

Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении

Комшилова К.А., Трошина Е.А., Бутрова С.А.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием, объединяющим клинко-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз. НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, и метаболическим синдромом, что повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. В обзоре изложены основные механизмы развития НАЖБП, классификация, прогноз, диагностика и лечение заболевания. *Ключевые слова:* ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром.

Resume. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common chronic disease, uniting clinical and pathological changes in a liver: steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. NAFLD is associated with obesity especially of abdominal type and metabolic syndrome, that raises cardiometabolic risk and effects morbidity, prognosis of the disease and life expectancy of patients. This article describes the basic mechanisms of development of NAFLD, classification, prognosis of the disease, diagnosis and treatment. *Keywords:* obesity, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (синонимы: «жирная» печень, «жировая» печень, жировая дистрофия печени, жировая дегенерация печени, стеатоз печени) является распространенным хроническим заболеванием, объединяющим клинко-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цирроз [1, 4]. НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, и метаболическим синдромом (МС), что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных.

Эпидемиология

Распространенность неалкогольного стеатоза печени у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20–35%, неалкогольного стеатогепатита – 3% [21, 29]. В США стеатоз печени имеют 34% взрослого населения, в Японии – 29% [10, 36]. В России, по данным скрининговой программы по выявлению распространенности НАЖБП и ее клинических форм, проведенной в 2007 г. и охватившей 30754 человек, НАЖБП выявлена у 27% обследованных, причем 80,3% из них имели стеатоз, 16,8% – стеатогепатит и 2,9% – цирроз печени [5].

НАЖБП выявляется во всех возрастных группах населения, включая детей, но чаще (в 60–75% случаев) встречается у женщин в возрасте 40–50 лет с различными метаболическими нарушениями [40].

У больных ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5–26%, фиброз – 20–37%, цирроз печени у 9–10% больных [2, 29]. При морбидном ожирении частота встречаемости НАЖБП возрастает до 95–100%. Среди

больных СД2 НАЖБП выявляется у 50–75% пациентов [36].

Механизмы развития НАЖБП

Среди множества факторов и механизмов (ожирение, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, прием некоторых лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции, липодистрофии, болезнь Вильсона-Коновалова и др.), которые могут способствовать развитию НАЖБП, большинство исследователей в первую очередь выделяют значимость инсулинорезистентности/гиперинсулинемии и ожирения, особенно висцерального [12, 50].

Патогенез НАЖБП сложен и включает механизмы, ассоциированные с ожирением и воспалением: инсулинорезистентность, приводящую к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, хроническому воспалению, и изменение секреции адипоцитокинов [34, 50].

Результаты клинических исследований подтверждают ассоциацию НАЖБП с ожирением и МС. По их данным, более чем у 90% пациентов с НАЖБП и ожирением выявляется хотя бы один из компонентов МС (критерии IDF, 2005). По мере увеличения числа компонентов МС вероятность наличия НАЖБП возрастает [30].

Инсулинорезистентность рассматривается как самостоятельный фактор, способный определить развитие и прогрессирование НАЖБП. НАЖБП встречается у 34–75% пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а при наличии НАЖБП инсулинорезистентность выявляется в 70–100% случаев. У пациентов с СД2 отмечена более высокая распространенность НАЖБП по сравнению с пациентами с СД1, что также свидетельствует о значении инсулинорезистентности в развитии НАЖБП [30, 40].

Инсулинорезистентность приводит к развитию стеатоза печени через нарушение способности инсулина подавлять липолиз (преимущественно в висцеральных адипоцитах) и, таким образом, увеличению поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень. Избыточный приток СЖК способствует развитию и прогрессированию инсулинорезистентности в печени через активацию изоформы протеинкиназы С-дельта (PKC- δ), приводящей к снижению фосфоинозитид-3 киназной активности, связанной с субстратом инсулинового рецептора I типа. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушение поступления глюкозы в клетки приводят к развитию гиперинсулинемии, повышению скорости липолиза в жировой ткани, поступлению увеличенного количества СЖК в печень, снижению скорости их β -окисления и усилению эстерификации, и, таким образом, избыточному образованию триглицеридов в печени и развитию стеатоза [36].

В условиях гиперинсулинемии происходит инактивация транскрипционного фактора Foxa2, регулирующего окисление СЖК в печени. Поскольку фактор Foxa2 остается чувствительным к действию инсулина в печени в условиях инсулинорезистентности, гиперинсулинемия может приводить к его подавлению и нарушению метаболизма СЖК и, таким образом, способствовать развитию стеатоза печени [8]. Системная гиперинсулинемия стимулирует липогенез *de novo* в печени через фактор транскрипции SREBP-1c. Экспрессия SREBP-1c в печени регулируется печеночным X рецептором-а (LXR-a), индуцирующим синтез СЖК и транскрипцию SREBP-1c через ретиноидный рецептор X-a (RXR-a), который повышает активность рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом- α (PPAR- α), являющихся регуляторами генов, вовлеченных в метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах, а также гомеостаза глюкозы, что также может являться одним из механизмов, способствующих развитию стеатоза печени [36].

В развитии НАЖБП кроме инсулинорезистентности и гиперинсулинемии важную роль играет нарушение секреции адипоцитокинов. При ожирении секретируемые жировой тканью, преимущественно в избытке, адипоцитокины и медиаторы воспаления (лептин, фактор некроза опухолей альфа, адипонектин, интерлейкины-6, -8 и др.) могут способствовать развитию инсулинорезистентности, а также оказывать самостоятельное влияние на процессы ангио- и атерогенеза.

Лептин — многофункциональный гормон, секретируемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, является продуктом экспрессии гена ожирения (*ob* гена); участвует в регуляции энергетического обмена и массы тела, влияет на процессы ангиогенеза, гемопоэза, фиброгенеза, воспаление, иммунные реакции. Лептин влияет на метаболизм липидов и обладает антистеатогенным действием, противодействующим эктопическому отложению липидов в периферических тканях [44].

При ожирении уровень лептина повышен, но в условиях лептинорезистентности, характерной для ожирения, не происходит усиления компенсаторного окисления жирных кислот, в ответ на их избыточное поступление в ткани, увеличивается образование триглицеридов и ак-

тивируется перекисное окисление липидов. Накопление неокисленных метаболитов СЖК может приводить к развитию липотоксичности и, как следствие, метаболическим нарушениям. При нарушении действия лептина происходит также увеличение синтеза жирных кислот, независимо от их концентрации, *de novo* в печени вследствие гиперэкспрессии ряда протеинов, участвующих в нем [43].

В исследованиях продемонстрировано влияние лептина на процессы фиброгенеза в печени. Лептин обладает профиброгенным действием: способствует усилению выработки проколлагена I типа и трансформирующего фактора роста β (TGF- β), усиливает фагоцитарную активность и выработку цитокинов купферовскими клетками и макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода [44]. В исследованиях на культурах клеток показано влияние лептина на процессы ангиогенеза в печени [36].

Таким образом, при ожирении лептин может быть одним из факторов развития стеатоза печени и его прогрессирования.

Адипонектин — белок, синтезируемый жировой тканью, выполняющий, в отличие от других адипоцитокинов, ряд протективных функций: противовоспалительную, противодиабетическую, ангио- и кардиопротективную. При ожирении и СД2 наблюдается снижение уровня адипонектина в крови, что может быть объяснено ассоциированным с ожирением воспалением. Провоспалительные маркеры, такие как фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин-6, снижают его экспрессию и секрецию в жировой ткани [26].

Адипонектин обладает различными эффектами: увеличивает окисление СЖК в печени путем активации АМФ-зависимой протеинкиназы и взаимодействия с рецепторами PPAR-a, повышает захват глюкозы в скелетных мышцах, сокращает продукцию глюкозы печенью, стимулирует секрецию инсулина, воздействует на чувствительность к инсулину как за счет прямой стимуляции фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора I типа, так и опосредованно — через увеличение окисления СЖК в печени [34]. По данным исследований, уровень адипонектина положительно коррелирует с чувствительностью периферических тканей к инсулину и отрицательно с инсулинорезистентностью [15].

Протективное действие адипонектина в отношении развития атеросклероза реализуется через подавление сосудистого воспаления, торможение адгезии моноцитов к эндотелию, блокирование трансформации макрофагов в пенные клетки, снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1), Е-селектина, а также продукции ФНО- α макрофагами. Эти эффекты в комплексе и обуславливают его антиатерогенное действие [15].

В последние годы низкий уровень адипонектина многими исследователями рассматривается как один из предикторов развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ряд исследований показал ассоциацию уровня адипонектина с компонентами метаболического синдрома, а также его протективную роль в отношении развития стеатоза, стеатогепатита и их прогрессирования [15, 34]. У пациентов с НАЖБП и ожирением уровень

адипонектина значительно ниже, чем у обследованных с аналогичным ИМТ без НАЖБП, и отрицательно коррелирует с содержанием жира в печени [36].

В развитии НАЖБП важную роль играют провоспалительные цитокины — интерлейкины-6 и -8 — и ФНО- α .

ФНО- α является многофункциональным провоспалительным цитокином, секретирующимся в основном макрофагами, преимущественно жировой ткани, и обладающим ауто- и паракринными эффектами. Многие исследователи рассматривают ФНО- α как медиатор инсулинорезистентности при ожирении [26]. У пациентов с НАСГ обнаружена гиперэкспрессия мРНК ФНО- α не только в жировой ткани, но и печени, что проявляется более высокими плазменными концентрациями ФНО- α [9].

ФНО- α активирует ядерный транскрипционный фактор каппа В (NF- κ B) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к усилению фосфорилирования инсулинового рецептора I типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности ГЛЮТ4 и фосфоинозитол-3 киназы и, таким образом, снижению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию инсулинорезистентности. Активация NF- κ B стимулирует также продукцию индуцибельной NO-синтазы (iNOS), способствуя развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО- α гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), играющего важную роль в патогенезе атеросклероза [26]. Также ФНО- α способствует повышению экспрессии и синтеза белка Bcl-2, активирующего апоптоз гепатоцитов [47].

Таким образом, ФНО- α оказывает многоплановое воздействие на метаболизм, ведущее к развитию целого ряда нарушений, ассоциированных с НАЖБП.

ИЛ-6, -8 — провоспалительные цитокины, продуцируемые жировой тканью, являются «гепатоцит-активирующими факторами» и могут индуцировать синтез провоспалительных белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок. Уровни ИЛ-6, -8 в плазме отрицательно коррелируют с инсулинорезистентностью [34]. У пациентов с НАСГ содержание интерлейкинов в плазме крови повышено [41].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1) является сериновым ингибитором протеаз и основным регулятором фибринолитической системы. В норме синтез ИАП-1 происходит в основном в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени в тромбоцитах и мезотелиальных клетках. При ожирении жировая ткань сальника становится главным источником повышенного содержания ИАП-1 в организме. Кроме того, как показывают экспериментальные исследования, в условиях ожирения и повышенного содержания цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1), экспрессия гена ИАП-1 повышается в культуре гладкомышечных, жировых и печеночных клеток [43]. Повышенное содержание ИАП-1, наблюдаемое при ожирении, особенно абдоминальном, и НАЖБП, положительно коррелирует с метаболическими и антропометрическими параметрами: уров-

нями глюкозы, инсулина, триглицеридов, ХС ЛПНП и ИМТ [43, 44]. По данным исследований, высокий уровень ИАП-1 является независимым предиктором инфаркта миокарда и ССЗ [41].

Обобщающей моделью патогенеза НАЖБП в настоящее время является «теория двух ударов». Согласно этой теории, «первым ударом» является увеличение поступления свободных жирных кислот в печень. Накопление жира в гепатоцитах является следствием: повышенного поступления СЖК из жировой ткани; снижения скорости их окисления в митохондриях и избыточного синтеза СЖК из ацетилкоэнзима А. Увеличение притока СЖК и снижение скорости их окисления приводит к эстерификации СЖК с избыточным образованием триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), способствующих усилению свободнорадикального окисления липидов и накоплению продуктов их перекисного окисления («второй толчок») [36]. В условиях повышенного поступления СЖК в печень возрастает роль ω -микросомального окисления жирных кислот с участием цитохрома P450 (CYP2E1 и CYP4A) и уменьшается β -окисление СЖК в митохондриях, что приводит к образованию и накоплению реактивных форм кислорода, обладающих прямым цитотоксическим воздействием на гепатоциты и инициирующих процессы перекисного окисления липидов. На фоне нарастающей секреции провоспалительных цитокинов жировой тканью, в первую очередь ФНО- α , реактивные формы кислорода способствуют разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и, в конечном итоге, повреждению гепатоцитов и их некрозу [9].

Кроме того, продукты перекисного окисления липидов (альдегиды) при НАЖБП активируют звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также индуцируют перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулируют хемотаксис нейтрофилов, что также способствует повреждению гепатоцитов и развитию стеатогепатита.

Многочисленные исследования подтверждают важность оксидативного стресса как критического патофизиологического механизма НАЖБП [47], способствующего развитию патологии эндотелия и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, избыток свободных радикалов и активация системы цитохрома P450, приводящие к хронической активации эндотелия, играют ведущую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, разрушении липидов клеточных мембран, повреждении ДНК и других внутриклеточных белков гепатоцитов, и в последующем развитии фиброза и цирроза печени. Это подтверждают результаты исследований: в биоптатах печени пациентов с ожирением и НАЖБП — более высокие уровни перекиса липидов, чем в норме [34].

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста- β (TGF- β),

инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [24].

В патогенезе НАЖБП могут принимать участие гены, участвующие в метаболизме глюкозы, липидов, воспаления и развитии фиброза [16].

Полиморфизм гена *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain containing 3), кодирующего синтез белка адипонутрина, участвующего в транспорте СЖК, может способствовать повышению риска развития НАЖБП, независимо от наличия ожирения и СД. Его предположительное действие — снижение активности триацилглицеролгидролаз и увеличение концентрации триглицеридов, а также влияние на дифференцировку адипоцитов посредством активации PPAR-γ [16].

Полиморфизм генов *ENPP1/PC-1 Lys121GLN* и *IRS-1 Gly972Arg* ассоциируется с повышением риска развития фиброза при НАЖБП [16].

В экспериментальных исследованиях показано, что полиморфизм гена *MiRNA-10b*, регулирующего накопление липидов и уровень триглицеридов, в культуре клеток подавляет синтез рецепторов PPAR-α, приводя к развитию стеатоза печени [55].

Полиморфизм *493 G/T* гена МТР, кодирующего белок-переносчик триглицеридов в ЛПОНП, также может ассоциироваться с развитием НАЖБП [16].

Таким образом, патогенез НАЖБП при ожирении сложный, в нем участвуют инсулинорезистентность, адипоцитокينات, медиаторы воспаления и многие другие факторы. Индивидуальный вклад каждого из них в развитие НАЖБП и ее прогрессирование требует дальнейшего изучения.

Клинические проявления, классификация, диагностика и течение НАЖБП

Основными клинико-морфологическими формами НАЖБП являются: стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени.

НАЖБП, как правило, характеризуется бессимптомным течением, и наиболее часто заболевание является случайным. Пациенты с жировой дистрофией не предъявляют жалоб или их жалобы неспецифичны: слабость, утомляемость, дискомфорт и тяжесть в правой подреберной области. По мере прогрессирования заболевания, как правило, на стадии цирроза печени, появляются симптомы, свидетельствующие о развитии печеночной недостаточности и портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, «печеночные» знаки, умеренная желтуха, повышенная кровоточивость.

Клинические симптомы НАЖБП неспецифичны и, в основном, не коррелируют с ее клиническими формами. В большинстве случаев НАЖБП диагностируют случайно при выявлении повышенных уровней печеночных трансаминаз, ультразвуковом исследовании печени или уже при появлении признаков портальной гипертензии.

При физикальном обследовании у 50–75% с НАЖБП больных обнаруживают гепатомегалию [4, 32].

Лабораторная диагностика

У пациентов с НАЖБП показатели, характеризующие функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, гамма-

глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза), не определяют стадию и активность процесса. Повышенный уровень сывороточных трансаминаз выявляется лишь у 20–21% пациентов с НАЖБП. Тем не менее, нормальные показатели трансаминаз не исключают вероятность существования некротически-воспалительных изменений и фиброза печени. Вероятность наличия НАСГ выше при уровне трансаминаз, превышающем норму более чем в 2 раза. По данным исследований, при НАСГ уровень АЛТ чаще выше уровня АСТ, а пониженный уровень АЛТ в сочетании с выраженным ожирением может свидетельствовать о наличии тяжелого фиброза и цирроза печени [35]. При развитии цирроза у больных НАЖБП могут выявляться: гипоальбуминемия, тромбоцитопения и увеличение времени свертывания крови.

В ряде случаев у пациентов с НАЖБП обнаруживаются нарушения метаболизма железа (повышение ферритина и насыщения трансферрина сыворотки), не связанные с наличием наследственного гемохроматоза.

Маркером НАЖБП может являться содержание в сыворотке крови фрагментов белка-филамента цитокератина-18 (СК18-Asp396), образующихся при его расщеплении активированными каспазами из гепатоцитов при апоптозе. Повышение уровней фрагментов цитокератина-18 является специфичным для стеатогепатита и позволяет дифференцировать его от стеатоза. Специфичность и чувствительность данного метода составляют 99,9% и 85,7% соответственно [20].

В последние годы для диагностики НАЖБП используются фибротесты, позволяющие оценить степень выраженности повреждения печени [33]. Чувствительность и специфичность фибротестов составляют 70–90%. Их информативность возрастает с увеличением степени стеатоза, НАСГ и фиброза. Однако в связи с отсутствием в настоящее время достоверных данных по сопоставлению тестов с клинико-морфологическими изменениями в печени у пациентов с НАЖБП при пункционной биопсии, фибротесты не являются основным методом диагностики НАЖБП.

При НАЖБП также можно выявить различные составляющие МС: повышение уровня триглицеридов, снижение ХС ЛПВП в крови, различные нарушения углеводного обмена.

Инструментальные методы диагностики

К визуальным методам диагностики НАЖБП относятся: ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию печени.

Ультразвуковое исследование печени у больных с НАЖБП, как правило, выявляет гиперэхогенность или диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы (эхогенность печени превышает эхогенность почек), нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования составляет 60–94% и 88–95% соответственно и снижается по мере увеличения ИМТ и степени стеатоза до 49% и 75% [39].

По данным компьютерной томографии (КТ) печени, основными признаками НАЖБП являются: снижение рентгеноплотности на 3–5 HU (в норме рентгеноплотность печени меньше чем рентгеноплотность селезенки),

более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани. КТ печени позволяет лишь косвенно оценить стадию НАЖБП. Количественно оценить степень выраженности жировой инфильтрации в печени позволяет магнитно-резонансная томография с контрастированием. Очаги снижения интенсивности могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени [45, 52].

К неинвазивному методу диагностики НАЖБП относят эластографию (фиброскан), с помощью которой определяется плотность (фиброз) печени с помощью упругих волн. Данный метод не информативен при ИМТ более 30, то есть при ожирении, и не позволяет диагностировать стеатоз и стеатогепатит [33].

Таким образом, инструментальные методы диагностики НАЖБП обладают определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза печени. Однако ни один из этих методов не позволяет точно определить стадию процесса, выявить стеатогепатит и определить степень его активности.

Морфологическая диагностика

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается пункционная биопсия печени, позволяющая объективно диагностировать НАЖБП, оценить степень активности НАСГ, стадию фиброза, прогнозировать течение заболевания, контролировать эффективность лечения. По данным исследований, практическая значимость диагностики НАЖБП до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов составляет всего 50% [6].

С 2005 года в клинической практике для комплексной оценки морфологических изменений в печени при НАЖБП широко используется шкала NAS (NAFLD activity score), предложенная D. A. Kleiner (табл. 1) [27]. Шкала NAS включает следующие показатели: выражен-

ность стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов. Оценка проводится по баллам: сумма баллов 0–2 исключает диагноз НАСГ; 3–4 балла – пограничные значения, при которых наличие воспалительного поражения рассматривается индивидуально; 5–8 баллов с высокой вероятностью указывают на наличие НАСГ. Шкала NAS используется и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет достоверно определить динамику морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени.

Биопсия печени сопровождается относительно малым риском развития осложнений (0,06–0,32%) и, как правило, проводится в амбулаторных условиях [6].

Течение и прогноз НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным, медленно прогрессирующим течением. Однако НАСГ во многих случаях остается своевременно нераспознанным и в отсутствие адекватного лечения в 50% прогрессирует и может приводить к развитию цирроза печени и фатальным последствиям. Как свидетельствуют исследования, в общей популяции у каждого третьего пациента с НАСГ отмечается его прогрессирование до стадии цирроза [18].

Наиболее значимыми факторами, способствующими развитию стеатоза печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза, а затем и цирроза печени, являются абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия и нарушения углеводного обмена [40].

Многие исследователи рассматривают стеатогепатит в качестве вероятной причины развития криптогенных циррозов печени неясной этиологии: по данным исследований, в 60–80% случаев криптогенный цирроз формируется в исходе НАСГ [18].

Таблица 1

Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS) [27]				Таблица 1
Характеристика	Балл	Выраженность	Описание и комментарии	
Стеатоз (при небольшом и умеренном увеличении)	0	<5%	Учитывают площадь долек, вовлеченных в жировую дистрофию	
	1	5-33%		
	2	>33-66%		
	3	>66%		
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении 200)	0	Отсутствуют	Наличие ацидофильных телец и инфильтрацию портальных трактов не учитывают	
	1	<2 фокусов		
	2	2-4 фокуса		
	3	>4 фокусов		
Баллонная дистрофия гепатоцитов	0	Отсутствует	При выраженной баллонной дистрофии также часто обнаруживают тельца Мэллори, которые отдельно не оценивают	
	1	Поражение отдельных клеток		
	2	Поражение большого числа клеток/выраженная дистрофия		
Стадия фиброза (оценивают отдельно)				
Фиброз	0	Отсутствует		
	I	Перисинусоидальный или перипортальный		
	IA	Перисинусоидальный/перидолюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый	«Деликатный» фиброз	
	IB	Перисинусоидальный/перидолюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, распространенный	«Плотный» фиброз	
	IC	Портальный/перипортальный	Данная категория включает случаи портального и/или перипортального фиброза без сопутствующего перидолюлярного/перисинусоидального фиброза	
	II	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный		
	III	Мостовидный		
	IV	Цирроз		

Результаты исследований, охватывающие 10-летний период наблюдения пациентов с НАСГ, свидетельствуют о прогрессировании фиброза печени и развитии цирроза за этот промежуток времени у 20–40%. В целом, по данным этих исследований, заболевание прогрессирует медленно, и прогноз зависит от стадии НАЖБП: наиболее благоприятный — при стеатозе, наихудший — при циррозе. В течение 4–10 лет наблюдения 9–26% пациентов умерли вследствие терминальной стадии цирроза [18, 19].

В исследовании, проведенном в Швеции, было показано, что за 15 лет наблюдения за 129 пациентами с ожирением и морфологически доказанной НАЖБП, сопровождающейся хронической гипертрансаминазией, 12,7% умерли от ССЗ и только 1,6% от печеночной патологии [17].

При циррозе печени, развившемся на фоне НАСГ, в 3% случаев возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы [18].

Лечение

Терапия НАЖБП направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений. Поэтому основными задачами лечения пациентов с НАЖБП являются: уменьшение выраженности стеатоза и стеатогепатита печени, предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и печеночно-клеточной недостаточности, а также снижение кардиометаболического риска [7].

Так как ожирение является наиболее значимым фактором, способствующим развитию НАЖБП, в первую очередь терапевтические мероприятия направлены на снижение массы тела. Снижение массы тела и особенно массы висцерального жира оказывают благоприятное воздействие на большинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

Основу лечения пациентов с ожирением и НАЖБП составляют немедикаментозные методы: сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–600 ккал) на этапе снижения веса и эукалорийное на этапе его поддержания, а также увеличение физической активности. Физическая активность является обязательной составляющей лечения. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием наиболее значимо улучшаются показатели биохимических показателей и гистологических изменений при НАЖБП [7, 25].

Показано благоприятное влияние физических нагрузок на инсулинорезистентность. Noumar J.A. с соавт. в своей работе зарегистрировали увеличение окисления жирных кислот и снижение инсулинорезистентности у пациентов с ожирением на фоне ежедневных аэробных физических нагрузок, даже при отсутствии снижения массы тела [25]. Степень снижения инсулинорезистентности, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить ежедневно, продолжительностью 30–40 минут [7].

Постепенное уменьшение массы тела (на 0,5–1 кг в неделю) сопровождается положительной динамикой

клинико-лабораторных показателей (уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, глюкозы, липидов) и морфологической картины печени. Однако при быстром снижении массы тела может наблюдаться ухудшение гистологических изменений, характерных для НАЖБП, поэтому важным является постепенное снижение массы тела [25]. Как показали исследования, на фоне быстрого снижения массы тела также возможно повышение уровня АЛТ, особенно у мужчин, а также у женщин с выраженным ожирением [25].

При неэффективности немедикаментозных методов лечения ожирения назначается фармакотерапия, направленная на снижение массы тела.

Безопасным и широко применяемым препаратом для лечения ожирения в настоящее время является орлистат (Ксеникал, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Орлистат (тетрагидролипостатин) — специфический, длительно действующий ингибитор желудочно-кишечных липаз, снижающий расщепление и последующее всасывание жиров пищи примерно на 30%. Одновременно препарат уменьшает количество моноглицеридов и СЖК в просвете кишечника, что, в свою очередь, снижает растворимость и всасывание холестерина и способствует снижению его уровня в плазме крови. Орлистат обладает высокой селективностью в отношении ферментов желудочно-кишечного тракта, не оказывая влияния на всасывание углеводов, белков и фосфолипидов. Важным преимуществом препарата является его действие только в пределах желудочно-кишечного тракта и отсутствие системных эффектов.

Результаты проведенных в мире многочисленных placebo контролируемых и других исследований (XENDOS, X-PERT, XXL и др.) подтверждают не только его эффективность в отношении снижения массы тела у пациентов с ожирением, но и его положительное влияние на уровень липидов крови, улучшение чувствительности к инсулину, снижение гиперинсулинемии [48, 46, 53]. Доказана безопасность его применения в течение 4 лет [48].

Показано, что применение орлистата в течение года в комплексе с модификацией образа жизни (рациональное гипокалорийное питание, физические нагрузки) позволяет добиться клинически значимого снижения массы тела на 5% и более от исходной у 87% пациентов, и более 10% — до 51% пациентов [53].

Проведены клинические исследования, показывающие, что у пациентов с ожирением, принимающих орлистат, снижение массы тела, особенно массы висцеральной жировой ткани, оказывает благоприятное влияние на кардиометаболические факторы риска развития ССЗ и СД2 [28, 48]. Исследование XENDOS показало, что на фоне четырехлетнего приема орлистата у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе риск развития СД2 снижается на 45% [48]. Терапия орлистатом также приводит к значимому снижению уровней холестерина и триглицеридов у пациентов с ожирением [28]. Улучшение липидного спектра крови на фоне приема орлистата достигается не только за счет снижения массы тела, но и прямого влияния препарата на всасывание холестерина в кишечнике.

При НАЖБП у пациентов с ожирением данные опубликованных исследований демонстрируют эффек-

тивность терапии орлистатом не только в отношении снижения массы тела, но и уменьшения стеатоза печени, уровней трансаминаз, липидов и показателей углеводного обмена [23, 38, 54].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Zelber-Sagi S. и соавт. показали, что у пациентов, принимавших орлистат в сочетании с гипокалорийным питанием в течение 6 мес, орлистат превосходил плацебо по улучшению гистологических изменений в печени (уменьшение стеатоза) и снижению уровня АЛТ (более чем в 2 раза), что позволило авторам прийти к выводу, что терапия больных ожирением в сочетании с НАЖБП более эффективна при сочетании мероприятий по модификации образа жизни в комплексе с приемом орлистата [54].

В исследовании, проведенном Harrison S. и соавт., было продемонстрировано, что у пациентов, применявших орлистат в сочетании с приемом витамина E 800 МЕ и гипокалорийным питанием и снизивших массу тела на 9% от исходной, произошло значительное ($p < 0,05$) снижение уровня АЛТ в крови, уменьшение стеатоза печени, активности стеатогепатита и некроза гепатоцитов (по шкале активности НАЖБП NAS), однако выраженность фиброза не изменилась. Было также отмечено снижение инсулинорезистентности и повышение уровня адипонектина в крови. Увеличение уровня адипонектина коррелировало с улучшением гистологической картины печени [23].

Таким образом, показана эффективность лечения орлистатом у больных ожирением и НАЖБП, что благоприятно отражается на течении НАЖБП и ассоциированных факторах риска развития ССЗ и СД2.

Поскольку инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину — инсулиносенситайзеров. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин.

Метформин не только напрямую воздействует на инсулинорезистентность, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов. В печени метформин подавляет глюконеогенез и гликогенолиз, а также липолиз и окисление СЖК. В скелетных мышцах и жировой ткани препарат стимулирует тирозин-киназную активность инсулинового рецептора, активирует транспортер глюкозы GLUT-4, способствует повышению поглощения, утилизации и окисления глюкозы, увеличивает чувствительность к инсулину. В жировой ткани препарат также подавляет липолиз и окисление СЖК. Метформин обладает выраженным антиатерогенным и кардиопротективным действием, замедляет всасывание углеводов в кишечнике и обладает слабым анорексигенным эффектом [13].

Данные многочисленных зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [2, 31, 37].

Опубликованы исследования, показывающие большее уменьшение размеров печени, по данным ультразвукового исследования, и улучшение гистологической картины НАЖБП (значительное уменьшение жировой инфильтрации, некровоспалительной активности,

а также фибротических изменений печени) при применении метформина в дозе 1500–2000 мг в день в течение 1 года, в сравнении с пациентами, соблюдающими только диету [11, 51]. В исследовании С.А. Бутровой с соавт., у пациентов с МС и НАЖБП отмечено значимое снижение инсулинорезистентности, печеночных трансаминаз в крови и улучшение метаболических показателей (глюкозы, липидов) на фоне терапии метформином в дозе 850 мг 2 раза в день в сочетании с гипокалорийным питанием в течение 6 мес [2]. Nair.S. и соавт. показали, что применение метформина пациентами с НАЖБП в сочетании с рациональным питанием приводит к уменьшению инсулинорезистентности и значительному снижению уровней печеночных трансаминаз в крови [37]. Marchesini G. опубликовал результаты исследования, которое показало, что у пациентов с НАЖБП на фоне четырехмесячного лечения метформином улучшалась чувствительность к инсулину, снижались трансаминазы и уменьшались размеры печени [31].

В двойном слепом рандомизированном исследовании M. Tiikkainen и соавт. наблюдали снижение инсулинорезистентности в печени, уровня СЖК и гликированного гемоглобина в плазме крови при лечении метформином больных СД2 в течение 16 недель. Изменения уровней печеночных трансаминаз в крови и содержания жира в печени (по данным МРТ) авторы не отметили [42]. На фоне терапии метформином у пациентов с НАЖБП в ряде исследований зарегистрировано увеличение содержания адипонектина в крови [51].

Ожирение и НАЖБП ассоциированы с хроническим воспалением и эндотелиальной дисфункцией, являющимися факторами риска ССЗ. Данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований подтверждают наличие у метформина провоспалительного и антиоксидантного эффектов, а также его способность уменьшать эндотелиальную дисфункцию, что в совокупности обуславливает его ангио- и кардиопротективное действие [14, 37].

В исследовании с участием 457 больных с абдоминальным ожирением без СД2 показано положительное влияние метформина на процессы фибринолиза за счет снижения в плазме крови ИАП-1 и фактора Виллебранда, повышения активности плазминогена и угнетения агрегации тромбоцитов. Применение метформина в комплексе с рациональным питанием сопровождалось снижением активности ИАП-1 на 30–40% [14].

Таким образом, представленные результаты исследований свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии метформином в сочетании с рациональным питанием при лечении пациентов с ожирением и НАЖБП и ассоциированными кардиометаболическими факторами риска.

Кроме метформина в литературе имеются сообщения об эффективности применения при НАЖБП агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и PPAR-γ рецепторов [22, 49].

Агонисты рецепторов ГПП-1 стимулируют секрецию инсулина, подавляют избыточную секрецию глюкагона, замедляют опорожнение желудка и вызывают чувство сытости, что в целом обеспечивает снижение массы тела.

В исследовании Tushuizen M.E. и соавт. показано снижение АЛТ и уменьшение стеатоза печени, по данным МРТ-спектроскопии, на фоне лечения эксенатидом в течение 44 недель [49].

Агонисты PPAR-γ рецепторов (тиазолидиндионы) улучшают чувствительность к инсулину в основном за счет увеличения отложения СЖК в адипоцитах и, таким образом, снижения их уровня в крови и уменьшения негативного воздействия СЖК на печень. Тиазолидиндионы также стимулируют дифференцировку адипоцитов, увеличивают число мелких адипоцитов, обладающих высокой чувствительностью к действию инсулина, и подавляют глюконеогенез в печени.

В исследованиях показано положительное влияние тиазолидиндионов (розиглитазона и пиоглитазона) на течение НАЖБП. Так, назначение тиазолидиндионов пациентам с ожирением и НАЖБП улучшало гистологическую картину печени, уменьшало инсулинорезистентность, снижало уровни трансаминаз в крови [22, 42].

Применение тиазолидиндионов может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, таких как: задержка жидкости в организме, увеличение массы тела за счет накопления жира в подкожно-жировой клетчатке, умеренная анемия в результате увеличения объема циркулирующей крови, в связи с чем применение препаратов данной группы ограничено.

Имеется ряд работ по применению у больных с НАЖБП лекарственных средств с антиоксидантной активностью и гепатопротекторов, таких как эссенциальные фосфолипиды, бетаин, витамин Е, урсодезокси-холевая кислота [7, 11].

Большое значение в лечении больных с ожирением и НАЖБП придается коррекции ассоциированных кардиометаболических нарушений [7, 17]. Поскольку НАЖБП, как правило, сочетается с нарушениями липидного обмена, особенно гипертриглицеридемией, больным проводится их коррекция с использованием статинов. Результаты исследований свидетельствуют

об эффективности и безопасности применения статинов при НАЖБП, несмотря на то, что заболевания печени в активной фазе (в том числе сопровождаемые повышением трансаминаз) включены в перечень противопоказаний их назначению [17]. По данным исследований, у больных, не зависимо от наличия ожирения и НАЖБП, повышение активности печеночных трансаминаз на фоне приема статинов отмечается в 0,5–2% случаев, зависит от дозы препаратов и является проходящим [3]. В исследовании N. Chalasani с соавт. показано, что у лиц с исходно повышенными уровнями печеночных трансаминаз (АСТ>40 Ед/л, АЛТ>35 Ед/л) прием статинов не вызывал их увеличения. Результаты исследования HPS (Heart Protection Study), в которое были включены 20 тыс. человек, длительно принимавших симвастатин, клинически значимое повышение активности печеночных трансаминаз отмечено лишь у 0,8% больных [3].

В заключение хотелось бы отметить, что неалкогольная жировая болезнь печени является довольно распространенной патологией, особенно среди лиц, страдающих ожирением; патогенетически ассоциирована с инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями, что увеличивает риск смертности из-за осложнений, преимущественно кардиоваскулярных, и отражается на качестве жизни пациентов. Растущая распространенность ожирения, НАЖБП и связанных с ними факторов риска развития СД2 и ССЗ, трудности диагностики и отсутствие общепринятого алгоритма ведения таких больных еще раз подтверждают актуальность данной проблемы. Дальнейшее изучение НАЖБП поможет разработать оптимальный алгоритм обследования и ведения больных с ожирением и НАЖБП на разных этапах развития заболевания, а также комплекс терапевтических мероприятий, направленных на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП, коррекцию кардиометаболических нарушений и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД2.

Литература

1. Бугаев А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевтический архив. – 2007. – № 79(8). – С. 1–4.
2. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю., Ильин А.В. Эффективность метформина и больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 2(15). – С. 17–21.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Бугаева Е.Л. Статины и неалкогольная жировая болезнь печени: безопасность применения // Российские Медицинские Вести. – 2010. – № XV(1). – С. 17–26.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Методические рекомендации. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009.
5. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // Российские Медицинские Вести. – 2010. – № XV(1). – С. 41–6.
6. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № XVI(4). – С. 65–78.
7. Adams L., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Postgraduate medical Journal. – 2006. – № 82. – P. 315–22.
8. Alkhoury N., Dixon L., Feldstein A. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal // Expert review of gastroenterology & hepatology. – 2009. – № 3(4). – P. 445–51.
9. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // J Clin Invest. – 2004. – № 114. – P. 147–52.
10. Browning J., Szczepaniak L., Dobbins R., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. – 2004. – № 40. – P. 1387–95.
11. Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // Am J Gastroenterol. – 2005. – № 100. – P. 1082–90.
12. Bugianesi E., Gastaldello A., Vanni E., Gambino R., Cassader M., Baldi S., Ponti V., Pagano G., Ferrannini E., Rizzetto M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // Diabetologia. – 2005. – № 48. – P. 634–42.
13. Chavez-Tapia N., Barrientos-Gutierrez T., Tellez-Avila F., Sanchez-Avila F., Montano-Reyes M., Uribe M. Insulin sensitizers in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review // World J Gastroenterol. – 2006. – № 12(48). – P. 7826–31.
14. Charles M., Morange P., Eschwege E. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects // Diabetes care. – 1998. – № 21. – P. 1967–72.
15. Cnop M., Havel P., Utzschneider K. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex // Diabetologia. – 2003. – № 46. – P. 459–69.

16. Dongiovanni P., Valenti L., R. Rametta., Daly A. K. et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Gut*. – 2010. – № 59. – P. 267–73.
17. Ekstedt M., Franzen L., Mathiesen U. Statins in non-alcoholic fatty liver diseases and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study // *J Hepatol*. – 2007. – № 47(1). – P. 135–41.
18. Fassio E., Alvarez E., Dominguez N. Natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of liver biopsies // *Hepatology*. – 2004. – № 40. – P. 820–6.
19. Feldstein A., Charatcharoenwithaya P., Treeprasertsuk S., Benson J., Enders F., Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years // *Gut*. – 2009. – № 58(11). – P. 1538–44.
20. Feldstein A.E., Wieckowska A.E., Lopez A.R., Liu Y.C., Zein N.N., McCullough A.J. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study // *Hepatology*. – 2004. – № 39(1). – P. 188–96.
21. Festi D., Colecchia A., Sacco T., Bondi M., Roda E., Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // *Obes Rev*. – 2004. – № 5(1). – P. 27–42.
22. Ghany M., Premkumar A., Park Y., Liang T., Yanovski J., Kleiner D., Hoofnagle J. A pilot study of pioglitazone treatment for hepatitis // *Hepatology*. – 2009. – № 50(4). – P. 564–8.
23. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial // *Hepatology*. – 2009. – № 49(1). – P. 80–6.
24. Hasegawa T., Yoneda M., Nakamura K., Makino I., Terano A. Plasma trans-forming growth factor-beta level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – № 15(10). – P. 1667–72.
25. Houmard J.A., Tanner C.J., Slentz C.A. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity // *J Appl Physiol*. – 2004. – № 96. – P. 101–6.
26. Hui J., Hodge A., Farrell G. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // *Hepatology*. – 2004. – № 40. – P. 46–54.
27. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., Ferrell L.D., Liu Y.C., Torbenson M.S., Unalp-Arida A., Yeh M., McCullough A.J., Sanyal A.J. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2005 Jun. – № 41(6). – P. 1313–21.
28. Krempf M., Laville M., Basdevant A., et al. Effect of orlistat on NCEP ATP-III-defined metabolic syndrome in obese or overweight patients: meta-analysis from 20 randomised double-blind studies worldwide // *Obese Rev*. – 2005. – № 6(1). – P. 166.
29. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // *Semin Liver Dis*. – 2008. – № 28(4). – P. 339–50.
30. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A., Bianchi G., Bugianesi E., McCullough A., Forlani G., Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance // *Am. J. Med.* – 1999. – № 107(5). – P. 450–5.
31. Marchesini G., Bianchi G., Tomassetti S., Zoli M., Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *The Lancet*. – 2001. – № 1. – P. 893–4.
32. Mazhar S., Shieh-morteza M., Sirlin C. Noninvasive assessment of hepatic steatosis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2009. – № 7(2). – P. 135–40.
33. Mehta R., Thomas E., Bell J., Johnston D., Taylor S. Non-invasive means of measuring hepatic fat content // *World J Gastroenterol*. – 2008. – № 14(22). – P. 3476–83.
34. Milner K., Van der Poorten D., Xu A., Bugianesi E., Kench J., Lam K., Chisholm D., George J. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2009. – № 49(6). – P. 1926–34.
35. Mofrad P., Contos M., Haque M. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values // *Hepatology*. – 2003. – № 37. – P. 1286–92.
36. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obesity Reviews*. – 2010. – № 11(6). – P. 430–45.
37. Nair S., Diehl A., Wiseman M. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. – № 20. – P. 23–8.
38. Sabuncu T., Nazligui Y., Karaoglanoglu M. et al. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Rom. J. Gastroenterol.* – 2003. – № 12. – P. 189–92.
39. Schwenzer N., Springer F., Schraml C., Stefan N., Machann J., Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance // *J Hepatol*. – 2009. – № 51(3). – P. 433–45.
40. Stefan N., Kantartzis K., Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver // *Endocrine Reviews*. – 2008. – № 29(7). – P. 939–60.
41. Targher G., Bertolini L., Scala L., Zoppini G., Zenari L., Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue // *Diabet Med*. – 2005. – № 22(10). – P. 1354–8.
42. Tiikkainen M., Hakkinen A., Korshennikova E. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes // *Diabetes*. – 2004. – № 53. – P. 2169–76.
43. Tilg H., Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *N Engl J Med*. – 2000. – № 343(20). – P. 1467–76.
44. Tilg H., Diehl A., Li Z., Lin H., Yang S. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gut*. – 2005. – № 54. – P. 303–6.
45. Tobari M., Hashimoto E. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography // *Intern Med*. – 2009. – № 48(10). – P. 739–46.
46. Toplak H., Ziegler O., Keller U., et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance // *Diabetes Obes Metab*. – 2005. – № 7(6). – P. 699–708.
47. Torer N., Ozenirler S., Yucel A., Bukan N., Erdem O. Importance of cytokines, oxidative stress and expression of BCL-2 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2007. – № 42(9). – P. 1095–101.
48. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., et al. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients // *Diabetes Care*. – 2004. – № 27(1). – P. 155–61.
49. Tushuizen M.E., Bunck M.C., Pouwels P.J., et al. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis // *Liver Int*. – 2006. – № 26. – P. 1015–7.
50. Utzschneider K.M., Kahn S.E. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2006. – № 91(12). – P. 4753–61.
51. Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T., Ozgurtas T., Deveci S., Tuzun A., Yesilova Z., Gulsen M., Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. – № 19(5). – P. 537–44.
52. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S., Santo E., Brazowski E., Halpern Z., Oren R. Diagnostic Value of a Computerized Hepatorenal Index for Sonographic Quantification of Liver Steatosis // *AJR*. – 2009. – № 192. – P. 909–14.
53. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL-Primary Health Care Trial // *Diabetes Obes Metab*. – 2005. – № 7(1). – P. 21–7.
54. Zelber-Sagi S., Kessler A., Brazowsky E., et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2006. – № 4. – P. 639–44.
55. Zheng L., Lv G., Sheng J., Yang Y. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR- α expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2010. – № 25(1). – P. 156–63.

Комшилова К.А.	научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: komshilovaksenia@rambler.ru
Трошина Е.А.	профессор, д.м.н., зав. отделением терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: troshina@inbox.ru
Бутрова С.А.	к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: butrova42@mail.ru