

Неалкогольная жировая болезнь печени: что мы знаем и что предстоит узнать

Н.И. ВОЛКОВА, М.И. ПОРКШЕЯН

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

В статье приведен обзор актуальных данных, касающихся распространенности, естественного течения, патогенеза, диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени, а также дана критическая оценка устоявшихся представлений о данном заболевании.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; псевдоалкогольный гепатит; жировой гепатит; жировой гепатоз; диабетический гепатит.

Nonalcoholic fatty liver disease: What do we know and what will we have to learn?

N.I. VOLKOVA, M.I. PORKSHEYAN

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

The article reviews relevant data on the prevalence, natural history, pathogenesis, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and critically assesses the fixed notion of this disease.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, pseudoalcoholic hepatitis, fatty hepatitis, steatorrhoeic hepatosis, diabetic hepatitis.

АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаргатаминотрансфераза
АТ — антитела
ВГН — верхняя граница нормы
ГТПП — γ -глутамилтранспептидаза
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ИЛ — интерлейкин
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
РОПИП — Российское общество по изучению печени
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
СК-18 — цитокератин-18
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды
УДХК — урсодезоксихолевая кислота
УЗИ — ультразвуковое исследование
УЗЭ — ультразвуковая эластография
ФР — фактор риска
 α -ФНО — α -фактор некроза опухоли

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) долгое время оставалась заболеванием, о котором знали врачи различных специальностей (эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи и др.) и которое лишь констатировалось, при этом ему не придавалось большого значения. Это связано, вероятно, с тем, что у пациента с НАЖБП, как правило, имелись более тяжелые заболевания — сахарный диабет 2-го типа (СД-2), метаболический синдром и т.д. После того как, с одной стороны, было установлено, что в основе этих обменных заболеваний лежит резистентность к инсулину, а с другой, компенсация этих состояний не устраняет НАЖБП, а более того, наличие НАЖБП ухудшает течение основного заболевания, интерес к ее изучению существенно вырос. Уже накопилось большое количество разнородных данных, касающихся как теоретических основ патогенеза НАЖБП, так и важных клинических аспектов естественного течения заболевания, диагностики и лечения.

Поэтому цель, которую ставят перед собой авторы, — разобраться, какие знания на настоящий момент о НАЖБП являются ошибочными, а какие актуальными.

Основные представления. НАЖБП — наличие стеатоза печени с воспалением и фиброзом или без него при условии, что исключены другие причины вторичного отложения жира в печени.

У НАЖБП имеется целый ряд синонимов: псевдоалкогольный гепатит, жировой гепатит, стеатонекроз, жировой гепатоз, диабетический гепатит. В зависимости от наличия или отсутствия воспаления разделяют неалкогольный стеатогепатит и неалкогольный стеатогепатоз соответственно.

НАЖБП — самое частое заболевание печени с распространенностью в мире 6–35% [1–3]. Наиболее часто НАЖБП встречается в возрасте 40–50 лет, с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Основными факторами риска (ФР) развития заболевания служат ожирение, СД-2, дислипидемия, синдром инсулинорезистентности (ИР) [4–15]. Кроме того, в настоящее время выделяют дополнительные ФР: синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, синдром ночного апноэ во сне, гипопитуитаризм, панкреатодуоденальная резекция в анамнезе, холецистэктомия [16].

Естественное течение НАЖБП выглядит следующим образом: стеатоз — гепатит — фиброз — цирроз — гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Как считается, НАЖБП — основная причина развития криптогенного цирроза, а риск развития ГЦК в течение 3 лет составляет 2,4–12,8% [17]. ФР прогрессирования заболевания являются гистологические признаки воспаления, пожилой возраст, наличие СД-2, повышение активности аспаргатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 2

Сведения об авторе:

Волкова Наталья Ивановна — д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. каф. внутренних болезней №3, зав. отд.-нием терапии (эндокринологический профиль) (кокс)

Контактная информация:

Поркшеян Мария Игоревна — к.м.н., доц. каф. внутренних болезней №3; тел.: +7(988)533-3747; e-mail: maria.i.antoncnko@gmail.com

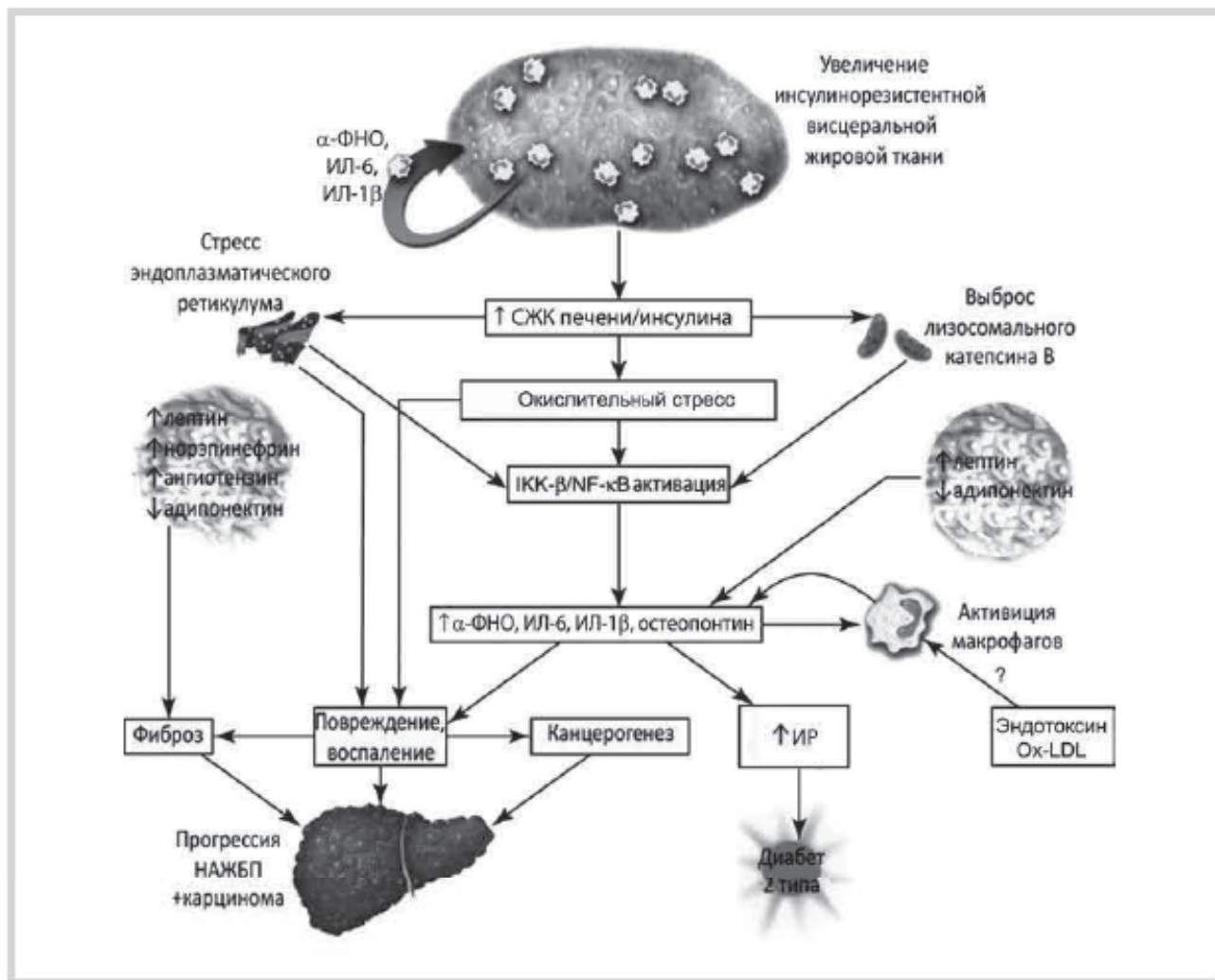


Рис. 1. Патогенез НАЖБП. Адаптировано из Gastroenterology. Ahima, REXford January 1, 2007.

раза выше верхней границы нормы (ВГН), индекс массы тела (ИМТ) более 28 кг/м², высокое содержание висцерального жира [18–25]. По данным некоторых исследований, прием кофе ассоциирован с низким риском прогрессирования [26] заболевания.

По сравнению с общей популяцией у пациентов с НАЖБП повышена смертность [27]. Самой частой причиной смерти этих пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), а при наличии стеатогепатита — смертность еще больше возрастает за счет осложнений, специфических для заболеваний печени [28–31]. Некоторые исследователи настаивают на выделении НАЖБП как отдельного компонента метаболического синдрома и отдельном ФР развития ССЗ [32].

Таким образом, НАЖБП рассматривается как заболевание с высокой распространенностью, неблагоприятным естественным течением и существенно повышающее риск развития ССЗ и общую смертность.

Патогенез. Классически считается, что есть два основных звена патогенеза: ИР и окислительный стресс. Увеличение массы инсулинорезистентной висцеральной жировой ткани приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот и инсулина в крови, что стимулирует окислительный стресс, который приводит к повреждению и воспалению. Помимо этого окислительный стресс активирует ИКК-киназу-β, НК-κВ (ядерный фактор κВ), стимулирует высвобождение многих провоспалительных цитокинов (α-фактор некроза опухоли — α-ФНО, интерлейкины — ИЛ-6, ИЛ-1β, остеопонтин), которые приводят к усугублению ИР, а также к воспалительной реакции с постепенным развитием фиброза (рис. 1).

Появляется все больше данных, которые не только расширяют устоявшиеся представления о патогенезе НАЖБП, но и заставляют их в корне пересмотреть. Так, установлено, что ИР является не причиной развития НАЖБП, а ее следствием. При этом ключевым в липогенезе печени является не влияние избытка инсулина, а избыточное поступление глюкозы и фруктозы. Следует отметить, что на настоящий момент накоплено достаточно информации об изменениях концентрации различных биологически активных веществ, которые потенциально могут участвовать в развитии и прогрессировании НАЖБП: лептина, ангиотензина, норадреналина, адипонектина (рис. 2), однако это лишь констатация факта, а не объяснение механизмов формирования НАЖБП.

Таким образом, несмотря на то что в настоящее время проводится большое количество исследований по НАЖБП, патогенез этого заболевания по-прежнему остается малоизученным. Доказательством этого, на наш взгляд, является отсутствие эффективной патогенетической терапии данного заболевания.

Постановка диагноза. Клинические проявления НАЖБП в большинстве случаев отсутствуют либо могут отмечаться такие неспецифические симптомы, как слабость, утомляемость, тяжесть и дискомфорт в области печени. В случае развития цирроза присоединяются специфические признаки последнего (пальмарная эритема, асцит, сосудистые звездочки и др.).

Что касается изменения лабораторных показателей, то только в 20% случаев при НАЖБП отмечается повышение концентрации АсАТ и АлАТ и щелочной фосфатазы [33]. Таким образом, нормальные концентрации этих показателей не исключают НАЖБП; более того, нормальный уровень АлАТ не исключает

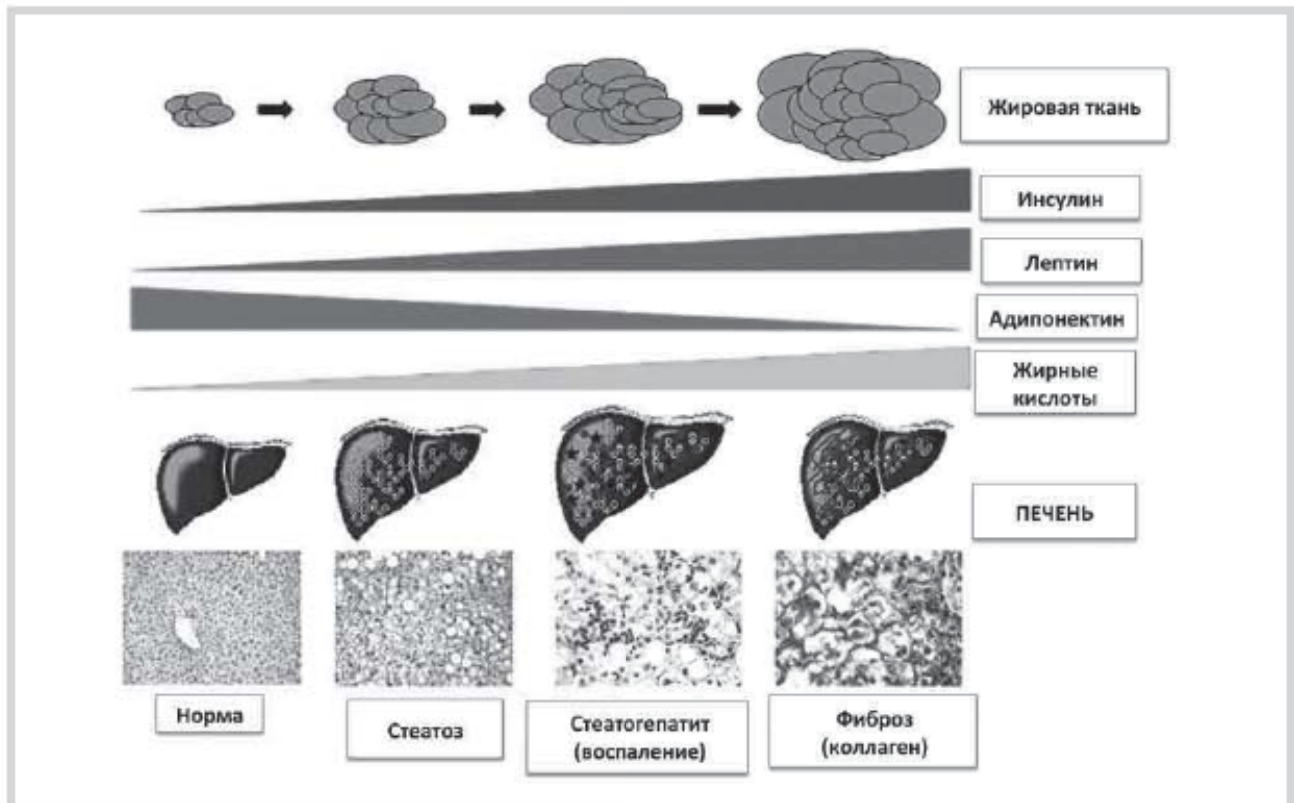


Рис. 2. Изменения при НАЖБП. Адаптировано из *Gastroenterology*. Ahima, Rexford January 1, 2007.

клинически значимых гистологических изменений в печени. Кроме того, уровень повышения активности аминотрансфераз не отражает степень воспаления или фиброза [33–35]. Таким образом, повышение концентрации АсАТ и АлАТ имеет низкую чувствительность и специфичность как в диагностике НАЖБП, так и в определении ее стадии. Стоит отметить, что у большинства пациентов с НАЖБП может быть изолировано повышен уровень γ -глутамилтранспептидазы (ГТТ), но, как правило, не более чем в 2 раза выше ВГН [36]. Однако диагностические характеристики ГТТ в отношении НАЖБП такие же низкие, как АсАТ и АлАТ.

Такие показатели, как уровень альбумина, билирубина и протромбиновое время, отражают синтетическую функцию печени. Поэтому отклонение этих параметров от нормы, а также наличие тромбоцитопении или нейтропении свидетельствует в пользу того, что у пациента имеется цирроз, поэтому они не могут рассматриваться как ранние диагностические маркеры НАЖБП. Кроме того, характерным для цирроза признаком является повышение уровня ферритина (более чем в 1,5 раза ассоциировано с выраженным циррозом) и общей железосвязывающей способности сыворотки [37].

Следует отметить, что в ряде случаев могут быть положительными антинуклеарные антитела (АТ) и АТ к гладким мышечным клеткам. Однако их клиническое и диагностическое значение в отношении НАЖБП неизвестно [16].

В настоящее время идет активный поиск биомаркеров НАЖБП. Одним из наиболее изучаемых и перспективных является цитокератин-18 (СК-18). Несмотря на то что с каждым днем доказательная база по его использованию в качестве неинвазивной диагностики НАЖБП расширяется, существует большая проблема стандартизации данного теста. Как показало исследование С. Pimentel и соавт. [38], результаты оценки СК-18 с использованием 2 различных тест-наборов, не коррелируют друг с другом. Таким образом, в настоящее время использование СК-18 для диагностики НАЖБП в широкой клинической практике не может быть рекомендовано.

Итак, можно резюмировать, что на основании данных клинической картины и изменения лабораторных показателей невозможно выявить НАЖБП, и в настоящее время НАЖБП — это диагноз исключения.

Для постановки диагноза НАЖБП требуется 3 обязательных условия: 1) наличие стеатогепатоза по данным визуализирующих методов исследования или биопсии; 2) исключение значительного потребления алкоголя; 3) исключение других причин стеатогепатоза.

Наличие стеатогепатоза по данным визуализирующих методов исследований или биопсии. Для визуализации стеатогепатоза могут использоваться ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) печени.

УЗИ имеет достаточно высокие диагностические характеристики в отношении выявления НАЖБП. Так, чувствительность составляет 85%, а специфичность 94% [39]. Возможности КТ и МРТ также позволяют хорошо идентифицировать жировую инфильтрацию печени [40]. Однако для этих методов визуализации данные о чувствительности и специфичности отсутствуют. При этом ни один из указанных методов визуализации не позволяет провести дифференциальную диагностику между гепатозом и гепатитом, а также определить стадию фиброза, за исключением терминальной стадии цирроза. Поэтому предлагается после обнаружения стеатогепатоза оценить риск наличия фиброза и цирроза. Низкий риск выраженного фиброза и цирроза устанавливается в случае, если пациент моложе 45 лет, у него нет СД, уровень ферритина в пределах нормы либо повышен менее чем в 1,5 раза от ВГН. Если же у пациента высокий риск выраженного фиброза, необходимо выполнение биопсии печени для более четкого определения стадии процесса [18–25].

«Золотым стандартом» диагностики и по сути единственным методом, позволяющим дифференцировать стеатогепатоз от стеатогепатита, является биопсия печени. Однако данный метод имеет ряд ограничений: инвазивность, риск возникновения осложнений, а также необходимость в специалисте, кото-

рый имеет достаточный опыт в диагностике заболеваний печени [41].

Исключение значительного потребления алкоголя. Вторым обязательным условием для постановки диагноза НАЖБП является исключение значительного употребления алкоголя. Под значительным употреблением алкоголя понимают следующее: для мужчин — употребление более 210 г алкоголя (15 алкогольных порций) в неделю в течение более 2 лет, для женщин более 140 г алкоголя (10 алкогольных порций) в неделю в течение более 2 лет [16]. Алкогольная порция рассчитывается по следующей формуле: количество алкоголя (мл) × градус алкоголя/1000.

Кроме того, для отличия НАЖБП от алкогольного стеатогепатита может использоваться математическая модель оценки вероятности причины стеатогепатита, в которой учитывается отношение АсАТ к АлАТ, ИМТ и средний объем эритроцита (MCV) [42].

Формула расчета: $-58,5 + 0,637 (MCV) + 3,91 (AcAT/AlAT) - 0,406 (ИМТ) + 6,35$ (последний коэффициент прибавляется для мужчин).

При значении более 0 имеется алкогольное поражение печени, при значении менее 0 — неалкогольное поражение печени.

Исключение других причин стеатогепатоза. Третьим обязательным компонентом для постановки диагноза НАЖБП является исключение других состояний или заболеваний печени.

У всех пациентов необходимо исключить вирусный гепатит С (АТ к вирусу гепатита С), при наличии повышенных концентраций аминотрансфераз — вирусные гепатиты А и В (IgG ВГА, HBS Ag), аутоиммунный гепатит (уровень γ -глобулина сыворотки, антиядерные АТ, АТ к гладким мышечным клеткам, микросомальные АТ к печени и почкам), гемохроматоз (железо сыворотки, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки). Кроме того, необходимо уточнить анамнез в отношении таких заболеваний, как болезнь Вильсона—Коновалова, заболевания щитовидной железы, целиакия, недостаточность α_1 -антитрипсина, синдрома Бадда—Киари. Уточнить, были ли в анамнезе голодание, прием таких лекарственных средств, как амиодарон, метотрексат, тамоксифен, глюкокортикостероиды, вальпроевая кислота и антиретровирусные препараты [16].

Однако необходимо помнить, что НАЖБП может сосуществовать с другими заболеваниями печени.

Таким образом, установление диагноза НАЖБП возможно только при соблюдении трех описанных условий, а дифференциальная диагностика стеатогепатита и стеатогепатоза, а также уточнение стадии фиброза проводятся с помощью биопсии печени. Делаются попытки разработки методов уточнения диагноза без использования инвазивных процедур. К последним можно отнести ультразвуковую эластографию (УЗЭ) и так называемые неинвазивные тестовые методы: FibroTest/FibroSure, Hepascore, FibroSpect и др.

Как показывает клиническая практика, зачастую эти методы используются не по показаниям. УЗЭ — метод, имеющий большие преимущества: быстрота, дешевизна, безболезненность, хорошая воспроизводимость результатов [43]. Согласно заявленным характеристикам метод УЗЭ позволяет измерить ригидность ткани печени, а не ее жировую инфильтрацию [43]. Таким образом, целью использования данного метода является уточнение наличия фиброза при установленном диагнозе НАЖБП. Стоит отметить, что в последнее время активно изучаются возможности эластографии не только для определения стадии фиброза, но и для потенциальной верификации типов НАЖБП. Однако, как заявляют сами авторы исследований, требуется проведение дальнейших научно-исследовательских работ для подтверждения связи результатов эластографии с гистологической картиной при НАЖБП и диагностическими характеристиками метода. Следовательно, в настоящее время данный метод должен использоваться не для установления диагноза НАЖБП, а для определения стадии фиброза при НАЖБП [44]. При этом следует помнить, что единственным одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США аппаратом для выполнения исследования является Fibroscan [45].

В последнее время в клинической практике большое распространение в диагностике НАЖБП получают неинвазивные тестовые методы: FibroTest/FibroSure, Hepascore, FibroSpect и др.

Как и в случае с УЗЭ, зачастую они используются не по показаниям, что требует, на наш взгляд, разбора их ограничений. Во-первых, цель создания этих тестов состояла в определении стадии фиброза, (F0 — нет фиброза; F1 — портальный фиброз без перегородок; F2 — несколько перегородок; F3 — множественный перегородки без цирроза; F4 — цирроз). Считается, что выраженный фиброз соответствует F2. Существующие тесты способны отличить F0—F1 от F2—F4. Во-вторых, популяции пациентов, на которых разработаны данные тесты, — это больные вирусными гепатитами или алкогольным поражением печени, но не НАЖБП. В-третьих, серологические показатели, используемые в данных тестах, отражают активность воспаления. Но активность воспаления, как мы знаем, напрямую не связана с фибротическими процессами. Кроме того, ни один из маркеров не является специфичным для печени. Таким образом, используемые показатели являются по сути суррогатными, а не маркерами. И, наконец, последнее, но не менее важное, в 50% случаев результаты данных тестов не могут быть интерпретированы, и только 35% будут иметь заключение «есть фиброз или нет фиброза» [46].

Из всех предлагаемых тестов для оценки фиброза у больных с НАЖБП может использоваться только NAFLD fibrosis score, поскольку из всех тестов (FibroTest, FibroSure и ActiTest, Hepascore, FibroSpect, the European Liver Fibrosis Study Group panel) только он разработан на популяции пациентов с НАЖБП [43]. В NAFLD fibrosis score используются следующие показатели: возраст, ИМТ, уровень глюкозы в крови, уровень АсАТ и АлАТ, количество тромбоцитов, уровень альбумина. Значение менее «минус 1,455» исключает фиброз (чувствительность 90%, специфичность 60%); значение более 0,676 подтверждает фиброз (чувствительность 67%, специфичность 90%) [16]. Формула расчета доступна онлайн <http://www.naflscore.com>.

Таким образом, УЗЭ и NAFLD fibrosis score могут использоваться для уточнения наличия и стадии фиброза, а не установление диагноза НАЖБП.

Ведение пациентов с НАЖБП. Ведение пациентов с НАЖБП в первую очередь включает немедикаментозные методы воздействия, а изолированная медикаментозная терапия НАЖБП не рассматривается как самостоятельный вид лечения [16].

Единственным доказанным эффективным способом лечения НАЖБП является снижение массы тела. При этом имеет значение скорость снижения, которая должна составлять 0,5—1 кг/нед, так как более быстрое снижение может быть ассоциировано с ухудшением течения НАЖБП [47].

Кроме того, необходимо проведение вакцинации от вирусного гепатита А и В (если отсутствует иммунитет), согласно The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), США. У каждого пациента с НАЖБП необходимо определение риска развития ССЗ и соответственно устранение ФР их развития. При этом стоит отметить, что назначение статинов безопасно у пациентов с НАЖБП [48]. И, наконец, должны быть даны рекомендации по отказу от приема алкоголя. Известно, что прием больших доз алкоголя способствует прогрессированию заболевания. Данных о влиянии умеренных доз алкоголя на течение НАЖБП нет [16].

Согласно клиническим рекомендациям «The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases» the American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association от 2012 г. для медикаментозного лечения больных НАЖБП могут использоваться препараты всего 2 групп, витамин Е и тиазолидиноны, однако с целым рядом существенных ограничений.

Витамин Е, точкой приложения которого является снижение окислительного стресса, может быть рекомендован пациентам с НАЖБП (диагноз подтвержден по данным биопсии), но без СД-2, в дозе 800 МЕ/сут — уровень рекомендации IV. Однако, есть данные, что прием витамина Е в дозе более 400 МЕ/сут ассоциирован с общим повышением смертности [16], поэтому до сих пор ведутся споры о целесообразности увеличения дозы витамина Е более 400 МЕ/сут. Необходимо обратить внимание на то, что не рекомендуется использование витамина Е при стеатогепатите в сочетании с СД, НАЖБП без подтверждения результатов биопсии, НАЖБП в стадии цирроза или криптогенном циррозе, по-

скольким данным по применению витамина Е у этих категорий пациентов отсутствуют (уровень рекомендации 1С).

Тиазолидиндионы, точкой приложения которых являются PPAR-рецепторы, могут использоваться для лечения стеатогепатита у пациентов с НАЖБП, доказанной результатами биопсии (уровень рекомендации 1В). Кроме того, ограничения по использованию тиазолидиндионов сводятся еще к следующему. Во-первых, большинство пациентов, участвующих в исследованиях по оценке эффективности пиоглитазона, не имели СД. Поэтому эффективность применения в отношении НАЖБП у этой категории пациентов неизвестна. Во-вторых, не оценена долгосрочная безопасность и эффективность лечения. И, в-третьих, ввиду выраженных побочных эффектов (увеличение массы тела, отеки, сердечная недостаточность) широкое использование их ограничено.

Таким образом, несмотря на официальное разрешение использования медикаментозного лечения НАЖБП, условия его назначения крайне ограничены, а побочные эффекты зачастую превышают потенциальную пользу.

Доказанная неэффективность. В клинической практике для лечения больных НАЖБП наиболее часто назначают метформин. Несмотря на то что ключевым патофизиологическим звеном при НАЖБП, как считается, является ИР, продемонстрирована полная неэффективность метформина при НАЖБП. Согласно результатам 3 крупных рандомизированных клинических исследований гистологическая картина печени до и после приема метформина не различалась [49]. Таким образом, метформин не рекомендуется для лечения больных НАЖБП (уровень рекомендации 1А) [16].

Недоказанная эффективность. Вследствие очень ограниченного числа препаратов, которые рекомендуются для лечения больных НАЖБП, а также из-за недостаточности знаний о патогенезе НАЖБП в клинической практике, используются самые разнообразные препараты для лечения больных НАЖБП, эффективность которых еще не доказана. Следует отметить, что отсутствие доказанной эффективности используемых препаратов связано с разными причинами: либо недостаточно количество исследований, либо структура исследований не соответствует современным требованиям, либо длительность наблюдения недостаточна и др. Поэтому мы посчитали необходимым привести обзор лекарственных препаратов, которые в настоящее время не рекомендованы для лечения НАЖБП, но в клинической практике используются.

Пробукол. Точка приложения — снижение уровня липидов и антиоксидантное действие. В плацебо-контролируемом исследовании 30 пациентов с НАЖБП (диагноз подтвержден гистологически) в течение 6 мес получали пробукол в дозе 500 мг/сут либо плацебо. По окончании исследования наблюдалось статистически значимое снижение активности АсАТ и АлАТ (и достижение нормальных показателей) в группе пробуккола. Однако, повторная гистологическая оценка после лечения не проводилась [50].

Орлистат. Точка приложения, как заявлено исследователями, — улучшение течения НАЖБП как через снижение массы тела, так и независимо от снижения массы тела. В слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 44 пациента с НАЖБП. Согласно результатам в обеих группах одинаково снизился вес, но в группе пациентов, получавших орлистат, статистически значимо уменьшился уровень аминотрансфераз и стеатоз по данным УЗИ [51]. Однако в другом слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовали 50 пациентов с НАЖБП, не зарегистрировано ни улучшения гистологической картины, ни уменьшения ИР, ни улучшения биохимических показателей [52].

Бетаин — естественный компонент метаболического цикла метионина. Как показали исследования на животных, вещество дает протективный эффект в отношении стеатоза. Согласно результатам 12-месячного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором участвовали 55 пациентов с НАЖБП (диагноз подтвержден гистологически), зафиксировано значимое улучшение стеатоза (но не маркеров окислительного стресса и воспаления) в группе пациентов, получавших бетаин [53].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Точкой приложения при НАЖБП является антиапоптотический и противовоспалительный

эффект. Согласно результатам исследований, в которых пациенты получали УДХК совместно с витамином Е, зарегистрировано улучшение течения НАЖБП [54, 55]. Однако в слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 185 пациентов с НАЖБП не зарегистрировано улучшения гистологической картины по данным биопсии в обеих группах после 18 мес терапии [56].

Что касается традиционных гепатопротекторов (эссенциальные фосфолипиды, препараты растительного происхождения и др.), то согласно данным как международных исследований, так и методическим рекомендациям для врачей по диагностике и лечению НАЖБП (2015 г.), подготовленным Российским обществом по изучению печени (РОПИП) под редакцией акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина, убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии на течение НАЖБП, либо клинически значимом положительном влиянии на биохимическую и гистологическую картину при НАЖБП не получено [36].

Аторвастатин. Механизм влияния на НАЖБП неизвестен. Данные о положительном влиянии аторвастатина на НАЖБП получены из вторичного анализа исследования, в котором оценивали влияние аторвастатина, витамина С и витамина Е на развитие ССЗ у практически здоровых людей (без СД-2 и повышения активности АсАТ и АлАТ более чем в 1,5 раза выше ВГН) [57]. Изначально у 80% исследуемых имела НАЖБП (по данным визуализации). Спустя 3,6 года лечения у 34% пациентов в группе, получавших трехкомпонентную терапию, имела НАЖБП по сравнению с 70% пациентами, получавших плацебо [57]. Неизвестно, за счет какого именно компонента лечения достигнут такой результат. Поскольку отсутствовало гистологическое подтверждение диагноза НАЖБП, вероятно, данные результаты недостоверны.

Однако стоит отметить, что согласно упомянутым рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП РОПИП, сочетанный прием УДХК и аторвастатина патогенетически обоснован при НАЖБП и практически значим [36].

Пентоксифиллин. Точка приложения — ингибирование продукции α -ФНО, который, как предполагается, влияет на прогрессирование НАЖБП. В слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 55 пациентов с НАЖБП (диагноз подтвержден гистологически) зафиксировано статистически значимое снижение уровня маркеров стеатоза, воспаления и фиброза в группе пентоксифиллина, но побочные эффекты препятствовали приему полной дозы [58].

Омега-3 жирные кислоты. Механизм влияния на НАЖБП неизвестен. Согласно результатам метаанализа 9 исследований (общее количество пациентов 355), лечение ассоциировано с уменьшением стеатоза и снижением уровня АсАТ [59]. Однако при включении в метаанализ только рандомизированных клинических исследований улучшение зарегистрировано только в отношении стеатоза.

Арамхол является конъюгатом арахидоновой и холевой кислоты, ингибирует фермент, который модулирует метаболизм жирных кислот в печени. Согласно результатам 3-месячного плацебо-контролируемого исследования с участием 60 пациентов с НАЖБП, получено статистически значимое снижение содержания жира в печени в группе арамхола [60].

Обетихолевая кислота — синтетический аналог хенодезоксихолевой кислоты, потенциальный активатор ядерного рецептора X fatesoid, который, как считается, улучшает чувствительность рецепторов к инсулину, уменьшает глюконеогенез в печени и уровень циркулирующих триглицеридов (ТГ). В 18-месячном плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности обетихолевой кислоты участвовали 283 пациента с НАЖБП (диагноз подтвержден гистологически). Отмечено статистически значимое улучшение гистологической картины НАЖБП в группе пациентов, получавших обетихолевую кислоту. Однако необходимо отметить, что исследование прекращено досрочно (предварительный анализ сразу показал улучшение в группе обетихолевой кислоты), и не всем пациентам выполнена биопсия после лечения [61].

Как видно из приведенного обзора, все исследования имели существенные ограничения: малая продолжительность, в большинстве случаев использовались суррогатные критерии оценки,

и, наконец, практически по всем получены противоречивые результаты. Кроме того, все перечисленные препараты использовались у пациентов без СД, при том что у большинства больных СД-2 имеется НАЖБП.

В апреле 2015 г. в высокорейтинговом эндокринологическом журнале *JCEM* опубликованы результаты одноцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах [62]. Научная гипотеза исследования состояла в том, что видаглиптин уменьшает уровень ТГ после приема пищи и снижает липолиз в печени. Участниками исследования явились 44 пациента с СД-2 (28 мужчин и 16 женщин; гликированный гемоглобин $6,4 \pm 0,1\%$) с длительностью СД-2 $5,7 \pm 0,7$ года, ранее принимали только метформин; 22 пациента 1-й группы получали 100 мг/сут видаглиптина, 22 пациента 2-й группы — плацебо. Длительность наблюдения составила 6 мес. Изначально и на момент окончания исследования оценивались уровень ТГ печени (по данным магнитно-резонансной спектроскопии), продукция глюкозы печенью (эуликемический гиперинсулинемический клэмп), чувствительность к инсулину (индекс Саго, НОМА), уровень ТГ в плазме, глюкоза в плазме, инсулин. Уровень ТГ печени, АсАТ и АлАТ, ИМТ статистически значимо снизились в группе видаглиптина по сравнению с плацебо. Кроме того, уровень АсАТ и АлАТ положительно коррелировал с уровнем ТГ. Чувствительность к инсулину была одинаковой в обеих группах. Как заключили сами исследователи, влияние видаглиптина на снижение содержания ТГ в печени был не связан с изменением ИР и уменьшением массы тела.

Безусловно, как и в отношении других перечисленных исследований, любые положительные результаты от эффекта приема лекарственного средства должны быть подтверждены в длительных крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с обязательной оценкой клинических исходов, прежде чем быть рекомендованными к лечению. Но в настоящее время видаглиптин является единственным препаратом, продемонстрировавшим свой положительное влияние на течение НАЖБП у больных СД-2.

Заключение

Как ни парадоксально, но об одном из самых распространенных заболеваний печени — НАЖБП, мы имеем крайне скудные знания. Нам неизвестна этиология. По сути не известен патогенез, мы имеем лишь представления об отдельных его звеньях. И, как следствие, мы ограничены как в диагностических, так и лечебных возможностях. И это при том, что накоплено достаточно доказательств, что НАЖБП ухудшает течение сопряженных с ним заболеваний и повышает риск смерти.

Однако интерес к НАЖБП в последние годы существенно увеличился и можно ожидать, что в ближайшем будущем мы получим новую информацию об этом заболевании. Пока этого не произошло, в клинической практике следует руководствоваться доказанной информацией в отношении как диагностики НАЖБП, так лечения больных с этой патологией.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140:124. doi:10.1053/j.gastro.2010.09.038
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol Ther*. 2011;4:274. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
- Lazo M, Hemaes R, Eberhardt MS et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178:38. doi:10.1093/aje/kws448
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:434. doi:10.1016/s0025-6196(11)64621-1
- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol*. 1989;20:594. doi:10.1016/0046-8177(89)90249-9
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11:74. doi:10.1016/j.jhep.2004.02.013
- Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology*. 1988;95:1056. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02748.x
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107:1103. doi:10.1016/0270-9139(95)90482-4
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917. doi:10.1053/jhep.2003.50161
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12:1106. doi:10.1002/hep.1840120505
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107:450. doi:10.1016/s0002-9343(99)00271-5
- Cello JP, Grendell JH. The liver in systemic conditions. In: *Hepatology*. Zakim D, Boyer TD, eds. Philadelphia: WB Saunders; 1990:1428. doi:10.1016/0270-9139(91)90240-v
- Pinto HC, Baptista A, Camilo ME et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci*. 1996;41:172. doi:10.1007/bf02208601
- Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1987;82:650. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00755.x
- Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal

- aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48:792.
doi:10.1002/hep.22429
16. Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine, Anna Mae Diehl, Elizabeth M. Brunt, Kenneth Cusi, Michael Charlton, Arun J. Sanyal. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association of the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:811-826.
doi:10.1038/ajg.2012.128
 17. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1342.
doi:10.1016/j.cgh.2012.10.001
 18. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2009;51:371.
doi:10.1016/j.jhep.2009.03.019
 19. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30:1356.
doi:10.1002/hep.510300604
 20. Ratziu V, Giral P, Charlotte F et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000;118:1117.
doi:10.1016/s0016-5085(00)70364-7
 21. Noureddin M, Yates KP, Vaughn IA et al. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology*. 2013;58:1644.
doi:10.1002/hep.26465
 22. Hossain N, Afendy A, Stepanova M et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1224.
doi:10.1016/j.cgh.2009.06.007
 23. Francque SM, Verrijken A, Mertens I et al. Noninvasive assessment of nonalcoholic fatty liver disease in obese or overweight patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1162.
doi:10.1016/j.cgh.2012.06.019
 24. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413.
doi:10.1016/s0016-5085(99)70506-8
 25. Petta S, Amato MC, Di Marco V et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:238.
doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04929.x
 26. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2012;55:429.
doi:10.1002/hep.24731
 27. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d6891.
doi:10.1136/bmj.d6891
 28. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44:865.
doi:10.1002/hep.21327
 29. Rafiq N, Bai C, Fang Y et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:234.
doi:10.1016/j.cgh.2008.11.005
 30. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49:608.
doi:10.1016/j.jhep.2008.06.018
 31. Söderberg C, Stål P, Askling J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010;51:595.
doi:10.1002/hep.23314
 32. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:646.
doi:10.1016/j.cgh.2011.12.039
 33. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107:1103.
doi:10.1016/0270-9139(95)90482-4
 34. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48:792.
doi:10.1002/hep.22429
 35. Mofrad P, Contos MJ, Haque M et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37:1286.
doi:10.1053/jhep.2003.50229
 36. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей*. Под ред. Ивашкина В.Т. 2015.
 37. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55:77.
doi:10.1002/hep.24706
 38. Pimentel CF, Jiang ZG, Otsubo T, Feldbrügge L, Challies TL, Nasser I, Robson S, Afdhal N, Lai M. Poor Inter-test Reliability Between CK18 Kits as a Biomarker of NASH. *Dig Dis Sci*. 2015 Oct 13.
doi:10.1007/s10620-015-3916-1
 39. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082.
doi:10.1002/hep.24452
 40. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound. CT MR* 1995;16:16.
doi:10.1016/0887-2171(95)90012-8
 41. Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1480.
doi:10.1007/bf01308607
 42. Dunn W, Angulo P, Sanderson S et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2006;131:1057.
doi:10.1053/j.gastro.2006.08.020
 43. Food Drug Administration. Accessed July 29, 2015. Available et: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/K123806.pdf
 44. Koplay M, Sivri M, Erdogan H, Nayman A. Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2015;7(5):769-776.
doi:10.4254/wjh.v7.i5.769

45. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006;44:462.
doi:10.1016/j.jhep.2005.10.019
46. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313.
doi:10.1002/hep.20701
47. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991;12:224.
doi:10.1016/0168-8278(91)90942-5
48. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010;376:1916.
doi:10.12968/bjca.2011.6.2.94a
49. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32:1211.
doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04467.x
50. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR et al. Probuco in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol.* 2003;38:414.
doi:10.1016/s0168-8278(02)00441-5
51. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:639.
doi:10.1016/j.cgh.2006.02.004
52. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology.* 2009;49:80.
doi:10.1002/hep.22575
53. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2009;50:1818.
doi:10.1002/hep.23239
54. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1537.
doi:10.1016/j.cgh.2006.09.025
55. Pietu F, Guillaud O, Walter T et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36:146.
doi:10.1016/j.clinre.2011.10.011
56. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010; 52:472.
doi:10.1002/hep.23727
57. Foster T, Budoff MJ, Saab S et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:71.
doi:10.1038/ajg.2010.299
58. Zein CO, Yerian LM, Gogate P et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2011;54:1610.
doi:10.1002/hep.24544
59. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;56:944.
doi:10.1016/j.jhep.2011.08.018
60. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:2085.
doi:10.1016/j.cgh.2014.04.038
61. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:956.
doi:10.1016/s0140-6736(14)61933-4
62. Mavin Macauley, Kieren G. Hollingsworth, Fiona E. Smith, Peter E. Thelwall, Ahmad Al-Mrabeh, Anja Schweizer, James E. Foley, Roy Taylor. Effect of Vildagliptin on Hepatic Steatosis. *Jcem.endojournals.org. J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4): 1578-1585.
doi:10.1210/jc.2014-3794

Поступила 12.10.2015