

## Оптимизация терапии заболеваний печени, не ассоциированных с вирусной инфекцией

А.А. СВИСТУНОВ<sup>1</sup>, М.А. ОСАДЧУК<sup>1</sup>, Н.В. КИРЕЕВА<sup>1</sup>, М.М. ОСАДЧУК<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №52» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

### Аннотация

В обзоре продемонстрированы итоги и перспективы нелекарственной и лекарственной терапии больных с заболеваниями печени, не ассоциированными с вирусной инфекцией. Представленные данные подчеркивают актуальность изучения проблемы эффективной терапии заболеваний печени и ее роль в улучшении течения и исходов патологии печени.

*Ключевые слова:* неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, немедикаментозная и медикаментозная терапия.

## Optimizing therapy of liver diseases not associated with viral infection

A.A. SVISTUNOV<sup>1</sup>, M.A. OSADCHUK<sup>1</sup>, N.V. KIREEVA<sup>1</sup>, M.M. OSADCHUK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Polyclinic No. 52, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

The review demonstrated results and prospects of non-pharmacological and drug therapy patients with liver disease, not associated with a viral infection. The presented data emphasize the relevance of studying the problem of effective therapy of diseases of the liver and its role in improving the course and outcomes of liver disease.

*Keywords:* non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease, non-pharmacological and pharmacological therapy.

АБП – алкогольная болезнь печени

АГ – алкогольный гепатит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВГС – вирус гепатита С

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДПП-IV – дипептидилпептидаза-IV

ИЛ – интерлейкин

МАРК – митоген-активируемые протеинкиназы

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ТФР-β1 – трансформирующий фактор роста-β1

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α

ЦП – цирроз печени

ASK-1 – апоптотическая сигнал-регулирующая киназа-1

CCR – С-С рецептор хемокина

CTGF – фактор роста соединительной ткани

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

FGF – фактор роста фибробластов

PPAR – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами

SCD-1 – стеароил-коэнзим А-десатураза-1

Алкогольная болезнь печени (АБП) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) являются серьезной проблемой современного здравоохранения, заболеваемость ими растет с каждым десятилетием. Центр по контролю и профилактике заболеваний в 2013 г. привел данные о том, что в США острая смертность, связанная с алкоголем, превышает смертность от всех хронических заболеваний (<http://apps.nccd.cdc.gov/ardi/homepage.aspx>). Сообщалось, что на долю связанных с алкоголем приходится 85 тыс. смертей в год в США [1] и до 5,9% всех смертей в мире [2, 3]. У большей части пациентов с НАЖБП и АБП диагностируется стеатоз печени, который обычно протекает бессимптомно, но у 20–35% из них он прогрессирует до гепатита и цирроза печени (ЦП) [4]. Параллельно с АБП увеличивается заболеваемость и НАЖБП. В настоящее время среди жителей стран Европы и Азии данная патология встречается соответственно с частотой 25–35 и 5–15% [5]. Эта доля еще выше у людей с сахарным диабетом 2-го типа (60–70%), а у тех, кто имеет избыточную массу тела или страдает ожирением, достигает 75–92%, по сравнению с общей популяцией [6, 7]. В настоящее время в США

НАЖБП как причина трансплантации печени занимает третье место, а по прогнозам, к 2030 г. она займет первое место [8, 9]. При этом следует подчеркнуть, что АБП, лекарственный гепатит и НАЖБП, составляющие основу невирусных заболеваний печени, объединяет общий спектр последовательно развивающихся заболеваний – от стеатоза до гепатита, ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

В работах, опубликованных в течение последних 5 лет, показана роль генетического полиморфизма, главным образом, пататин-подобного домена фосфолипазы, содержащего ген 3 (*PNPLA3*; вариант rs738409), который является фактором риска развития прогрессирующей болезни печени как при НАЖБП, так и при АБП. Данный факт может объяснить, почему у большинства пациентов, хронически злоупотребляющих алкоголем или отличающихся высоким потреблением калорий, отмечается поражение печени. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что эта изменчивость может быть связана с вариантом *PNPLA3* (rs738409). Разновидность единственного нуклеотидного полиморфизма rs738409 в *PNPLA3* вызывает замещение метионина на изолейцин в положении 148. Фенотип

GG этого варианта *PNPLA3* rs738409 прогнозирует больший риск развития ЦП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), чем фенотипы GC и CC, которые продемонстрировали меньший риск его манифестации [10–13]. В то же время, несмотря на огромную значимость проблемы, отмечаются неудовлетворительные результаты терапии, что диктует необходимость поиска и внедрения в клиническую практику высокоэффективных и безопасных препаратов для лечения заболеваний печени невирусной этиологии, в частности, НАЖБП.

Значительный прогресс в понимании патогенеза НАЖБП создает базу для применения в качестве терапии первой линии нормализации массы тела, использования гиполлипидемических и антидиабетических препаратов, тормозящих процессы воспаления и развитие фиброза в печени, а также других лекарственных средств, обеспечивающих таргетинг микрофлоры кишечника, иммунной системы и апоптоза [14]. Вместе с тем долговременность и безопасность применения ряда препаратов, например таких, как витамин E, остается нерешенной проблемой. Прием пиоглиптона связывается с развитием остеопении, задержкой жидкости и увеличением массы тела. Обетихоловая кислота у значительного числа больных вызывает зуд. При приеме элафибронора нередко повышается уровень креатинина. Ряд перспективных методов лечения находятся в стадии разработки, результаты клинических и постмаркетинговых исследований могут прояснить безопасность их применения в долгосрочной перспективе.

В противоположность НАЖБП, тактика лечения АБП за последние четыре десятилетия существенно не изменилась, и прекращение приема алкоголя остается краеугольным камнем терапии данной патологии. Дополнительное благоприятное влияние на течение алкогольного гепатита (АГ) оказывают стероиды на фоне сбалансированного питания [15, 16].

Курение и ожирение являются независимыми факторами риска прогрессирования АБП [17]. Вирус гепатита С (ВГС) служит еще одним отягощающим моментом прогрессирования АБП вследствие синергизма пагубного влияния обоих агентов в развитии повреждения печени и ГЦК [18]. Основные механизмы этого эффекта ассоциируются с изменениями клеточного иммунитета, увеличением свободнорадикального окисления, что способствует репликации ВГС. Подобное комбинированное воздействие приводит к прогрессированию АБП в более молодом возрасте, протекающей с выраженными гистологическими признаками некроза и снижением выживаемости [19]. Ряд авторов приводят данные о том, что больные с АБП и ВГС-инфекцией имеют в 30 раз больший риск развития ЦП [20] и 2–8-кратное увеличение риска смертности от всех причин, по сравнению с пациентами без ВГС-инфекции [21].

Таким образом, АГ – самое серьезное проявление АБП, характеризующееся высокой смертностью, достигающей 50% у пациентов, которые не отвечают на лечение кортикостероидами [22]. Кроме того, при противопоказаниях к назначению кортикостероидов (желудочно-кишечные кровотечения, нарушение функции почек, наличие гнойной ин-

фекции), частота смертности увеличивается еще в большей степени. Вместе с тем данные метаанализа, в котором объединены результаты трех рандомизированных исследований, свидетельствуют о том, что пациенты с индексом Маддрей  $\geq 32$  или MELD (Model for End-Stage Liver Disease) с оценкой  $\geq 21$ , получавшие преднизолон (класс доказательности I, уровень A), продемонстрировали 28% выживаемость при приеме плацебо и 65% в группе опыта; при этом смертность составила 35% в группе контроля и только 15% у пациентов, получающих стероиды [23]. Тем не менее новые базовые методы лечения крайне необходимы для повышения выживаемости данных пациентов [22]. В связи с этим в последнее время объектом активной дискуссии является роль пентоксифиллина в терапии АБП. В ряде исследований продемонстрирован положительный эффект данной терапии (класс доказательности I, уровень B). Прием пентоксифиллина вызывает снижение уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ ), фиброза печени [24] и смертности от осложнений [25].

У хронических алкоголиков проницаемость слизистой оболочки кишечника увеличивается, что способствует транслокации внутрипросветных антигенов кишечника, особенно эндотоксина, что ведет к усилению продукции ФНО- $\alpha$  и эндотоксемии [26], что коррелирует с тяжестью заболевания у пациентов с тяжелым АГ [27, 28]. Исходя из полученных данных, произведена апробация терапии больных с АГ инфликсимабом, пробиотиками и антибиотиками. Хотя первоначальные исследования оказались многообещающими, результаты более крупных клинических испытаний носили противоречивый характер. Так, большое рандомизированное контролируемое исследование, включающее две группы больных, получающих только преднизолон и комбинацию преднизолона с инфликсимабом, было прекращено до завершения из-за увеличения частоты инфицирования в группе преднизолона и в его комбинации с инфликсимабом [29].

В исследовании, проведенном в группе пациентов с АГ, было показано, что использование пробиотиков в течение 4 нед увеличивает или нормализует фагоцитарную способность нейтрофилов и способствует снижению концентрации эндотоксинов и воспалительных цитокинов [30]. Аналогичное исследование продемонстрировало значительное снижение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы у пациентов с АГ, которым назначали пробиотики в течение 5 дней [31]. Терапия рифаксимидом в течение 28 дней в клинической практике сопровождалась уменьшением уровня системной эндотоксемии [32]. Следует отметить, что уровень эндотоксинов в крови дает возможность прогнозировать ответ на терапию стероидами и смертность пациентов с АГ [33]. Таким образом, модификация кишечной микрофлоры пробиотиками и антибиотиками может быть действенным потенциальным терапевтическим подходом в лечении АГ.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является развивающимся направлением в гепатологии. Хотя в этой области число наблюдений немногочисленно, тем не менее они носят обнадеживающий характер. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что трансплантация стволовых клеток может уменьшить воспаление печени и ее фиброз у пациентов с ЦП [34]. Мезенхимальные стволовые клетки непосредственно стимулируют пролифе-

*Сведения об авторах:*

*Свистунов Андрей Алексеевич* – член-корр. РАН, д.м.н., проф., первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>;

*Киреева Наталья Викторовна* – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. <https://orcid.org/0000-0002-3467-886X>

*Осадчук Максим Михайлович* – к.м.н., зав. отд. организационно-методической и клинико-экспертной работы Городской поликлиники №52

*Контактная информация:*

*Осадчук Михаил Алексеевич* – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

**Таблица 1. Возможности лечения АБП и алкогольного стеатогепатита (по [41], с дополнениями)**

Традиционные методы лечения	Потенциально новые виды терапии
Воздержание от приема алкоголя	Пробиотики и антибиотики
Нутритивная поддержка	S-аденозилметионин
Глюкокортикостероиды	Бетаин
Пентоксифиллин	Ориентация на действие различных хемокинов и интерлейкинов
Анти-ФНО-терапия	Антагонисты эндоканнабиноидов
Антиоксиданты	Ингибирование остеоопонтина
Трансплантация печени	Лечение стволовыми клетками
Другие	Силимарин

**Таблица 2. Методы лечения НАЖБП и НАСГ (по [16], с дополнениями)**

Лечебные мероприятия общего характера	Детализация по использованию тех или иных методов лечения
Изменения образа жизни	Снижение массы тела
	Рациональное питание
	Физические упражнения
Сенсибилизаторы инсулина	Тиазолидиндионы или метформин
Гиполипидемические агенты	Статины
	Эзетимиб
Гепатопротективные средства	УДХК, силимарин
	Витамин Е
Антиоксиданты	Агонисты ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид-1)
	Ингибиторы ДПП-IV
Аналоги инкретина	Пентоксифиллин
	Пробиотики
Противовоспалительные средства	Силимарин
	Блокаторы рецепторов ангиотензина
Другие	Антагонисты эндоканнабиноида
	Бариатрическая хирургия
Возможные новые терапевтические подходы	Трансплантация печени
	Ингибиторы каспаз
Возможные новые терапевтические подходы	Ингибиторы ASK-1
	p38 ингибиторы MAPK (SB203580) -
	PPAR-альфа- и -дельта-агонисты адреномиметиков
	Ингибиторы NOX-1/4
	Ингибиторы галектина-3
	Ингибиторы ацетил-CoA-карбоксилазы
	Аналоги FGF-21 и FGF-19
	Ингибиторы CCR2 и CCR5
	Ингибиторы SCD-1
	Лисилоксидазоподобные ингибиторы-2
Сиртуины	

*Примечание.* УДХК – урсодезоксихолевая кислота, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-IV – дипептидилпептидаза-IV (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид), ASK-1 – апоптотическая сигнал-регулирующая киназа-1, MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы, PPAR – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, FGF – фактор роста фибробластов, CCR – C-C рецептор хемокина, SCD-1 – стеароил кофермент дезатураза-1.

рацию эндогенных гепатоцитов и индуцируют апоптоз звездчатых клеток [35–37]. Клиническое исследование, проведенное у 12 пациентов с АГ для оценки регенерационной способности печени после инъекции мезенхимальных стволовых клеток через печеночную артерию, продемонстрировало улучшение гистологической картины с общим снижением коллагена, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), коллагена 1-го типа и актина гладкой мускулатуры

[38]. Значительное уменьшение показателей Child-Pugh и увеличение содержания альбумина крови были отмечены в другом аналогичном исследовании у 9 пациентов с ЦП, которым в портальную вену вводили стволовые клетки костного мозга [39, 40]. Результаты этих исследований обнадеживают, и терапия стволовыми клетками может служить потенциальным прорывом в лечении АГ [41] (табл. 1).

В 2016 г. были представлены клинические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за пациентами с НАЖБП, разработанные совместными усилиями Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO), Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [42, 43].

В настоящее время сенситизаторы к инсулину (тиазолидиноны), антиоксиданты (витамин Е), гиполипидемические препараты, пентоксифиллин, блокаторы рецепторов ангиотензина II и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, бариатрические операции и растительные препараты наиболее часто используются в терапии НАЖБП/НАСГ (табл. 2) [41, 44].

Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AASLD/ACG/AGA) по тактике ведения больных с НАЖБП предлагают использовать пиоглитазон у пациентов с морфологически доказанным НАСГ [45]. При этом следует учитывать, что пиоглитазону присущи такие побочные эффекты, как увеличение массы тела, отеки, развитие сердечной недостаточности, снижение плотности костной ткани. Кроме того, приводятся данные о том, что риск развития рака мочевого пузыря увеличивается, если пиоглитазон применяют более 2 лет [46]. В связи с этим использование пиоглитазона запрещено во Франции и Германии при наличии НАЖБП без сахарного диабета. В США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) рекомендует избегать приема пиоглитазона и не применять его при наличии в анамнезе рака мочевого пузыря [47].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований лечение метформином не выявило значительных преимуществ, по сравнению с плацебо, в отношении снижения уровня АЛТ, улучшения гистологии печени у пациентов с НАЖБП, хотя и отмечалось снижение в сыворотке крови уровней липидов и глюкозы [48, 49]. Американские и Европейские рекомендации по тактике ведения НАЖБП не рекомендуют метформин для лечения взрослых пациентов с НАЖБП [42, 45]. Вместе с тем следует отметить отсутствие консенсуса в определении наиболее эффективных лекарственных препаратов в достижении ремиссии при НАЖБП/НАСГ. В связи с этим заслуживают внимания рандомизированные клинические исследования, демонстрирующие достаточно высокую эффективность растительных лекарственных средств при НАЖБП/НАСГ [50].

Среди всех растительных препаратов, используемых в терапии заболеваний печени невирусной этиологии, наибольший интерес представляет силимарин (Легалон®). Препарат выпускается в двух формах: Легалон® 70 мг [активное вещество: расторопши пятнистой плодов экстракт сухой 86,5–93,35 мг, эквивалентно 70 мг силимарина (ДНФГ) в расчете на силибинин] и Легалон® 140 мг [активное вещество: расторопши пятнистой плодов экстракт сухой 173,0–186,7 мг, эквивалентно 140 мг силимарина (ДНФГ) в расчете на силибинин]. Высокое содержание силибинина, благодаря запатентованной технологии его производства в лекарственном субстрате Легалона®, позволяет достигнуть большей лекарственной эффективности, по сравнению с аналогичными препаратами, что в максимальной степени удовлетворяет большинству требований, предъявляемых к гепатопротекторам. Поэтому препараты силимарина принимают до 30–40% пациентов с заболеваниями печени в большинстве стран мира.

Силимарин (Легалон®) обладает антифибротическим, выраженным антиоксидантным, гепатопротективным и ан-

титоксическим свойствами. Основные гепатопротекторные свойства Легалона® ассоциированы с противовоспалительными [51], антипролиферативными [52], иммуномодулирующими эффектами [53]. Он ингибирует перекисное окисление липидов, предотвращает истощение запасов глутатиона, а также активирует антиоксидантные ферменты, которые защищают ДНК от деградации [54].

В монографии ВОЗ в разделе экспериментальной фармакологии рассматриваются основные эффекты силимарина – антиоксидантный, антигепатотоксический, а также противовоспалительный и антиаллергический. Отмечается, что большинство биохимических и фармакологических исследований проведены с использованием стандартизованных препаратов силимарина или его основного компонента – силибинина [55].

Силимарин (Легалон®) регулирует активность ряда воспалительных медиаторов, таких как ФНО- $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-1) и оксид азота. Он подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, ингибирует циклооксигеназу II, которая дополнительно снижает цитотоксическую активность и число нейтрофилов в месте воспаления [56]. Кроме того, силимарин (Легалон®) обладает антифибротическими свойствами. Он подавляет экспрессию профиброгенного проколлагена  $\alpha$ -1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, наиболее вероятно – через подавление ТФР- $\beta$ 1 [57]. Механизмы благотворного влияния силимарина могут быть связаны с ингибированием экспрессии ТФР- $\beta$ 1, SMAD-3 (рецептор ростовых факторов ТФР- $\beta$  активирует путем фосфорилирования цитоплазматические медиаторы, названные белками SMAD) и CTGF (фактор роста соединительной ткани), модулируя экспрессию SMADs.

Силимарин (Легалон®) действует как антиоксидант за счет уменьшения числа свободных радикалов и перекисного окисления липидов и активации антифибротических процессов в печени [58]. В исследовании С. Loguercio и соавт. [59] терапия силимарином в комбинации с витамином Е в течение 12 мес сопровождалась уменьшением уровня печеночных ферментов, инсулинорезистентности и значительным улучшением морфологической структуры печени без увеличения массы тела больного.

Особого внимания заслуживает работа V. Marin и соавт. [60], которые рекомендуют прием силимарина в качестве дополнения к западной диете, способствующей снижению уровня холестерина и глюкозы в плазме крови, даже при избытке потребления жира и сахара.

Доказано, что эффективная доза Легалона® в терапии гепатита – 140 мг 3 раза в день. Величина суточной дозы и кратность приема препарата обусловлены его фармакодинамикой и фармакокинетикой. Дозы и продолжительность терапии Легалона® определяются элиминацией или блокированием действия повреждающего агента. При ликвидации или блокировании действия этиологического фактора продолжительность терапии составляет 3 мес. В случае сохранения действия этиологического фактора или развития цирроза печени пациентам показан более длительный прием препарата Легалон® 140 мг – 6–12 мес и более. С профилактической целью показан прием Легалона® 70 мг в течение длительного времени от 3 до 6 мес. При минимальной (уровень АЛТ превышает нормальные значения не более чем в 3 раза) или умеренной степени (АЛТ превышает норму не более чем в 10 раз) активности гепатита Легалон® может применяться в качестве монотерапии либо в комбинации с другими этиологическими или патогенетическими методами лечения.

Приведенные выше данные подчеркивают не только эффективность Легалона® при всех заболеваниях печени алкогольной и неалкогольной этиологии, но и его безопас-

ность даже при длительной (до года) терапии. Так, эксперты комитета FDA США провели анализ выявления побочных эффектов при использовании силимарина за период 2004–2012 гг. у пациентов с хроническим гепатитом. Выяснилось, что при приеме препарата даже в высоких дозах может возникнуть лишь легкий слабительный эффект [61]. Во всех клинических исследованиях отмечены побочные эффекты, сопоставимые с таковыми при приеме плацебо. Рекомендации по назначению растительных средств (силимарина) больным НАСГ уже имеются в ряде руководств 2010 г. по диагностике и лечению этой нозологии, в том числе в руководстве Китайской ассоциации по изучению болезней печени, в рекомендациях по лечению НАЖБ для семейных врачей Канады [62].

Трансплантация печени пациентам с НЖБП и АБП проводится в декомпенсированной конечной стадии. Но это не является панацеей, так как показано, что при данной патологии возможно прогрессирование заболевания после трансплантации [63]. Это связано с тем, что трансплантация не приводит к нивелированию основных патогенетических путей развития заболеваний печени. Поэтому цели терапии до и после трансплантации всегда должны быть направлены на контроль массы тела, соблюдение пищевого режима и адекватного контроля содержания глюкозы и липидов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291(10):1238-45. doi: 10.1001/jama.291.10.1238
- Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373(9682):2223-33. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60746-7
- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014 [Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)].
- Poynard T, Mathurin P, Lai C, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, Myers R, Munteanu M, Ratziu V, Manns M, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2003;38:257-65. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00413-0
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84. doi: 10.1002/hep.28431
- Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Roverato A, Guaraldi G, Lonardo A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:936-44. doi: 10.1111/jgh.13264
- Lonardo A, Ballestri S, Guaraldi G, Nascimbeni F, Romagnoli D, Zona S, Targher G. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease – Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World J Gastroenterol*. 2016;22:9674-93. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9674
- Rowell R, Anstee Q. An overview of the genetics, mechanisms and management of NAFLD and ALD. *Clin Med*. 2015;15 Suppl 6:s77-s82. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-s77
- Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1249-53. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.061
- Day C, Anstee Q. The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis*. 2015;35:270-90. doi: 10.1055/s-0035-1562947
- Chamorro A, Torres J, Mirón-Canelo J, González-Sarmiento R, Laso F, Marcos M. Systematic review with meta-analysis: the I148M variant of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene (PNPLA3) is significantly associated with alcoholic liver cirrhosis. *Alimentary Pharmacol Therapeut*. 2014;40:571-81. doi: 10.1111/apt.12890
- Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(6):1883-94. doi: 10.1002/hep.24283
- Trépo E, Nahon P, Bontempi G, Valenti L, Falletti E, Nischalke H, Hamza S, Corradini S, Burza M, Guyot E, et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis of individual participant data. *Hepatology*. 2014;59(6):2170-7. doi: 10.1002/hep.26767
- Issa D, Wattacheril J, Sanyal AJ. Treatment options for nonalcoholic steatohepatitis – a safety evaluation. *Expert Opin Drug Safety*. 2017 Aug;16(8):903-13. doi: 10.1080/14740338.2017.1343299
- Mathurin P, O'Grady J, Carithers R, Phillips M, Louvet A, Mendenhall C, Ramond M, Naveau S, Maddrey W, Morgan T. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2010;60(2):255-60. doi: 10.1136/gut.2010.224097
- Fiolla A, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud L. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Intern*. 2015;35(9):2072-8. doi: 10.1111/liv.12798
- Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput J. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997;25(1):108-11. doi: 10.1002/hep.510250120
- Hutchinson S, Bird S, Goldberg D. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(11):1150-9. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00407-6
- Chen C, Yoon Y, Yi H, Lucas D. Alcohol and hepatitis C mortality among males and females in the United States: a life table analysis. *Alcoholism: Clin Exper Res*. 2007;31(2):285-92. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00304.x
- Harris D, Gonin R, Alter H, Wright E, Buskell Z, Hollinger F, Seeff L. The Relationship of Acute Transfusion-Associated Hepatitis to the Development of Cirrhosis in the Presence of Alcohol Abuse. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):120-4. doi: 10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00012
- Tsui J, Pletcher M, Vittinghoff E, Seal K, Gonzales R. Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol-related problems. *J Hepatol*. 2006;44(2):262-6. doi: 10.1016/j.jhep.2005.07.027
- Lucey M, Mathurin P, Morgan T. Alcoholic hepatitis. *New Engl J Med*. 2009;360(26):2758-69. doi: 10.1056/nejmra0805786
- Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, Rueff B, Naveau S, Chaput JC, Poynard T. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol*. 2002;36(4):480-7. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00289-6
- Raetsch C, Jia J, Boigk G, Bauer M, Hahn E, Riecken E, Schuppan D. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut*. 2002;50(2):241-7. doi: 10.1136/gut.50.2.241
- Assimakopoulos S, Thomopoulos K, Labropoulou-Karatzas C. Pentoxifylline: A first line treatment option for severe alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome? *World J Gastroenterol*. 2009;15(25):3194-5. doi: 10.3748/wjg.15.3194
- McClain C, Hill D, Barve S. Infliximab and prednisolone: Too much of a good thing? *Hepatology*. 2004;39(6):1488-90. doi: 10.1002/hep.20267
- Felver M, Mezey E, McGuire M, Mitchell M, Herlong H, Veech G, Veech R. Plasma Tumor Necrosis Factor alpha Predicts Decreased Long-Term Survival in Severe Alcoholic Hepatitis. *Alcoholism: Clin Exper Res*. 1990;14(2):255-9. doi: 10.1111/j.1530-0277.1990.tb00482.x
- Yin M, Wheeler M, Kono H, Bradford B, Gallucci R, Luster M, Thurman R. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*. 1999;117(4):942-52. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70354-9
- Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet M, Davion T, Oberti F, Broët P, Emilie D. A double-blind randomized con-

- trolled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004;39(5):1390-7. doi: 10.1002/hep.20206
30. Stadlbauer V, Mookerjee R, Hodges S, Wright G, Davies N, Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2008;48(6):945-51. doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.015
  31. Kirpich I, Solovieva N, Leikhter S, Shidakova N, Lebedeva O, Sidorov P, Bazhukova T, Soloviev A, Barve S, McClain C, Cave M. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol*. 2008;42(8):675-82. doi: 10.1016/j.alcohol.2008.08.006
  32. Vlachogiannakos J, Saveriadis A, Viazis N, Theodoropoulos I, Foudoulis K, Manolakopoulos S, Raptis S, Karamanolis D. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(9):992-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03958.x
  33. Michelena J, Altamirano J, Abraldes J, Affò S, Morales-Ibanez O, Sanchó-Bru P, Dominguez M, García-Pagán J, Fernández J, Arroyo V, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2015;62(3):762-72. doi: 10.1002/hep.27779
  34. Zhang Z, Wang F. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59(1):183-5. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.018
  35. Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X, Qu C, Yamaza T, Cai T, Chen W, Sun L, Shi S. Mesenchymal-Stem-Cell-Induced Immunoregulation Involves FAS-Ligand/FAS-Mediated T Cell Apoptosis. *Cell Stem Cell*. 2012;10(5):544-55. doi: 10.1016/j.stem.2012.03.007
  36. Aurich H, Sgoddar M, Kaltwasser P, Vetter M, Weise A, Liehr T, Brulport M, Hengstler J, Dollinger M, Fleig W, Christ B. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from human adipose tissue in vitro promotes hepatic integration in vivo. *Gut*. 2009;58(4):570-81. doi: 10.1136/gut.2008.154880
  37. Kuo T, Hung S, Chuang C, Chen C, Shih Y, Fang S, Yang V, Lee O. Stem Cell Therapy for Liver Disease: Parameters Governing the Success of Using Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Gastroenterology*. 2008;134(7):2111-21.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.015
  38. Jang Y, Kim Y, Baik S, Kim M, Eom Y, Cho M, Park H, Park S, Kim B, Kim J, et al. Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study. *Liver International*. 2014;34(1):33-41. doi: 10.1111/liv.12218
  39. Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, et al. Improved Liver Function in Patients with Liver Cirrhosis After Autologous Bone Marrow Cell Infusion Therapy. *Stem Cells*. 2006;24(10):2292-8. doi: 10.1634/stemcells.2005-0542
  40. Ismail A, Fouad O, Abdelnasser A, Chowdhury A, Selim A. Stem Cell Therapy Improves the Outcome of Liver Resection in Cirrhotics. *J Gastrointest Cancer*. 2010;41(1):17-23. doi: 10.1007/s12029-009-9092-9
  41. Singh S, Osna N, Kharbanda K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6549-70. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6549
  42. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016 Jun; 59(6):1121-40. doi: 10.1007/s00125-016-3902-y
  43. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2): 24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyeverov AO, Drapkina OM, Shulpekova YuO, Tsukanov VV, Mammayev SN, Mayev IV, Palgova LK. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(2):24-42 (In Russ.)].
  44. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3777-85. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3777
  45. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Diehl A, Brunt E, Cusi K, Charlton M, Sanyal A. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762
  46. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker W, Quesenberry C, Vaughn D, Nessel L, Selby J, Strom B. Risk of Bladder Cancer Among Diabetic Patients Treated With Pioglitazone: Interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011;34(4):916-22. doi: 10.2337/dc10-1068
  47. Lomonaco R, Sunny N, Bril F, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Issues and Novel Treatment Approaches. *Drugs*. 2013;73(1):1-14. doi: 10.1007/s40265-012-0004-0
  48. Haukeland J, Konopski Z, Eggesbø H, von Volkmann H, Raschpichler G, Bjørø K, Haaland T, Løberg E, Birkeland K. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):853-60. doi: 10.1080/00365520902845268
  49. Lavine J, Schwimmer J, van Natta M, Molleston J, Murray K, Rosenthal P, Abrams S, Scheimann A, Sanyal A, Chalasani N, et al. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *JAMA*. 2011;305(16):1659-68. doi: 10.1001/jama.2011.520
  50. Strange R, Shipman K, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes*. 2015;6(7):896-911. doi: 10.4239/wjdv6.i7.896
  51. Katiyar SK. Silymarin and skin cancer prevention: Anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects (Review). *Intern J Oncol*. 2005;26:169-76. doi: 10.3892/ijo.26.1.169
  52. Deep G, Agarwal R. Antimetastatic efficacy of silibinin: molecular mechanisms and therapeutic potential against cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(3):447-63. doi: 10.1007/s10555-010-9237-0
  53. Lee J, Kim S, Kim H, Lee T, Jeong Y, Lee C, Yoon M, Na Y, Suh D, Park N, et al. Silibinin polarizes Th1/Th2 immune responses through the inhibition of immunostimulatory function of dendritic cells. *J Cell Physiol*. 2007;210(2):385-97. doi: 10.1002/jcp.20852
  54. Anon (2017) [online]. Available at: [http://Al-Jassabi S, Saad A, Azirun MS, Al-Omari A. The role of Silymarin in prevention of Alloxan-induced diabetes mellitus in Balb/C mice. \*American-Eurasian J Toxicol Sci\*. 2011;3\(3\):172-6 \[Accessed 29 Nov. 2017\].](http://Al-Jassabi S, Saad A, Azirun MS, Al-Omari A. The role of Silymarin in prevention of Alloxan-induced diabetes mellitus in Balb/C mice. <i>American-Eurasian J Toxicol Sci</i>. 2011;3(3):172-6 [Accessed 29 Nov. 2017].)
  55. Anon (2017) [online]. Available at: [http://WHO monographs on selected medicinal plants. Fructus Silybi Mariae. Vol. 2. Geneva: World Health Organization; 2002. P. 300-16 \[Accessed 29 Nov. 2017\].](http://WHO monographs on selected medicinal plants. Fructus Silybi Mariae. Vol. 2. Geneva: World Health Organization; 2002. P. 300-16 [Accessed 29 Nov. 2017].)
  56. Malihi F, Hosseini-Tabatabaei A, Esmaily H, Khorasani R, Baeeri M, Abdollahi M. Improvement of inflammatory and toxic stress biomarkers by silymarin in a murine model of type one diabetes mellitus. *Open Life Sci*. 2009;4(3):369-80. doi: 10.2478/s11535-009-0014-4
  57. Liu J, Zhang M, Wang W, Grimsgaard S. Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database System Rev*. 2002. doi: 10.1002/14651858.cd003642.pub2
  58. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Loffredo L, Angelico F. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8341-50. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8341
  59. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Free Radical Biol Med*. 2012;52(9):1658-65. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.008
  60. Marin V, Gazzin S, Gambaro S, Dal Ben M, Calligaris S, Anese M, Raseni A, Avellini C, Giraudi P, Tiribelli C, Rosso N. Effects of Oral Administration of Silymarin in a Juvenile Murine Model of Non-alcoholic Steatohepatitis. *Nutrients*. 2017;9(9):1006. doi: 10.3390/nu9091006
  61. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Medica*. 2012;78(13):1458-77. doi: 10.1055/s-0032-1315117
  62. Fan J, Jia J, Li Y, et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Update 2010. *J Digest Dis*. 2011;12(1):38-44. doi: 10.1111/j.1751-2980.2010.00476.x
  63. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, Rosen CB, Batts KP. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transplantation*. 2001;7(7):608-14. doi: 10.1053/jlts.2001.25453