

Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени

Кособян Е.П., Смирнова О.М.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жировых капель, не связанное с употреблением алкоголя. НАЖБП зачастую является компонентом других заболеваний, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, и вносит свой вклад в распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения.

Бессимптомное течение заболевания, трудности его диагностики, отсутствие единой концепции лечения НАЖБП — актуальные проблемы, требующие более углубленного изучения и заслуживающие пристального внимания широкого круга специалистов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз, липиды, цитолиз, ферменты

Current concepts of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

Kosobyan E.P., Smirnova O.M.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — common chronic liver disease, characterized by pathological accumulation of fat droplets, not associated with alcohol. NAFLD is often a component of other diseases such as metabolic syndrome, diabetes, obesity, and contributes to the prevalence of CVD among the population.

Asymptomatic disease, the difficulty of diagnosis, the lack of a unified concept of treatment NAFLD — topical issues that require more in-depth study and worthy of attention a wide range of specialists.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cirrhosis, lipids, cytolysis, enzymes

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время признана во всем мире распространенным хроническим заболеванием печени [1], которое также может являться компонентом других заболеваний, таких как метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД), ожирение.

Впервые Ludwig и соавт. в 1980 г. опубликовали данные исследования биоптатов печени с типичной морфологической картиной алкогольного гепатита у больных, без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах, и сформулировали понятие «неалкогольный стеатогепатит» [2].

Современное понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий в себя три ее основные формы: жировой гепатоз (ЖГ), неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) и цирроз (как исход прогрессирующего НАСГ). Редко исходом НАСГ может являться гепатоцеллюлярная карцинома [3].

ЖГ (в литературе также используются термины: стеатоз печени, жировая дистрофия печени, жировая печень) — заболевание или синдром, обусловленный жировой дистрофией печеночных клеток. Характеризуется патологическим — внутри- (или) внеклеточным — отложением жировых капель. Морфологическим критерием ЖГ является содержание триглицеридов в печени свыше 5–10% сухой массы.

НАСГ — заболевание, для которого характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите — жировая дистрофия (ЖД) с воспалительной реакцией и фиброзом; однако больные с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение печени.

В последние годы отмечается возрастание интереса к данной проблеме, что обусловлено, в частности, увеличением частоты патологического ожирения среди населения промышленно развитых стран и последовавшим за этим ростом заболеваемости НАЖБП. Пациенты, страдающие МС, имеют максимальный риск развития НАЖБП. Установлен неуклонный рост заболеваемости [4].

В связи с тем, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает 1 место в мире, НАЖБП приобретает еще большее значение, т.к. проведенные исследования дают убедительные доказательства повышенного риска у таких пациентов. У большинства из них ожидается развитие ССЗ в долгосрочной перспективе [5].

Истинная распространенность НАЖБП неизвестна, однако, по оценкам последних исследований, распространенность НАЖБП и НАСГ среди общего числа населения может достигать 20–24 и 3% соответственно [6]. Проведенные исследования показали, что при заболеваниях, сочетающихся с инсулинорезистентностью, характерные изменения со стороны печени выявляются в 74% случаев [7].

Распространенность НАЖБП высока у лиц с инсулинорезистентностью при таких заболеваниях, как ожирение, СД 2 типа (СД2), дислипидемия и МС. МС и НАЖБП обычно сочетаются, и наличие МС часто предсказывает будущее развитие НАЖБП [8]. Так, с помощью ультразвука выявляется жировой гепатоз при СД2 в 50% [8] и 75% [9] случаев. В одном из исследований с помощью ультразвукового исследования было установлено наличие ЖГ у 48% пациентов с диагнозом «метаболический синдром» [10]. В этом же исследовании ЖГ был диагностирован в 39% из тех, у кого индекс массы тела (ИМТ) был 25 кг/м² или более, у 41% — из пациентов с диагностированным СД, у 32% — с дислипидемией [10].

Однако до сих пор не выяснены точные механизмы фиброгенеза печени. Фиброз выявляется у 20–37% пациентов с НАЖБП [11]. У 20% из них в течение 20 лет формируется цирроз с развитием печеночно-клеточной недостаточности. Популяционные исследования позволяют предположить, что 60–80% криптогенных циррозов печени являются исходами НАСГ [12].

Установлено, что сочетание СД2 и НАСГ в 2–2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (Bugianesi E. и соавт., 2007). Кроме того, у больных с НАЖБП в сочетании с СД и без установлена более высокая распространенность ССЗ, чем у пациентов без НАЖБП вне за-

висимости от тучности и традиционных факторов риска ССЗ [13].

Патогенез

Патогенез НАСГ до конца не изучен. Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены триглицеридами (ТГ), субстратами для синтеза которых являются жирные кислоты и глицерофосфат. Накопление жировых капель в печени может быть следствием избыточного поступления свободных жирных кислот в печень или усиленного их синтеза самой печенью из ацетилкоэнзима А, особенно при избытке последнего. Источниками глицерофосфата в гепатоците являются: а) глицерин, образующийся при гидролизе липидов; б) глюкоза, которая в ходе гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, запуская реакции синтеза ТГ. Таким образом, продукция ТГ в гепатоците находится в прямой зависимости от содержания в нем жирных кислот, ацетилкоэнзима А и глюкозы [14]. Если образование ТГ превалирует над синтезом липопротеидов и секрецией последних из гепатоцита в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), происходит накопление жира в гепатоците [15], что ведет к усилению процессов свободнорадикального окисления липидов с накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитием некрозов печеночных клеток [16]. В свою очередь, накопление продуктов ПОЛ участвует в метаболизме оксида азота, а именно — избыточном его потреблении, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию, способствует прогрессированию артериальной гипертензии, развитию сердечно-сосудистых осложнений [17]. Длительная гипертриглицеридемия в условиях инсулинорезистентности нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс и является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза.

Высококалорийное питание, малоподвижный образ жизни у генетически предрасположенных лиц вызывает выраженную постпрандиальную гиперлипидемию, а также активацию липолиза и, как следствие, — избыточное образование свободных жирных кислот (СЖК), что оказывает прямое липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы; стимулирует гликогенолиз в печени. Избыточная концентрация СЖК и постпрандиальная гиперлипидемия являются дополнительными предикторами формирования инсулинорезистентности [18], гиперинсулинемии и атеросклероза.

Инсулин является стимулятором ацетил-КоА карбоксилазы (АКК) и синтазы жирных кислот (ЖКС) — основных ферментов, иницирующих липогенез *de novo*, который приводит к стеатозу печени. СЖК обладают прямой и опосредованной ПОЛ токсичностью. Их действие приводит к ингибированию К/NaATФ-азы, угнетению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования, активизации PPAR- α пути утилизации избытка СЖК [18]. При снижении защитных свойств мембраны гепатоцитов от СЖК-токсичности происходит прямое или опосредованное окислительным стрессом повреждение митохондрий, апоптоз и некроз гепатоцитов [19]. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток печени (ЗКП) — основных продуцентов экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (ЭКМ), ведет к нарушению равновесия фиброгенез-фибролиза с активацией фиброгенеза. Продукты окислительного стресса способны индуцировать синтез ЭКМ даже при отсутствии значительных повреждений гепатоцитов и воспаления. Вследствие повторяющихся повреждений накопление фибриллярного экстрацеллюлярного матрикса отражает невозможность эффективного ремоделирования и регенерации. Непосредственное отношение к процессу имеет также нарушение эпителиально-мезенхимального взаимодействия, которое наблюдается при всех пролиферативных про-

цессах, связанных с повреждением холангиоцитов. При этом пролиферация клеток, продуцирующих внеклеточный матрикс и прогрессирование фиброгенеза, происходит согласованно [20]. С клинической точки зрения эти процессы могут стать причиной формирования цирроза печени [21].

Распространенная модель патогенеза НАЖБП — теория «двух ударов». Первым ударом служит развитие ЖД, вторым — стеатогепатит. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и развивается стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». В условиях инсулинорезистентности увеличивается липолиз в жировой ткани, избыток СЖК поступает в печень. В итоге количество жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс — «второй удар» с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита [21].

Висцеральная жировая ткань, в отличие от подкожной, богаче кровоснабжается и иннервируется. Адипоциты висцеральной жировой ткани, обладая высокой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина, секретуют СЖК непосредственно в воротную вену. Высокие концентрации СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, с другой — препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, что приводит к гиперинсулинемии и потенцирует инсулинорезистентность [22]. Инсулинорезистентность способствует накоплению жирных кислот в печени. Таким образом, НАЖБП следует рассматривать как динамичный процесс, который происходит на перекрестке между периферическими и метаболическими изменениями печени, где стеатоз печени и инсулинорезистентность потенцируют действие друг друга [4].

Инсулин занимает ведущее место в регуляции липолиза и разделении в гепатоцитах митохондриального β -окисления и синтеза холестерина ЛПОНП. Инсулинорезистентность играет принципиальную роль в патогенезе НАЖБП. Это послужило предпосылкой к изучению взаимосвязи инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией и НАЖБП.

Разные медиаторы (СЖК, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), адипонектин и др.) активно секретируются в жировой ткани и регулируют чувствительность рецепторов к инсулину, а также участвуют в атерогенезе, что повышает риск возникновения ССЗ.

Запасание энергии в печени происходит путем отложения ТГ при участии апопротеина В-100 (Апо-В100), который связывается с белком микросомальным переносчиком триглицеридов (МПТ) и приводит к формированию пула, содержащего ТГ, переходящие в ЛПОНП [23].

Инсулин препятствует разрушению Апо-В100 [24] и стимулирует специфический фактор адипоцитов SREBP-1C (фактор детерминации и дифференцировки адипоцитов (ADD-1)). При длительном положительном балансе энергии инсулин повышает его экспрессию; за счет избытка жирных кислот активируется система PPAR- γ . Эти две системы увеличивают экспрессию ключевых ферментов, вовлеченных в запасание жира. Каждая жировая клетка увеличивается в размере и запасает больше жира. Активация этих систем является также стимулом для дифференцировки преадипоцитов в новые адипоциты. Таким образом, длительно существующий положительный баланс энергии может приводить как к увеличению размеров адипоцитов (гипертрофия), так и к увеличению их количества (гиперплазия).

Обнаружено, что ожирение оказывает стимулирующее действие на эндоканабиноидную систему, вызывая гиперактивацию Cb1-рецепторов, в частности посредством гиперэкспрессии агониста канабиноидных рецепторов Анандамида, который акти-

вирует рецептор Сb1, что приводит к гиперэкспрессии SREBP-1C и, следовательно, увеличению липогенеза de novo в печени и фиброгенеза [25]. Эндоканабиноидная система индуцирует периферический липолиз через активацию липопротеинлипазы и подавление продукции адипонектина [26].

Адипонектин — гормон жировой ткани, являющийся инсулинсенситайзером и антиатерогенным фактором. Установлено, что у тучных людей его уровень снижен [27]. Адипонектин предотвращает явления апоптоза и некроза в гепатоцитах за счет снижения выработки ФНО-α и индукции PPAR-α-активности [28].

Адипонектин инактивирует АКК и ЖКС, но активирует печеночную карнитин-пальмитоил трансферазу (КПП-I) [29], участвующую в синтезе ЖК. КПП-I, расположенная на внутренней поверхности наружной мембраны митохондрий, является скоростью-лимитирующим ферментом на стадии транспорта ЖК. На активность этого фермента влияет также уровень малонил-КоА. При поступлении углеводов концентрация малонил-КоА внутри клетки повышается, и это подавляет активность КПП-I и переключает метаболизм на синтез ЖК и ТГ [30].

Антагонистом адипонектина является лептин, еще один цитокин жировой ткани. Он необходим для активации ЗКП и развития фиброза [7].

SREBP-1C активируется также печеночным рецептором LXR-α, который функционирует в качестве холестерина сенсора, активируемого в ответ на повышение уровня внутриклеточного холестерина в гепатоцитах и других типах клеток [31]. Он индуцирует АКК, ЖКС и SREBP-1C транскрипцию через ретиноидный рецептор X-α (RXR-α) [32], а также транскрипцию печеночного гена SCD-1, отвечающего за производство жирных кислот.

Установлено, что RXR-α опосредует транскрипционную активность PPAR-α, который является кислото-чувствительным

ядерным рецептором печени. Его активация увеличивает доступность жирных кислот для окисления, что приводит к значительному уменьшению их содержания в печени. Применение экзогенных PPAR-α-агонистов предотвращает НАЖБП у мышей с ожирением и способствует ее регрессии в экспериментальных моделях НАЖБП [33].

Известно, что у пациентов с НАЖБП снижен уровень Грелина, гормона, вырабатываемого в желудке и двенадцатиперстной кишке и являющегося центральным стимулятором аппетита. Грелин индуцирует АКК и ЖКС экспрессию. Высказывалось предположение, что уровень Грелина может рассматриваться как предвестник ЖГ у пациентов с дефицитом питания [34].

У лиц с ожирением повышена сывороточная концентрация ФНО-α.

ФНО-α активирует белок, стимулирующий защитные воспалительные реакции — ингибитор каппа-киназы-бета (IKKβ) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к нарушению связывания инсулина с рецептором. Воздействие ФНО-α на инсулиновый рецептор типа 1 (IRS-1) проявляется в его фосфорилировании, в результате чего уменьшается его сродство к инсулину, снижается количество специального транспортного белка GLUT4, обеспечивающего вход глюкозы в клетку, что выражается в виде снижения захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастания гипергликемии, которая приводит к повреждению эндотелия сосудов и формированию СД2 [14]. Гладкомышечные и эндотелиальные клетки стенки сосуда под воздействием ФНО-α усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), играющего ведущую роль в патогенезе атеросклероза.

Примечателен тот факт, что цитокины являются одним из основных стимуляторов регенерации печени. Известно, что ФНО-α способен инициировать некроз печени, но в нор-

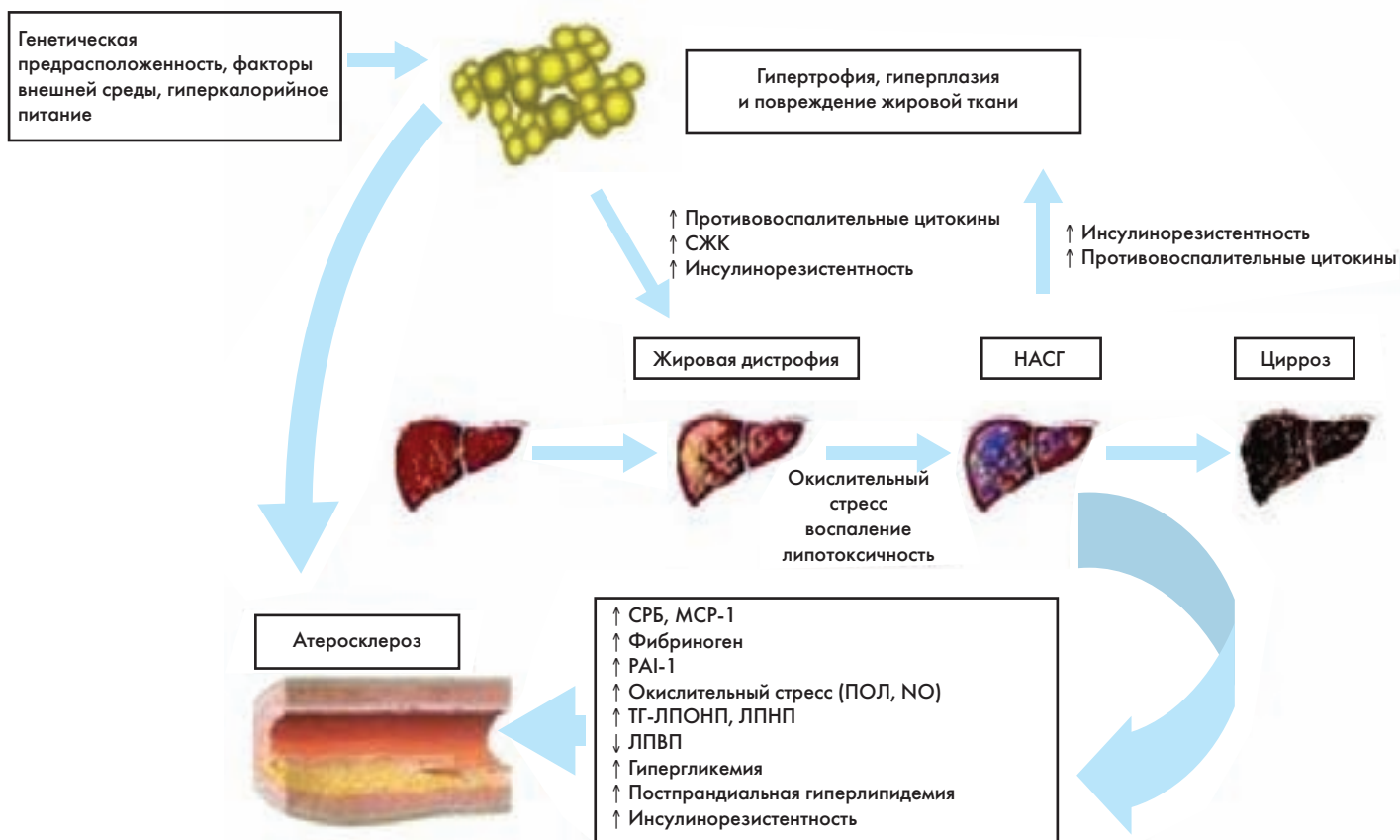


Рис. 1. Схема патогенеза НАЖБП [5]

Таблица 1

Сердечно-сосудистые заболевания	
Кардиометаболические риски	Основные симптомы и проявления
- Висцеральное ожирение - Инсулинорезистентность - Атерогенная дислипидемия ($\uparrow$ТГ, $\downarrow$ЛВП, ЛНП, ОХ) - Нарушение углеводного обмена (НТГ, СД) - Нарушение фибринолиза ($\uparrow$РАI-1, фибриноген) - Воспаление ($\uparrow$СРБ) - Провоспалительные цитокины ($\uparrow$ФНО-α, $\uparrow$МСР-1) - СПКЯ ($\downarrow$ГСПГ, $\uparrow$своб. тестостерон) - НАЖБП	- Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии - Увеличение толщины комплекса интимы-медиа сонной артерии - Тромбогенная трансформация сосудистой стенки - Нарушение гемостаза - Атеросклероз / ИБС - Артериальная гипертензия - Ранняя дисфункция левого желудочка - Дислипидемия - Гиперандрогения

Таблица 2

Метаболический синдром	
Фактор риска	Основные симптомы и проявления
- Окружность живота: мужчины (>102 см) женщины (>88 см) - Триглицериды: $\geq 1,7$ ммоль/л - Липопротеиды высокой плотности: мужчины ($<1,2$ ммоль/л) женщины ($<1,0$ ммоль/л) - Артериальное давление: $\geq 130/85$ мм рт.ст. - Глюкоза натощак: $\geq 5,5$ ммоль/л	- Абдоминально-висцеральное ожирение - Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия - Дислипидемия - Артериальная гипертензия - Нарушение толерантности к глюкозе / СД2 - Ранний атеросклероз / ИБС - Нарушения гемостаза - Гиперурикемия и подагра - Микроальбуминурия - Гиперандрогения

мальных гепатоцитах некроза не происходит, т.к. ФНО- α -целевые гены обычно экспрессируются на минимальном уровне [35]. Сывороточный уровень ФНО- α не одинаков у пациентов со стеатозом печени и НАСГ и, как правило, выше у больных с НАСГ, хотя разница не всегда статистически значима [36].

Интерлейкину-6 (ИЛ-6) отводится особая роль «гепатоцит-активирующего фактора». ИЛ-6 может индуцировать синтез многих острофазных белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок (СРБ), повышение которых является общеизвестным фактором риска ССЗ.

Свободнорадикальные соединения, возникающие в процессе окислительного стресса (O_2^- и $ONOO^-$), активируют образование ядерного транскрипционного фактора NF- κB в жировой ткани. Последний путем увеличения экспрессии цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) опосредует механизмы, способствующие тромбогенной трансформации сосудистой стенки. Интересно, что адипоциты, кроме провоспалительных протеинов, экспрессируют и рецепторы к ним, следовательно, адипоциты являются как источником, так и мишенью этого воспалительного сигнала.

Хроническое воспаление печени сопровождается усилением продукции трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР- $\beta 1$) купферовскими и воспалительными клетками. ТФР- $\beta 1$ представляет собой многофункциональный цитокин и при хронических заболеваниях печени он является причинным фактором ее фиброза посредством активизации ЗКП.

Определенную роль в прогрессировании НАСГ играет ангиотензин II (АТII). Установлено, что он, способствуя пролиферации миофибробластов, клеточной миграции, синтезу коллагена и провоспалительных цитокинов, активирует процессы фиброгенеза в печени, усугубляет инсулинорезистентность, окислительный стресс и перегрузку печени железом [37]. В одном из исследований показано, что экспрессия рецепторов АТII первого типа при НАСГ наблюдалась не только в гладко-

мышечных клетках, но и в активизированных звездчатых клетках и паренхимальных клетках печени, хотя их общая экспрессия была снижена. Количество рецепторов АТII первого типа коррелировало с тяжестью портальной гипертензии. При циррозе в печени усиливалась экспрессия ангиотензин-превращающего фермента и химазы [38].

В условиях гипергликемии, гиперинсулинемии и гипертриглицеридемии повышается экспрессия гена ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) в культуре гладкомышечных, жировых и печеночных клеток человека. РАI-1 ингибирует тканевую и урокиназный активаторы плазминогена, играет важную роль в предопределении расположенности к кардиоваскулярным заболеваниям. Повышение содержания РАI-1 в крови наблюдается при СД, ожирении и НАЖБП, для которых характерны инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, а также при артериальной гипертензии (рис. 1).

Примечательно, что НАЖБП может ассоциироваться с инсулинорезистентностью без ожирения у людей без СД, а значит — при развитии у лиц с нормальным весом может являться предиктором ранних метаболических расстройств и заболеваний.

У пациентов с НАЖБП установлено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии и увеличение толщины комплекса интимы-медиа (ТКИМ) сонной артерии — маркеров раннего атеросклероза [39]. Доказано, что величина ТКИМ менее 0,86 мм связана с низким риском ССЗ, а более 1,1 — с высоким. У пациентов с НАЖБП ее значение составляет в среднем 1,14 мм [40]. При этом уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии коррелирует со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста, инсулинорезистентности и других компонентов МС [41]. Кроме того, пациенты с НАЖБП при отсутствии ожирения, гипертензии и диабета имеют эхокардиографические признаки ранней дисфункции левого желудочка [42].

На основании ряда исследований установлено, что повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови, харак-

терное для НАЖБП, предвещает повышение риска ССЗ [43] независимо от традиционных факторов риска и компонентов МС. Таким образом, саму НАЖБП можно считать независимым фактором риска ССЗ, помимо других общеизвестных (табл. 1).

Установленными факторами риска развития ССЗ являются практически все составляющие МС, а их сочетание многократно ускоряет их развитие (табл. 2).

Как сказано выше, НАЖБП может существовать как отдельная нозологическая единица, так и как компонент других заболеваний, ассоциированных с инсулинорезистентностью (МС, ожирение, СД2). Эти заболевания имеют общие патогенетические факторы, предопределяющие их развитие и прогрессирование, следовательно, могут сочетаться и потенцировать развитие друг друга (рис. 2).

Диагностика

Главная особенность НАЖБП и НАСГ — это бессимптомность. Чаще всего болезнь выявляется случайно — на основании лабораторных или инструментальных тестов, проводимых пациентам с МС.

Симптомы НАСГ неспецифичны и отражают сам факт поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести. Астеновегетативный синдром является характерным признаком и обнаруживается у большей половины пациентов с НАСГ; реже отмечается не связанный с чем-либо дискомфорт в правом верхнем квадранте живота. Появление жалоб на кожный зуд, анорексию, диспептический синдром наряду с развитием желтухи и симптомокомплекса портальной гипертензии свидетельствует о далеко зашедшей стадии НАСГ [44].

Диагностический поиск проводится в связи с выявлением у больного следующих признаков [45]:

- бессимптомное повышение уровней аминотрансфераз;
- необъяснимое существование постоянной гепатомегалии;
- гепатомегалия при радиологическом исследовании;
- исключение всех других причин, приводящих к гепатомегалии.

Нередко повышение активности аминотрансфераз или постоянная «бессимптомная» гепатомегалия выявляются у больных СД2 или пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (30–50%), при желчнокаменной болезни (10–15%), у лиц, получающих гиполипидемическую терапию (5–13%) [45]. Редко у пациентов с НАСГ отмечаются такие признаки хронического заболевания печени, как телеангиоэктазии и пальмарная эритема [44]. Признаки НАЖБП обнаруживаются у 10–15% людей без клинических проявлений МС.

Постановка этого диагноза достаточно сложна ввиду необходимости исключения всех других причин, вызывающих цитолиз, макровезикулярный стеатоз и воспалительно-деструктивные изменения в печени. Следует исключить вторичный характер поражения печени (табл. 3).

Исключить также необходимо алкогольное поражение печени. Критерием является количество употребляемого алкоголя в сутки [11].

Ежедневный прием алкоголя: до 30 г — для мужчин и до 20 г — для женщин:

- 350 мл пива;
- 120 мл вина;
- 45 мл крепких напитков.

При осмотре у 30–100% больных обнаруживается ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) или избыток массы тела, коррелирующие со степенью стеатоза печени [46]. Снижение мышечной массы имеет место у 15–30% больных, однако трудно диагностируется из-за ожирения [44].

Биохимические признаки НАЖБП включают в себя показатели синдромов цитолиза (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ))

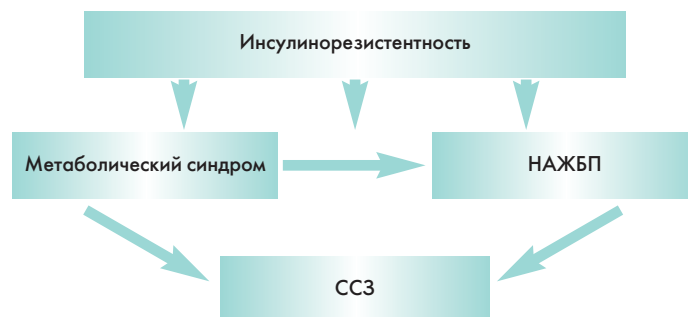


Рис. 2. Взаимосвязь НАЖБП с другими заболеваниями

Таблица 3

Причины, вызывающие вторичное поражение печени	
Лекарственные препараты	• Амiodарон • Глюкокортикоиды • Синтетические эстрогены • Блокаторы кальциевых каналов (Дилтиазем) • Цитотоксические / цитостатические препараты (Метотрексат, Озацидин, Азауридин, L-аспарагиназа) • Тамоксифен • Кокаин • Аспирин • Тетрациклин • Гидралазин • Вальпроевая кислота • Пергексиллина малеат • Антивирусные препараты • Антибиотики (тетрациклин, пуромицин, блеомицин) • Нестероидные противовоспалительные препараты
Нутрициологические факторы	• Полное парентеральное питание • Голодание • Быстрое снижение массы тела • Низкобелковая диета
Хирургические вмешательства	• Гастропластика • Еюноилеальное шунтирование • Обширная резекция тощей кишки • Наложение билиарно-панкреатической стомы
Метаболические или генетические	• Болезнь Вольмана • Болезнь Вебера-Крисчена • Липодистрофия региональная • Тирозинемия • Абетолипопротеинемия • Отложение эфиров холестерина • Острая «жирная печень» при беременности
Экзогенные гепатотоксины	• Органические растворители • Масляные растворители • Фосфор • Ядовитые грибы • Внешние гепатотоксины
Другие	• Синдром избыточной бактериальной пролиферации в тонкой кишке • Синдром нарушенного всасывания • Воспалительные заболевания кишечника • Малый дивертикул кишки с инфекцией • СПИД

Таблица 4

Общая характеристика НАЖБП

- Содержание жира в печени более 5–10% (по данным гистологического исследования)
- Умеренное употребление алкоголя (до 30 г для мужчин и до 20 г для женщин)
- Отсутствие данных за вторичное поражение печени
- Распространенность в популяции 20–24% (в основном как компонент МС)
- Гистологические признаки НАСГ
- Самая распространенная причина повышения печеночных трансаминаз

и холестаза (повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), прямого билирубина, холестерина).

Существуют предикторы, позволяющие предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП с развитием стеатогепатита и фиброза, которые были установлены при проведении статистической обработки результатов большого количества наблюдений [47].

К ним относятся:

- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- ИМТ более 28 кг/м²;
- увеличение активности АЛТ в два раза и более;
- уровень ТГ более 1,7 ммоль/л;
- наличие артериальной гипертензии;
- СД2;
- индекс ИР (НОМА-IR) более 5.

Выявление более двух критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени [41]. Исследуется роль наследственной предрасположенности. Известно, что генетические факторы (дефекты β -окисления, изменение структуры митохондриальной ДНК, наличие определенных локусов антигенов системы HLA) могут также предопределять прогрессирующее течение НАЖБП. По некоторым данным, среди пациентов с НАСГ чаще встречаются гетерозиготы по C282Y [48].

При лабораторном исследовании для НАЖБП характерны следующие изменения:

- повышение активности АЛТ и АСТ аминотрансфераз не более чем в четыре-пять раз, индекс АСТ / АЛТ — не более 1, чаще повышена активность АЛТ;
- повышение активности ЩФ и ГГТП; обычно не более чем до 2 норм [44];
- гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия;
- гипергликемия (НТГ или СД2);
- гипоальбуминемия, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени у пациентов с далеко зашедшей стадией НАЖБП [49].

Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь при формировании цирроза печени, однако гипоальбуминемия при НАСГ встречается у больных с диабетической нефропатией. До развития гиперспленизма при циррозе печени гематологические нарушения для НАСГ не характерны. У 10 – 25% больных выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела, значение которых неясно [44].

Необходимо отметить, что у больных НАЖБП с гистологически верифицированной ЖД без воспаления и повреждения гепатоцитов практически отсутствуют какие-либо клинические и лабораторные признаки заболевания печени [44].

Основным дифференциальным отличием ЖГ от НАСГ, доступным в клинической практике, может быть выраженность биохимического синдрома цитолиза [41]. При анализе лабораторных данных, полученных в специализированных клиниках, цитолиз описывается у 50 – 90% больных НАСГ. Чаще активность АЛТ выше, нежели АСТ, но иногда, особенно у больных с трансформацией в цирроз печени, активность АСТ преобладает. В отличие от поражений печени иной природы, цитолиз при НАСГ постоянный, хотя колебания уровня АЛТ возможны. Степень гипертрансаминаземии не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени [44].

По данным некоторых исследований, уровень АЛТ наряду с другими метаболическими факторами является показателем инсулинорезистентности. Что предполагает возможность использования этого показателя в качестве дополнительного маркера у пациентов с инсулинорезистентностью. В то же время, по данным некоторых исследований, пониженный уровень АЛТ в сыворотке крови в сочетании с высоким ИМТ может свидетельствовать о вероятном наличии тяжелого фиброза при НАСГ [50].

Таким образом, имеется ряд признаков, характерных для данного заболевания (табл. 4).

Следует отметить, однако, что отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза [51].

НАСГ характеризуется апоптозом гепатоцитов, и на поздних стадиях заболевания активированные каспазы (в частности каспазы-3 и каспазы-7) расщепляют печеночный белок-филамент цитокератин-18 (ЦК-18). По данным одного из исследований, измерение количества фрагментов ЦК-18 позволяет дифференцировать НАСГ от стеатоза или нормальной печеночной ткани. Таким образом, уровень количества фрагментов ЦК-18 более 395 Ед/л может свидетельствовать о наличии НАСГ. Специфичность и чувствительность метода составляет 99,9% и 85,7% соответственно [52]. Определение повышения активности каспаз в крови является сильным и независимым предиктором НАСГ. Более того, степень апоптоза коррелирует с тяжестью стеатогепатита и стадией фиброза. Антитела к каспазообразованным осколкам ЦК-18 являются показателем раннего апоптоза клеток [53]. Данный неинвазивный метод дифференциальной диагностики может помочь практическим врачам в отборе пациентов для проведения биопсии печени, а также в определении гистологической тяжести заболевания у больных с НАЖБП, в оценке прогрессирования заболевания и ответа на лечение.

«Золотым стандартом» диагностики и определения стадии развития НАЖБП по-прежнему является пункционная биопсия печени [54].

Так как основные печеночные тесты, используемые в клинической практике, не специфичны и не всегда коррелируют с гистологическими изменениями (повреждение, воспаление, фиброз), биопсия печени, точнее ее адекватная оценка, занимает центральное место в диагностике НАСГ и определении эффективности терапевтического воздействия [55].

Обязательными показаниями для биопсии являются [41]:

- возраст старше 45 лет и хронический цитолиз неустановленной этиологии;
- сочетание хронического цитолиза неустановленной этиологии, по крайней мере с двумя проявлениями МС, независимо от возраста.

Биопсия печени не показана в тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме.

Морфологическое исследование позволяет определить степень активности НАСГ и стадию фиброза печени. Классификация Brunt E. (2002) позволяет верифицировать НАЖБП наиболее точно и проводить дифференциальный диагноз НАСГ с другими диффузными поражениями печени, в том числе с тяжелым алкогольным стеатогепатитом [56] (табл. 5).

Существует классификация Brunt E. (1999, 2001), позволяющая оценить степень стеатоза, активность воспаления и стадию фиброза печени на основании выраженности тех или иных морфологических признаков, что имеет большое значение для постановки диагноза практикующим врачом (табл. 6, 7) [57].

Таблица 5

Морфологические критерии НАЖБП	
«Необходимые признаки» (компоненты 1-го порядка)	Стеатоз (крупно- и мелкокапельный) с максимумом в 3 зоне ацинуса Смешанное, мягкое лобулярное воспаление Рассеянная инфильтрация нейтрофилами и мононуклеарами Баллонная дистрофия гепатоцитов, более выраженная в гепатоцитах 3 зоны с признаками жировой инфильтрации
«Обычно присутствующие, но не обязательные» признаки (компоненты 2-го порядка)	Перисинусоидальный фиброз в 3 зоне ацинуса Гликогеноз ядер 1 зоны Липогранулемы в дольках Ацидофильные тельца или PAS-позитивные глобулы в клетках Купфера Жировые кисты
«Могут присутствовать, но не обязательны для диагностики» (компоненты 3-го порядка)	Отложения железа в гепатоцитах 1 зоны или рассеянные вдоль синусов Мегамитохондрии в гепатоцитах Тельца Мэллори в гепатоцитах с баллонной дистрофией преимущественно в 3 зоне ацинуса (в 1 зоне ацинуса при СД2 или в результате приема Амиодарона)

Таблица 6

Активность НАСГ			
Степень	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
1 (мягкий НАСГ)	33-66%; крупнокапельный	минимальная, в 3-й зоне ацинуса	лобулярное – рассеянная или минимальная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ) и мононуклеарами портальное – отсутствует или минимальное
2 (умеренный НАСГ)	33-66%; крупно- и мелкокапельный	умеренная, в 3-й зоне ацинуса	лобулярное – умеренная инфильтрация ПМЯЛ и мононуклеарами* портальное – отсутствует или мягкое, умеренное
3 (тяжелый НАСГ)	>66% (3-я зона или панацинарно); крупно- и мелкокапельный	доминирует в 3-й зоне ацинуса, представлена панацинарно	лобулярное – выраженная рассеянная инфильтрация ПМЯЛ и мононуклеарами** портальное – мягкое, умеренное, не активнее лобулярного

* может не быть ассоциировано с баллонной дистрофией гепатоцитов и / или перичеселлюлярным фиброзом;

** максимально выражено в 3-й зоне ацинуса наряду с баллонной дистрофией и перисинусоидальным фиброзом.

Таблица 7

Стадии фиброза печени при НАСГ	
1-я стадия	Перисинусоидальный / перичеселлюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый или распространенный
2-я стадия	1-я стадия + очаговый или распространенный перипортальный фиброз
3-я стадия	Мостовидный фиброз, очаговый или распространенный
4-я стадия	Цирроз печени

На основе существующей классификации была разработана и предложена Шкала активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS), представляющая комплексную оценку морфологических изменений в баллах и объединяющая такие критерии, как стеатоз (0–3), лобулярное воспаление (0–2) и баллонную дистрофию гепатоцитов (0–2). Сумма баллов менее 3 позволяет исключить НАСГ, а более 5 свидетельствует о наличии у пациента стеатогепатита [58]. Такая шкала также незаменима для оценки динамики НАЖБП.

При отсутствии у пациента клинической симптоматики, выявлении отклонений функциональных печеночных тестов и при невозможности проведения гистологического исследования ткани печени УЗИ может служить недорогим и надежным методом для распознавания стеатоза печени, особенно при наличии у больного одного или более факторов риска развития НАСГ, а также позволяет следить за динамикой заболевания.

Выделяют четыре основных ультразвуковых признака стеатоза печени:

- дистальное затухание эхосигнала;
- диффузная гиперэхогенность паренхимы печени («яркая печень»);
- увеличение эхогенности печени по сравнению с почками;
- нечеткость сосудистого рисунка [57].

Однако иногда изменения на УЗИ бывает трудно отличить от фиброза и даже цирроза печени. В ряде случаев выявить жировую инфильтрацию печени позволяют компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Оценивались возможности компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в установлении выраженности стеатоза печени. Результаты КТ сравнивали с результатами гистологического исследования печени. Согласно полученным данным, чувствительность и специфичность для КТ без контрастирования в выявлении стеатоза печени составили 33 и 100% соответственно, для КТ с контрастированием — 50 и 83% соответственно, для МРТ — 88 и 63% соответственно.

Лечение

Совершенно очевидно, что у большей части пациентов НАЖБП характеризуется длительным, стабильным бессимптомным течением. Поэтому, по современным представлениям, специальная фармакотерапия показана только больным с прогрессирующим течением этого заболевания или высоким риском его прогрессии. Ожирение, СД2, гиперлипидемия — основные состояния, ассоциируемые с развитием НАЖБП.

Таблица 8

Фармакотерапия	
Гиполипидемические препараты	Аторвастатин Клофибрат Безафибрат Гемфиброзил Липофарм, Липостабил Пробукол Орлистат
Желчегонные	Хофитол
Гепатопротекторы	Урсодезоксихолевая кислота Метадоксин Селимарин, Силибинин
Инсулинсенситайзеры	Бигуаниды Глитазоны
Ферменты	Бетаин
Антиоксиданты	N-ацетилцистеин α -токоферол (витамин E) α -липоевая (тиоктовая) кислота β -каротин Лецитин Селен S-аденозинметионин
Вазодилататоры	Пентоксифиллин
Антагонисты рецепторов АТII	Лозартран
Антимикробные препараты	Метронидазол Нифуроксазид Рифаксимин Полимиксин В
Пребиотики, пробиотики, эубиотики	Лактулоза (Дюфалак) Эубикор
Гормоны	Грелин

Следовательно, лечение и / или профилактика этих состояний должны приводить к улучшению состояния печени [56] (табл. 8).

Необходимыми условиями для устранения главного патогенетического фактора НАЖБП — инсулинорезистентности также являются действия, направленные на снижение веса: изменение образа жизни, гипокалорийное питание, расширение двигательной активности.

Для лиц с избыточной массой тела и ожирением реально достижимая цель — снижение массы тела примерно на 7–10% за 6–12 месяцев. Снижение массы тела должно сочетаться с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 минут в день. Регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинорезистентность. Многочисленные данные о влиянии снижения массы тела на состояние печени весьма противоречивы. Показано, что быстрая потеря массы тела закономерно приводит к нарастанию активности воспаления и прогрессии фиброза. В то же время ее снижение на 11–20 кг/год положительно влияет на выраженность стеатоза и воспаления, степень фиброза печени [59]. Безопасной считается потеря веса до 1600 г в неделю для взрослых и до 500 г в неделю для детей, достигаемая при суточном калораже 25 ккал/кг и активных физических упражнениях [60] или применении ингибитора кишечной липазы орлистата. При этом на фоне нормализации биохимических показателей активности печени отмечается достоверное уменьшение стеатоза, воспаления, повреждения и фиброза печени [61].

Необходимо отметить, что активность трансаминаз на фоне голода и быстрой потери веса нередко снижается или даже становится нормальной, но гистологически при этом отмечается резкое ухудшение (центральные некрозы, портальное воспаление, перипортальный фиброз) состояния печени, за исключением, может

быть, степени ЖД. Ранее используемая для снижения массы тела операция наложения еюноилеального анастомоза, приводившая к быстрому ее падению, в настоящее время не проводится из-за высокого риска развития НАСГ. Достаточно широко применяемая сейчас операция наложения желудочного бандажа позволяет пациентам медленно (2,7–4,5 кг/мес) терять массу тела, предупреждая развитие НАСГ [59].

Особого внимания заслуживает рассмотрение подходов к лечению НАЖБП, ассоциированной с СД2. Очевидно, что применение лекарственных препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, может привести к улучшению течения НАЖБП.

Эффекты бигуанидов обусловлены уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого через активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что приводит к снижению синтеза ТГ из жирных кислот и митохондриального β -окисления. Кроме того, бигуаниды подавляют экспрессию ФНО- α в печени и индуцированных этим цитокином механизмов, приводящих к стеатозу, а также экспрессию SREBP-1 в гепатоцитах [44].

Основным механизмом действия метформина на повышение фибринолиза является снижение уровня PAI-1, что имеет место у больных СД2 вне зависимости от его дозы. Помимо снижения PAI-1, метформин уменьшает также и пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке *in vitro* и скорость атерогенеза у животных.

Проведены исследования, сравнивающие эффективность применения метформина и диетотерапии [62]. В исследование было включено 20 пациентов (без СД и ожирения). Проводилась оценка функции печени и уровня инсулина и инсулинорезистентности (в эугликемии и гиперинсулинемии при проведении клэмп-теста). Биопсия печени была проведена 14 больным, которые получали метформин (500 мг $\times$ 2 р/д), и шести пациентам, находившимся на диетотерапии в течение четырех месяцев. Оценка гистологического улучшения не проводилась. Единственное существенное различие между двумя группами было в уровне АЛТ. Группы пациентов не отличались значимо по показателям снижения веса. Хотя проводимое активное лечение вызвало повышение уровня молочной кислоты (до 30% активно леченых пациентов), только у одного пациента показатель лактата выходил за рамки нормального диапазона более 2 ммоль/л (2,2 ммоль/л) [62].

Ugun с соавт. [63] проводили исследования, включавшие 36 пациентов с НАСГ, разделенных на две группы. Одна группа получала метформин (в дозе 850 мг) вместе с диетой, контрольная группа была ограничена в питании (1600–1800 калорий в день). По сравнению с группой контроля в первой группе были выявлены улучшения по следующим показателям: снижение уровня АЛТ (с $83,5 \pm 24,6$ до $46,4 \pm 23,3$ Ед/л соответственно, $p=0,0001$) и АСТ ($57,9 \pm 17,3$ против $35,8 \pm 10,5$ Ед/л, $p=0,0001$). В контрольной же группе: АЛТ (с $72,8 \pm 31,2$ до $55,4 \pm 16,3$ Ед/л, $p=0,001$) и АСТ (с $48,1 \pm 26,3$ до $41,3 \pm 13,5$ Ед/л, $p=0,06$). Изменений в печени при биопсии субъектов после лечения не наблюдалось.

В других исследованиях по оценке эффективности метформина [64–66] было показано улучшение показателей индекса инсулинорезистентности (по оценке QUICKI, HOMA или KITT-методов). В трех исследованиях [64] сообщалось о снижении показателей функции печени, и одно исследование показало незначительное увеличение этих показателей [65].

С точки зрения гистологического улучшения только в одном сообщении [66] показаны статистические различия при воспалении, стеатозе, фиброзе, а также глобальных оценок НАСГ после лечения.

Изучение эффективности метформина (1500 мг/сут или 20 мг/кг/сут) в терапии (4–6 мес.) больных НАСГ показало, что на фоне снижения массы тела (около 1,5 кг/мес) происходит нормализация трансаминаз, уменьшаются гиперхолестерине-

Таблица 9

Исследования эффективности инсулинсенситайзеров в лечении НАЖБП

С использованием метформина	С использованием глитазонов
Nair S. и соавт., 2004 Blaszkyk H. и соавт., 2005 Bugianesi E. и соавт., 2005 Duseja A. и соавт., 2006	Azuma T. и соавт., 2002 Neuschwander-Teri B.A. и соавт., 2003 Promrat K. и соавт., 2004

мия, гипертриглицеридемия и гепатомегалия. Верифицирована аналогичная экспериментальным данным положительная гистологическая динамика [67].

Тиазолидиндионы (глитазоны) селективно улучшают чувствительность к инсулину, активируя PPAR-γ, стимулируя активность клеточного транспортера глюкозы GLUT4, вследствие чего улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижаются концентрации глюкозы, инсулина, ТГ, неэстерифицированных жирных кислот и ФНО-α в крови [44].

Эффективность использования тиазолидиндионов (пиоглитазона, росиглитазона) была оценена в трех исследованиях [68–70]. Средний возраст пациентов в каждом исследовании был 40–46 лет. В двух исследованиях использовался пиоглитазон, а в одном – росиглитазон в разных дозах (пиоглитазон – 15–30 мг/сут и росиглитазон – 4 мг/сут). Исследования продолжались от 12 [70] до 48 недель. В двух исследованиях оценивали

инсулинорезистентность по индексу НОМА-IR [68, 69], в другом проводилось сравнение уровней инсулина сыворотки [70]. О биопсиях печени после лечения сообщали в двух исследованиях [68, 69]. Во всех работах доказано уменьшение инсулинорезистентности, существенное уменьшение уровней АЛТ, АСТ. Биопсии после испытаний показали статистически существенные улучшения [68, 69]. Сообщалось также о побочных эффектах: увеличении веса, повышении уровня лактата сыворотки, кошмарных сновидениях, отеках. Процент выведенных из исследования был высок: 11 из 60 обследуемых. О случаях печеночной недостаточности не сообщалось.

В настоящее время продолжают исследования эффективности инсулинсенситайзеров в лечении НАЖБП (табл. 9).

В связи с отмечающимся неуклонным ростом распространенности среди населения ожирения, МС и СД проблема диагностики и лечения НАЖБП будет приобретать еще большую актуальность. Слабое освещение в медицинской литературе приводит к малой информированности врачей о возможных исходах этого состояния и представляет огромную проблему. Сложность верификации диагноза, поиск достоверных и высокоинформативных маркеров заболевания и новых неинвазивных методов диагностики делает необходимым проведение дальнейших исследований. Это и является целью многоцентровых исследований, которые планируются в настоящее время [52].

Литература

- Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // J. Clin. Gastroenterol. 2006. 40. – P. 55–10.
- Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. – 1980. – 55. – P. 434–438.
- Adams L.A., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // Ann. Epidemiol. – 2007. – 17. – P. 863–869.
- Nahum Méndez-Sánchez, Marco Arrese, Daniel Zamora-Valdés, Misael Uribe. Current Concepts in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Liver Int. – 2007. – 27(4). – P. 423–433.
- Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? // Diabetologia. – 2008. – 51. – P. 1947–1953.
- Ground K.E. Liver pathology in aircrew // Aviat. Space. Environ. Med. – 1982. – 53. – P. 14–18.
- Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Егорова Е.Г. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности // Русский медицинский журнал. – 2008. – Том 16, №4. – С. 161–165.
- Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., Nakagawa T., Taniguchi H., Fujii K., Omatsu T., Nakajima T., Sarui H., Shimazaki M., Kato T., Okuda J., Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // Ann. Intern. Med. – 2005. – 143. – P. 722–728.
- Gupte P., Amarapurkar D., Agal S., Bajjal R., Kulshrestha P., Pramanik S., Patel N., Madan A., Amarapurkar A., Hafeezunnisa. Non-alcoholic steato-hepatitis in type 2 diabetes mellitus // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – 19. – P. 854–858.
- Fan J.G., Zhu J., Li X.J., Chen L., Lu Y.S., Li L., Dai F., Li F., Chen S.Y. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – 20. – P. 1825–1832.
- Angulo P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. – 1999. – 30. – P. 1356–1362.
- Clark J.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – 98. – P. 955–956.
- Lin Y.C., Lo H.M., Chen J.D. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease // World J. Gastroenterol. – 2005. – 11. – P. 4838–4842.
- Буверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспект. гастроэнтерол. и гепатол. – 2003. – 3. – С. 2–7.
- Mensenkamp A.R., Havekes L.M., Romijn F. et al. Hepatic steatosis and very low-density lipoprotein secretion: the involvement of apolipoprotein E // J. Hepatology. – 2001. – 35(6). – P. 816–823.
- Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // Semin. Diagn. Pathol., 1998. – 15. – P. 246–258.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота и инфаркт миокарда // Бюл. НЦССХ им. Н.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Креативная кардиология. Новые технологии в диагностике лечения заболеваний сердца. – 2004. – 5(3). – С. 105–113.
- Mylonas C. et al. Lipid peroxidation and tissue damage // In vivo. – 1999. – 13. – P. 295–309.
- Sanyal A.J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Associations of insulin resistance with mitochondrial abnormalities // Gastroenterology. – 2001. – 120. – P. 1183–1192.
- Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита. Роль генетических факторов // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №4 (30). – С. 13.
- Драпкина О.М. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // Consilium medicum. – №2. – С. 3–5.
- Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Калинин А.И. Применение препарата «Эссливер-форте» у больных с метаболическим синдромом X // Клин. перспект. гастроэнтерол. и гепатол. – 2005. – 6. – С. 25–30.
- Hussain M.M., Shi J., Dreizen P. Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly // J. Lipid. Res. – 2003. – 44. – P. 22–32.
- Jackson T.K., Salhanick A.I., Elovson J., Deichman M.L., Amatruda J.M. Insulin regulates apolipoprotein B turnover and phosphorylation in rat hepatocytes // J. Clin. Invest. – 1990. – 86. – P. 1746–1751.
- Osei-Hyiaman D., Depetrillo M., Pacher P., et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity // J. Clin. Invest. – 2005. – 115. – P. 1298–1305.
- Cota D., Marsicano G., Tschöp M., et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis // J. Clin. Invest. – 2003. – 112. – P. 423–431.
- Arita Y., Kihara S., Ouchi N., et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – 257. – P. 79–83.
- Masaki T., Chiba S., Tatsukawa H., et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-α in KK-Ay obese mice // Hepatology. – 2004. – 40. – P. 177–184.
- Xu A., Wang Y., Keshaw H., Xu L.Y., Lam K.S., Cooper G.J. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice // J. Clin. Invest. – 2003. – 112. – P. 91–100.
- Piero Rinaldo, Dietrich Matern Fatty Acid Oxidation Disorders and Michael J. Bennett // Annu. Rev. Physiol. – 2002. 64. – P. 477–502.
- Arrol S., Mackness M.I., Durrington P.N. The effects of fatty acids on apolipoprotein B secretion by human hepatoma cells (HEP G2) // Atherosclerosis. – 2000. – 150. – P. 255–264.

32. Repa J.J., Liang G., Ou J., et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta // *Genes. Dev.* – 2000. – 14. – P. 2819–2830.
33. Yeon J.E., Choi K.M., Baik S.H., et al. Reduced expression of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha may have an important role in the development of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – 19. – P. 799–804.
34. Shiya T., Nakazato M., Mizuta M., et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – 87. – P. 240–244.
35. Tilg H., Diehl A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – 343. – P. 1467–1476.
36. Hui J.M., Hodge A., Farrell G.C., Kench J.G., Kriketos A., George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // *Hepatology.* – 2004. – 40. – P. 46–54.
37. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, №11. – P. 2348–2350.
38. Ikura Y., Ohsawa M., Shirari N. et al. Expression of angiotensin II type receptor in human cirrhotic livers: its relation to fibrosis and portal hypertension // *Hepatol. Res.* – 2005. – Vol. 32. – P. 107–116.
39. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Zenari L., Zoppini G., Falezza G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation // *Diabetes Care.* – 2004. – 27. – P. 2498–2500.
40. Schindhelm R.K., Diamant M., Bakker S.J., et al. Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. – 35(6). – P. 369–374.
41. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // *Лечащий врач.* – 2008. – №2. – С. 29–32.
42. Goland S., Shimon S., Zornitzki T. et al Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echo-cardiographic and tissue Doppler imaging assessment // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – 40. – P. 949–955.
43. Wannamethee G., Ebrahim S., Shaper A.G. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes // *Am. J. Epidemiol.* – 1995. – 142. – P. 699–708.
44. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патоморфология, клиника и подходы к лечению // *Фарматека.* – 2003. – №10. – С. 31–39.
45. Belentani S., et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – 132. – P. 112–117.
46. Wanless I.R., et al. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // *Hepatology.* – 1990. – 11. – P. 74–80.
47. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology.* – 2001. – 121. – P. 91–100.
48. James O.F.W., Leuschner U., Danczygier H. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. // *Steatohepatitis.* – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – P. 34–39.
49. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // *CMAJ.* – 2005. – 172(7). – P. 899–905.
50. Joong-Won Park, Gyu Jeong, Sang Jin Kim, Mi Kyung Kim, Sill Moo Park Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: Comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2007. – 5. – P. 23
51. Medina J., Fernández-Salazar L.I., García-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Diabetes Care.* – 2004. – Aug.; 27 (8). – P. 2057–2066.
52. Ariel E. Feldstein и соавторы // *Hepatology.* – 2006. – 44. – P. 27–33.
53. Bantel H., Ruck P., Gregor M., Schulze-Osthoff K. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases // *Eur. J. Cell. Biol.* – 2001. – 80. – P. 230–239.
54. Afdhal N.H. and Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – 99. – P. 1160–1174.
55. Marceau P., et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity // *J. Clin. Endo. Metab.* – 1999. – 84. – P. 1513–1517.
56. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // *Hepatology.* – 2003. – 37. – P. 917–923.
57. Богомолов П.О., Цодиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Справочник поликлинического врача.* – 2006. – Том 4; № 1. – С. 2.
58. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2005. – 41. – P. 1313–1321.
59. Ranlov I., et al. Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity // *Digestion.* – 1990. – 47. – P. 208–214.
60. James O. NASH/NAFLD management. AASLD single topic Conference Nonalcoholic steatohepatitis – NASH. – P. 116–122.
61. Harrison S., et al. Orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients: A pilot study. AASLD single topic Conference Nonalcoholic steatohepatitis – NASH. – P. 134.
62. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Zoli M., Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* – 2001. – 358. – P. 893–894.
63. Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T., Ozgurtas T., Devenci S., Tuzun A., Yesilova Z., Gulsen M., Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – 19. – P. 537–544.
64. Blaszyk H., Ferrentino N., Forsell S., Strader D., Lidofsky S. A Pilot Study of Metformin As Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis // *Gastroenterology.* – 2005. – 122. – P. M1699.
65. Nair S., Diehl A.M., Wiseman M., Farr G.H.Jr., Perrillo R.P. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – 20. – P. 23–28.
66. Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Vil-lanova N., David E., Rizzetto M., Marchesini G. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – 100. – P. 1082–90.
67. Zhou G., et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest.* – 2001. – 108. – P. 1167–1174.
68. Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehmeier K.R., Oliver D., Bacon B.R. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone // *Hepatology.* – 2003. – 38. – P. 1008–1017.
69. Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G.I., Freedman R.J., Soza A., Heller T., Doo E., Ghany M., Premkumar A., Park Y., Liang T.J., Yanovski J.A., Kleiner D.E., Hoofnagle J.H. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 2004. – 39. – P. 1888–1896.
70. Azuma T., Tomita K., Kato S., Adachi H., Inokuchi S., Kitamura N., Nishimura T., Ishii H. A pilot study of a thiazolidinedione, pioglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 2002. – 28. – P. 406A.

Кособян Евгения Павловна

аспирант Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: emelash@yandex.ru

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения обучения и психосоциальной реабилитации больных сахарным диабетом, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва



ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Только оригинальный метформин (Глюкофаж) доказанно снижает риск развития следующих осложнений у пациентов с СД 2-го типа:

инфаркта миокарда

НА 39%

инсульта

НА 41%

любых осложнений сахарного диабета

НА 32%

смертность, связанную с диабетом

НА 42%

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865

NYCOMED

www.glucophage.ru
www.nycomed.ru

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентек»
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25



С момента постановки
диагноза и на всех этапах
лечения сахарного
диабета типа 2

