме человека: обеспечивают ток желчи, способствуют абсорбции, транспорту и выведению жирорастворимых витаминов, стероидов, токсических метаболитов и ксенобиотиков; активируют ядерные рецепторы, т.е. действуют как сигнальные молекулы; регулируют метаболизм глюкозы и липидов; индуцируют метаболизм лекарств в печени и кишечнике, активируют G-протеин парные рецепторы (TGR5) и стимулируют энергетический метаболизм бурых адипоцитов. Недавно был обнаружен рецептор клеточной поверхности для желчных кислот - TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, которые секретируются Л-клетками кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют выработку инсулина вета-клетками поджелудочной железы еще до повышения уровня глюкозы крови). Желчные кислоты, как недавно было показано, выступают в качестве сигнальных молекул с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии. Эта их функция может случить многообещающей моделью для разработки лекарств, направленных на определенную мишень для лечения метаболических заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия и атеросклероз.

В 2009 г. на монотематической конференции в Болонье, посвященной проблемам неалкогольной жировой болезни печени и связанным с ней метаболическим

нарушениям, Ratzliff V и соавт. были представлены результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольного стеатогепатита. В исследование было включено 126 пациентов с гистологически доказанным неалкогольным стеатогепатитом. Одна группа пациентов получала урсодезоксихолевую кислоту в дозе 30 мг/кг массы тела в день, вторая группа – плацебо. Курс лечения составил 12 месяцев. В результате исследования оказалось, что у пациентов в группе лечения достоверно снизились значения АЛТ, АСТ и ГГТП в сравнении с плацебо ($p < 0,005$). При этом в 2008 г. было опубликовано очень похожее исследование Landor и соавт. с включением 166 пациентов с гистологически доказанным неалкогольным стеатогепатитом, которые также были разделены на две группы. Первая группа получала урсодезоксихолевую кислоту в дозе 15 мг/кг массы тела в день, вторая группа – плацебо, курс лечения продолжался 24 недели. В результате исследования достоверной разницы в динамике лабораторных показателей не отмечено.

Таким образом, доказано, что урсодезоксихолевая кислота в дозе 30 мг/кг массы тела приводит к достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз, однако, убедительных данных о положительном влиянии УДХК на некровоспалительные изменения и фиброз печени, а также на долгосрочный прогноз пациентов с НАЖБП не получено.

В случае дислипидемии **УХДК можно комбинировать со статинами**. Показано, что такая комбинация хорошо переносится и позволяет достичь более выраженного снижения уровня ХС-ЛПНП при меньшей дозе симвастатина или аторвастатина. При первоначально повышенном уровне сывороточных трансаминаз присоединение к терапии статинами УХДК в дозе 15 мг/кг/день нередко позволяет достичь нормализации уровня АСТ, АЛТ. Опубликованы данные о том, что при совместном назначении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гиполипидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне стеатогепатита. Комбинация УХДК со статинами также оказывает благоприятный эффект на течение желчнокаменной болезни при НАЖБП.

Эссенциальные фосфолипиды обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием и способны восстанавливать целостность клеточных мембран. По некоторым данным, их применение при НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижает уровень сывороточных трансаминаз. Необходимы дальнейшие исследования. В

зависимости от соотношения количеств линолевой и линоленовой кислот у препаратов эссенциальных фосфолипидов могут отмечаться дополнительные свойства (например, гиполипидемические). Убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии на течение НАСГ не получено.

Препараты растительного происхождения. Есть некоторые данные о возможной эффективности в лечении НАЖБ препаратов на основе расторопши. Основным действующим началом экстракта расторопши является силимарин, наиболее активным компонентом которого, в свою очередь служит силибинин. Механизм действия силимарина изучен недостаточно. Имеются определенные данные о противовоспалительных и антифибротических свойствах силибинина, что актуально в лечении неалкогольного стеатогепатита у пациентов с ожирением. В проведенном эксперименте использовалась культура звездчатых клеток (клеток Ито), изолированных из печени человека. В результате исследования с высокой достоверностью было показано, что силибинин способен дозозависимо подавлять профиброгенные свойства активированных клеток Ито, включая клеточную пролиферацию, синтез *de novo* компонентов экстрацеллюлярного матрикса и т.д. Кроме того, силибинин достоверно ингибировал синтез MCP-1, опосредованный интерлейкином 1, и интерлейкин 8, таким образом, отражая свою противовоспалительную активность. Опубликовано клиническое исследование, включившее 70 пациентов с НАЖБП, из них у 48 имелись признаки неалкогольного стеатогепатита, у остальных - стеатоз печени. Случайным образом пациенты были разделены на две группы: пациенты первой группы получали Легалон в дозе 140 мг 3 раза/сут в течение 2 месяцев, пациенты второй группы не получали каких-либо лекарственных препаратов, им назначались различные варианты диет и регулярные физические упражнения. По окончании курса лечения у пациентов первой группы было отмечено улучшение самочувствия, снижение уровня сывороточных трансаминаз. По данным публикации побочных эффектов на фоне приема Легалона ни у одного пациента отмечено не было. Убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии силибина на течение НАСГ не получено.

Метадоксин. Метадоксин представляет собой синтетический препарат, который в настоящее время лицензирован для применения у пациентов с алкогольной болезнью печени в Италии, Португалии, Корее и других странах; его эффективность подтверждена рядом опубликованных клинических исследований. По химической структуре метадоксин представляет собой ионную пару

пиридоксина и пирролидона карбоксиловой кислоты. В экспериментах доказано, что данное соединение повышает активность ферментов, участвующих в метаболизме этанола, восстанавливает соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот в плазме, уменьшает повреждающее действие свободных радикалов, способствует поддержанию нормального уровня АТФ и глутатиона в клетке, способствует восстановлению редокс-потенциала клеток. Кроме того, метадоксин способствует уменьшению накопления триглицеридов и жирных кислот в клетках печени, таким образом, оказывая влияние на процессы некроза и апоптоза гепатоцитов, а также снижает индукцию синтеза ТНФ-альфа. Принимая во внимание накопленные данные о патогенезе НАСГ, роли оксидативного стресса в развитии заболевания и свойствах метадоксина, предполагается, что данный препарат может быть эффективен в лечении НАЖБП, требуются дальнейшие клинические исследования. Убедительных данных о клинически значимом положительном влиянии метадоксила на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено.

S-аденозилметионин. S-аденозилметионин (Адомет), образуется из метионина в процессе АТФ-зависимой реакции, катализируемой метионин-аденозилтрансферазой. Метионин относится к числу незаменимых аминокислот, необходимых для поддержания роста и азотистого равновесия организма. Особая роль этой аминокислоты в обмене веществ связана с тем, что она содержит подвижную метильную группу ($-CH_3$), которая может передаваться на другие соединения. Фактическим донором метильных групп в реакциях трансметилирования служит не свободный метионин, а так называемый активный метионин – S-аденозилметионин, именно его метильная группа может быть перенесена на молекулу субстрата в реакции трансметилирования. Более сорока метаболических реакций требуют переноса метильной группы от S-аденозилметионина на нуклеиновые кислоты, белки и липиды. S-аденозилметионин участвует в синтезе глутатиона, регулирует рост, дифференциацию и смерть гепатоцитов. В одном из исследований, целью которого было изучение особенностей патогенеза НАСГ, в том числе изменений в метаболизме метионина, было включено 15 пациентов с доказанным НАСГ и 19 здоровых лиц (группа контроля). Было показано, что инсулинорезистентность и развитие НАСГ не оказывают значительного влияния на процессы белкового обмена (скорость синтеза фенилаланина и мочевины), в то время как темпы метилирования гомоцистеина и трансметилирования метионина были

значительно ниже у больных НАСГ по сравнению с группой контроля. Анализ полученных результатов, позволяет предположить, что в результате усиления окисления жирных кислот снижается активность метионин аденозилтрансферазы, что приводит к снижению трансметилирования метионина и нарушению синтеза SAMe.

В литературе есть данные о том, что введение экзогенного S-аденозилметионина может предупреждать повреждение печени, вызванное различными агентами, например, CCl₄, ацетаминофеном, цитокинами и т.д. В эксперименте при моделировании НАЖБП наблюдалась повышенная активность CYP2E1, который вовлечен в механизм развития неалкогольного стеатогепатита. Аналогичные находки были обнаружены и у пациентов с НАЖБП. Введение SAM снижало концентрацию как самого белка CYP2E1, так и его матричной РНК, что приводило к уменьшению оксидативного стресса. Механизм действия S-аденозилметионина (донор метильных групп, предшественник глутатиона) служит обоснованием для его применения при НАЖБП. Несмотря на большое количество исследований, посвященных применению S-аденозилметионина при НАЖБП на различных стадиях заболевания, убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии S-аденозилметионина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ в настоящее время не получено. В ближайшее время ожидаются данные клинического исследования M13-397.

S-аденозилметионина обычно применяется в дозе 400 мг 2 раза/сут, однако, данные об адекватной дозе и продолжительности терапии при НАСГ на сегодняшний день отсутствуют. Побочных эффектов на фоне приема данного препарата, как правило, не отмечается. Возможно развитие бессонницы, нарушений настроения и раздражительности при приеме больших доз (более 1500 мг/сут) S-аденозилметионина – рекомендуется проводить индивидуальный подбор максимальной дозы и принимать последнюю дозу препарата не позднее 18 ч.

Витамины группы В. Изучению эффектов витаминов группы В посвящены небольшие исследования, не обладающие высокой степенью доказательности. На фоне применения **бетаина (витамина В₁₀)** – предшественника S-аденозилметионина – показано снижение уровня трансаминаз, уменьшение выраженности инсулинорезистентности и жировой дистрофии печени. Предполагаемый механизм действия бетаина – улучшение секреции липидов гепатоцитами. Применение **ко-энзима А**, содержащего **пантотеновую кислоту (витамин В₅)**, сопровождалось уменьшением выраженности жировой дистрофии.

У пациентов, длительно получающих парентеральное питание, стеатоз печени развивается на фоне дефицита **холина (витамина В₄)**, регулирующего жировой обмен в гепатоцитах. В подобных случаях показано назначение холина. Лечебный потенциал холина при НАЖБП на фоне инсулинорезистентности изучается.

Альфа-липоевая кислота (тиоктовая кислота, витамин N) повышает чувствительность тканей к инсулину и оказывает умеренное гиполипидемическое действие. В ряде исследований Jacob S et al. показано положительное воздействие α -липоевой кислоты на синдром инсулинорезистентности, однако, убедительных данных о долгосрочном влиянии эссенциальных фосфолипидов на течение НАСГ не получено.

Глицирризиновая кислота.

Противовоспалительное действие глицирризиновой кислоты обусловлено ингибированием гистаминовых серотониновых, брадикининовых и других воспалительных реакций, а также уменьшением сосудистой проницаемости, антипролиферативным и антикининовым эффектами. Предположительный механизм противовоспалительного действия - ингибирование протеинкиназы C, блокирующей рецепторы лейкоцитов CD4, что приводит к уменьшению воспалительного процесса. Противовоспалительное действие также связывают с ее псевдокортикоидным эффектом: глицирризиновая кислота ингибирует 11 β -оксистероиддегидрогеназу (катализирующую переход кортизола в кортизон), что приводит к увеличению кортизола в крови и уменьшению иммуносупрессорного действия кортизона.

Антиоксидантную активность глицирризина связывают с блокированием усиленного перекисного окисления липидов через фосфорилирование 5-липоксигеназы. Кроме того глицирризиновая кислота способна связываться с прооксидантом простагландином E₂ и инактивировать ферменты, инициирующие перекисное окисление липидов.

Таким образом, гистологические и биохимические исследования показали, что ведение глицирризиновой кислоты восстанавливает функциональную активность клеток печени, нормализует ферментный спектр крови у больных острыми и хроническими гепатитами различной этиологии. Глицирризиновая кислота дополняет гепатопротекторное действие фосфолипидов, обладая высокой биологической активностью. Убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии глицирризиновой кислоты на

биохимическую и гистологическую картину при НАСГ в настоящее время не получено.

Заключение

НАЖБП представляет весьма гетерогенную группу нозологических форм, значительно различающихся по совокупности этиопатогенетических факторов, скорости прогрессирования и прогнозу. В то время как у большинства пациентов стеатоз так и остается стеатозом в течение всей жизни, у некоторых из них болезнь характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с развитием цирроза, а в ряде случаев – гепатоцеллюлярной карциномы. Гетерогенность НАЖБП обуславливает отсутствие единого общепринятого стандарта лечения таких больных. Безусловно, всем пациентам с избыточной массой тела необходимо рекомендовать ее снижение путем соблюдения низкокалорийной диеты и регулярных физических нагрузок, причем эффект последних представляется более значимым. Назначение средств, повышающих чувствительность тканей к инсулину, обосновано с патогенетической точки зрения, однако не всегда оказывает выраженное и стойкое действие. Другой важный механизм развития воспаления на фоне стеатоза, то есть перехода НАЖБП в стадию НАСГ – оксидативный стресс, ведущий к повреждению мембран и избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов. Следовательно, назначение препаратов с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием также выглядит логичным у пациентов с НАСГ. Для подтверждения теоретического обоснования применения указанных лекарственных средств и выбора их оптимальной комбинации требуются развернутые мультицентровые исследования с обязательной динамической оценкой гистологической картины печени на фоне терапии.

Список использованной литературы.

1. Барановский А.Ю. Райхельсон К.Л. Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом // Клинические перспективы гастроэнтерологии. – 2010. - №1. – С. 3-10.
2. Буеверов А. О. Богомоллов П.О., Маевская М. В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. – 2007. – № 8. – С. 88–92.

3. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии. – 2009. - №1. – С.3-9.
4. Вьючнова Е. С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // Клинические перспективы гастроэнтерологии. – 2010. - №3. – С. 3-11.
5. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1 и часть 2) // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.- 2012-3.- С.38-48
6. Грацианская А.Н. Гепатопротекторы в клинической практике: Прогепар. // Фарматека. – 2010. - №2. – С. 1- 4.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С., Назаренко О.А., Рудаков К.В. Механизмы действия и клиническая эффективность комбинированного гепатопротективного препарата Прогепар. // Трудный пациент. – 2009-7(12).- С. 1-4.
8. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) // - М., ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. – 20 С.
9. Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении// Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.- 2010-1.- С.4-13
10. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей; Руководство для врачей - 2-е изд.- М.: М-Вести, 2005 - С.205.
11. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т.24.- №5. – с. 36-41.
12. Корнеева О.Н. Драпкина О.М. Буеверов А.О. Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. // Клин. персп. гастроэнтерол. и гепатол. - 2005. - № 4. - С. 21-24.
13. Маевская М. В., Буеверов А. О. Лечение алкогольной болезни печени, под редакцией акад. В. Т. Ивашкина (методические рекомендации для врачей) // ООО «Издательство «Планида», 2011. – 24С.

14. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2011-1(21) – С. 4-10.
15. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.- 2007. - (17)4. - С.30-35.
16. Федосьина Е. А., Маевская М. В. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите // Российский журнал гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.- 2010. - (20)3. - С.29-36.
17. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. //Am J Gastroenterol. -2001- 96 (9): 2711-2717
18. Abenavoli L, Peta V. Role Of Adipokines And Cytokines In Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // Rev Recent Clin Trials. 2014 Dec 15. [Epub ahead of print]
19. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // J of Hepat. - 2012 – 57: 1097–1109
20. Arias-Loste MT, Ranchal I, Romero-Gómez M, Crespo J. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance //Int J Mol Sci. – 2014 -15(12):23163-23178.
21. Arun J. Sanyal ET Al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2010.-362(18):1675-85
22. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. // Alimentary Pharmacol Therapeutics. – 2008.-28:13-24.
23. Browning J. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. – 2004 - 40: 1387–1395
24. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis // Semin Liver Dis. – 2004. – 24, 3–20
25. Cederbaum A., Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury// World J Gastroenterol 2010 March 21; 16(11): 1366-1376
26. Chiang J.Y.L. Bile acid metabolism // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference “Nuclear Receptors and Liver Disease” Vienna, Austria, February 27 – March 1, 2009. – Program and Abstracts. –P.24.

27. Clark J.M. et al. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. // Am J Gastroenterol. – 2003 - 98: 960–967
28. Drapkina O.M. Ivashkin V.T. Liver disease structure explored in Russian Federation national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. 46-th annual meeting of the European Association for the study of the liver. Berlin. Germany. March 30- April 3, 2011. Poster Presentations. Session Title: Category 10b: Fatty Liver Disease: Clinical Presentation Date: 01 APR, 2011
29. Feher J. Vali A. Blazovics A. Lengyel G. The Beneficial Effect of Metadoxine (Pyridoxine-pyrrolidone-carboxylate) in the Treatment of Fatty Liver Diseases // The Journal of International Medical Research. – 2003 -31: 537 – 551
30. Girela E. Villanueva E. Hernandez-Cueto C. Luna JD. Comparison of the CAGE questionnaire versus some biochemical markers in the diagnosis of alcoholism // Alcohol Alcohol. – 1994. - 29: 337-343.
31. Haddad Y., Vallerand D., Brault A., Haddad P.S. Antioxidant and Hepatoprotective Effects of Silibinin in a Rat Model of Nonalcoholic Steatohepatitis // Evid. Based Complement. Alternat. Med.- 2009 - № 1. [Epub ahead of print].- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
32. Ikura Yoshihiro. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades // World J Hepatol. - 2014; 6(12): 894–900
33. Ka S.O., Kim K.A., Kwon K.D. et al. Silibinin attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes through a potential upregulation of the insig pathway // Int. J. Mol. Med.- 2009.- 23(5). - P.633-637.
34. Kalhan SC , Edmison J , Marczewski S , Dasarathy S , Gruca LL , Bennett C , Duenas C , Lopez R . Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine // Clin Sci (Lond). – 2011. -121(4). –P. 179-189.
35. Karpen S.J. Clinical perspective: state of art overview // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference “Nuclear Receptors and Liver Disease” Vienna, Austria, February 27 – March 1, 2009. – Program and Abstracts. – P.16.
36. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Can J Gastroenterol. 2003 Dec;17(12):713-718.

37. Kleiner D.E. Brunt E.M. Van Natta M. et al. Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2005. - 41:1313-1321.
38. Kurukulasuriya R. Banerji MA. Chaiken R. Lebovitz H. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48(suppl):A315
39. Marchesini G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome // *Diabetes*. – 2001. - 50: 1844–1850
40. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):325-35
41. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):325-35
42. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non Alcoholic Fatty Liver. *Epidemiology and Natural history*. *Rev Recent Clin Trials*. 2014 Dec 15
43. Mc Cullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. In *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*, 23–37 (Eds Farrell GC et al.) (2005) Malden, MA: Blackwell Publishing
44. Medscape *Gastroenterology*.
<http://www.medscape.org/viewarticle/746430?src=cmemp>
45. Moschetta A. Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut – liver axis // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference “Nuclear Receptors and Liver Disease” Vienna, Austria, February 27 – March 1, 2009. – Program and Abstracts. – P.27.
46. Nestler J.E. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome // *N. Engl. J. Med*. - 2008. – 3. – 358.- P.47.
47. O'Shea, Darasathy, Mccullough. Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines. *Hepatology*. - 2010.-51 (1): 307-328.
48. Ratziu V. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH // EASL Special Conference “NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease” Bologna, Italy, September 24-26, 2009. - Programme and Abstracts. – P.29.
49. Ratziu V. Bellentani S. Cortez-Pinto H. Day C. Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. // *J Hepatol*. 2010;53(2):372-384.

50. S.A. Harrison "Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis". *Alternative Medicine Review*. http://findarticles.com/p/articles/mi_m0FDN/is_1_9/ai_114563520/
51. Sears DD, Anans BS et al. Fatty liver: Medscape reference (updated Dec 14, 2014)
52. Soderstrom CA. Smith GS. Kufera JA. Dischinger PC. Hebel JR. Mc Duff DR. et al. The accuracy of the CAGE, the Brief Michigan Alcoholism Screening Test, and the Alcohol Use Disorders Identification Test in screening trauma center patients for alcoholism. // *J Trauma*. – 1997. -43: 962-969.
53. Spalding K.L., Arner E., Westermark P.O. et al. Dynamics of fat cell turnover in humans // *Nature*.- 2008.- 5;453(7196).- P.783-7.
54. Tarantino G. Saldalamacchia G. Conca P. Arena A. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Further Expression of the Metabolic Syndrome. // *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(3):293-303.
55. Thoma C. Day C.P. Trenell M.I. Lifestyle Interventions for the Treatment of Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review. // *Journal of Hepatology*.-2011- doi: 10.1016/j.jhep.2011.06.010
56. Tilg H., Mae Diehl A. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis // *N.Eng.J.Med*. - 2000 - # 20, Vol. 343.- P.1467-76.
57. Trappoliere M., Caligiuri A., Schmid M. et al. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells // *J. Hepatol*.- 2009. - 50(6). - P.1102-11.
58. Vidal-Puig A. NAFLD, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference “Nuclear Receptors and Liver Disease” Vienna, Austria, February 27 – March 1, 2009. – Program and Abstracts. – P. 17.
59. Wagner L. Rinella M. Insulin-sensitizing Agents in the Treatment of NASH: Metformin. *The Adv Gastroenterol*. 2011;4(4): 249-263.
60. Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases // *Rev Recent Clin Trials*. 2014 Dec 15. [Epub ahead of print]
61. World Gastroenterology Organization Global Guideline Obesity <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>
62. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones // *N. Engl. J. Med*.- 2004. - 351.- P.1106-1109.

63. Z. M. Younossi. Review Article: Current Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis // Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(1):2-12.