

Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные проекты

С.А. Бутрова, А.Ю. Елисеева

Министерство здравоохранения и социального развития
Федеральное государственное учреждение Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
г. Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), являясь самостоятельной нозологической единицей, характеризуется накоплением жира в гепатоцитах, не связанным со злоупотреблением алкоголем, и включает широкий спектр нарушений – от жировой дистрофии печени (ЖДП), жировой дистрофии с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный стеатогепатит) до фиброза с возможным исходом в цирроз печени [1].

Термин «неалкогольный стеатогепатит» (НСГ) впервые применили J. Ludvig и соавторы в 1980 г., описывая клинические особенности заболевания печени неалкогольной этиологии. Учитывая возможность прогрессирования НСГ до стадии декомпенсированного цирроза печени, многие исследователи рассматривают стеатогепатит в качестве вероятной причины нарушения функции печени неясной этиологии [18].

Ретроспективный анализ исследований показывает, что ожирение и сахарный диабет второго типа (СД-2), гипертриглицеридемия, а также возраст старше 45 лет являются наиболее значимыми факторами, способствующими развитию жировой дистрофии печени и ее прогрессированию в НСГ с последующим развитием фиброза, а затем и цирроза печени.

Эпидемиология

В общей популяции распространенность НЖБП и НСГ составляет в среднем 20% и 3% соответственно. В США жировую дистрофию печени имеют более 34% взрослого населения страны – свыше 60 млн человек, в Японии – 29% взрослых жителей [1, 4].

Ожирение – наиболее значимый фактор, связанный с неалкогольной жировой болезнью печени.

Исследования показали, что ИМТ является независимым предиктором развития жировой инфильтра-

ции печени. У больных ожирением НЖБП обнаруживается в 75% случаев. При морбидном ожирении практически все пациенты имеют НЖБП, из них стеатогепатит – от 25 до 70% больных.

По данным Эндокринологического научного центра (Москва), распространенность НЖБП среди пациентов с ожирением (n = 223) составляет 78,5%.

Среди больных сахарным диабетом второго типа НЖБП обнаруживается в 50–75% случаев. Многие исследователи рассматривают СД-2 как фактор риска развития НСГ. С другой стороны, НЖБП, протекающая с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), может являться предиктором развития СД-2.

Ряд исследований показал, что жировую дистрофию печени имеют 39% лиц с ИМТ > 25; 41% – с сахарным диабетом и 32% – с дислипидемией.

Выявлена тесная ассоциация между НЖБП и метаболическим синдромом (МС). В настоящее время НЖБП рассматривается в рамках метаболического синдрома.

Более чем у 90% пациентов с НЖБП выявляется хотя бы один из компонентов метаболического синдрома, и одна треть больных имеет МС по критериям АТР III. Вероятность наличия НЖБП возрастает по мере увеличения числа и выраженности метаболических факторов риска. В частности, S. Jimba и соавторы показали, что распространенность НЖБП возрастает с 27% у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе до 43% с НТГ и до 62% среди пациентов с СД-2. Авторами также была выявлена независимая корреляция между уровнями триглицеридов, общего холестерина, глюкозы натощак и НЖБП.

G. Marchesini и соавторы, наблюдая 304 пациента с НЖБП, диагностировали метаболический синдром (по критериям АТР III) у 60% обследованных женщин и 30% мужчин [120].

Патогенез

Патогенез неалкогольной жировой болезни печени сложен и недостаточно изучен. В 1998 г. в качестве модели патогенеза НЖБП была предложена «теория двух толчков». Согласно этой гипотезе, «первым толчком» в развитии стеатоза печени является наблюдаемое при ожирении, особенно висцеральном, избыточное поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК), которое индуцирует развитие «второго толчка» — оксидативного стресса. Окислительный стресс вызывает перекисное окисление липидов, повреждение митохондрий и увеличение секреции цитокинов (фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8)), в итоге приводящих к воспалению, апоптозу и некрозу гепатоцитов, а в дальнейшем к фиброзу и циррозу печени [9].

Инсулинорезистентность и СЖК. Инсулинорезистентность признается кардинальным нарушением при НЖБП и играет ведущую роль в ее развитии. Имеется множество исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи НЖБП с ИР печени, жировой и мышечной ткани [21, 30].

Инсулинорезистентность приводит к развитию стеатоза печени через нарушение способности инсулина подавлять липолиз (преимущественно в висцеральных адипоцитах) и таким образом увеличивать поступление СЖК в печень [5, 22]. Избыточный приток СЖК способствует развитию и прогрессированию ИР в печени, возможно, через транслокацию изоформы протеинкиназы С-дельта (PKC- δ) из цитозольного в мембранный компартмент, что приводит к нарушению, активации фосфатидилинозитол-3-киназы [15].

Как известно, абдоминальное ожирение также часто сочетается с клиническими проявлениями инсулинорезистентности — нарушенной толерантностью к глюкозе, СД-2, дислипидемией и МС. Более того, избыточное накопление жира в интраабдоминальной области положительно коррелирует с содержанием жира в печени и снижением чувствительности печеночной ткани к инсулину как у мужчин, так и у женщин [28, 31].

Однако имеются доказательства того, что стеатоз печени ассоциируется с инсулинорезистентностью и независимо от интраабдоминального жира. Так, у женщин с гестационным диабетом в анамнезе содержание жира в печени коррелирует с уровнем инсулина натощак, гипертриглицеридемией, артериальной гипертензией и метаболическим синдромом — безотносительно к наличию интраабдоминального жира.

Подкожная жировая ткань также может являться важным фактором, способствующим развитию нарушения чувствительности гепатоцитов к действию инсулина.

Жирные кислоты поступают в печень не только из адипоцитов, но и с пищей, а также вследствие липогенеза непосредственно в печени. Показано, что питание с высоким содержанием жира (> 30%) приводит к избыточному отложению триглицеридов в гепатоцитах, развитию инсулинорезистентности как у животных, так и у человека; а низкожировое питание с высоким содержанием углеводов способствует

развитию НЖБП через активацию липогенеза *de novo* в печени. В дополнение к непосредственному влиянию жиров пищи на содержание триглицеридов в печени высококалорийное питание способствует развитию ожирения и связанной с ним инсулинорезистентности.

При сбалансированном питании наиболее вероятным источником избыточного отложения жира в печени являются СЖК, поступающие из жировой ткани.

Компенсаторная гиперинсулинемия, имеющаяся у пациентов с инсулинорезистентностью и НЖБП, также активизирует липогенез *de novo*, поскольку инсулин может стимулировать ферменты липогенеза через фактор транскрипции SREBP-1c даже в условиях инсулинорезистентности [37]. Как показано в эксперименте, у трансгенных мышей гиперэкспрессия рецептора SREBP-1c приводит к увеличению липогенеза и развитию стеатоза печени. Инактивация гена SREBP-1c в печени у *ob/ob* мышей почти наполовину сокращает содержание триглицеридов в ней [38].

Кроме того, обусловленная инсулином активация SREBP-1c увеличивает активность малонил-КоА, тормозящего окисление СЖК, таким образом благоприятствуя накоплению триглицеридов в печени.

Влияние гиперинсулинемии на липогенез *de novo* в печени может осуществляться через инактивацию транскрипционного фактора Foxa2, стимулирующего окисление СЖК в печени [36].

Экспериментальные исследования позволяют предположить, что для развития стеатоза печени инсулинорезистентность в ней является более важной, чем нарушение чувствительности к инсулину в других тканях — мышечной и жировой.

Необходимо подчеркнуть, что до сих пор дискутируется вопрос: является ли первопричиной стеатоза печени ИР или, наоборот, первичное накопление жира в печени приводит к печеночной, а затем и периферической инсулинорезистентности?

Подтверждением первой гипотезы является тот факт, что пациенты с НЖБП, как правило, имеют ожирение и увеличение массы интраабдоминальной жировой ткани, которые могут приводить к развитию инсулинорезистентности. В свою очередь, периферическая инсулинорезистентность может вносить свой вклад в развитие стеатоза печени, снижая тормозящее влияние инсулина на липолиз и таким образом увеличивая поступление СЖК в печень из подкожных депо, а также способствуя развитию системной гиперинсулинемии, стимулирующей липогенез непосредственно в печени через SREBP-1c.

Согласно альтернативной гипотезе, накопление жира в печени является первопричиной, ведущей к развитию инсулинорезистентности печеночной ткани. Раннее развитие ИР в печени без нарушения периферической чувствительности к инсулину наблюдалось у грызунов, получавших питание с высоким содержанием жира. При умеренно гипокалорийной диете, а также питании с очень низким содержанием жира у пациентов с СД-2 выявлено снижение содержания жира в печени на 81%, сочетавшееся с

улучшением как базального, так и стимулированного инсулином метаболизма глюкозы в печени, без сопутствующих значительных изменений стимулированного инсулином периферического поглощения глюкозы. Таким образом, содержание триглицеридов в печени пропорционально изменению в потреблении жира и сочетается с нарушением чувствительности к инсулину печеночной ткани без выраженных изменений периферической чувствительности к инсулину или уровня СЖК в плазме натощак.

Оксидативный стресс. Свободные жирные кислоты, поступающие в печень из кишечника или жировой ткани, либо синтезируемые непосредственно в печени, могут эстерифицироваться с образованием триглицеридов, которые затем откладываются в гепатоцитах или включаются в липопротеиды очень низкой плотности. Часть СЖК транспортируется в митохондрии, где подвергается β -окислению, а затем распаду до углекислого газа в цикле Кребса. В условиях избытка СЖК включается ω -окисление липидов системой цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A) с образованием токсичных дикарбоновых кислот. Происходит повреждение митохондрий, нарушение функции митохондриальной дыхательной цепи и образование избытка реактивных форм кислорода (супероксид-анион-, гидроксил-, пероксил-радикалов, перекись водорода и др.), которые и участвуют в реализации механизмов оксидативного стресса. Реактивные формы кислорода (РФК) обладают прямым цитотоксическим действием на гепатоциты, активируя апоптоз гепатоцитов, а также инициируют перекисное окисление липидов, приводящее к образованию реактогенных соединений, непосредственно вызывающих гибель гепатоцитов и индуцирующих цитотоксические иммунные реакции. Помимо этого, РФК способствуют секреции фагоцитами фактора некроза опухолей- α и интерлейкина-6, потенцирующих развитие воспаления, некроза и активацию фиброгенеза [2, 18, 9]. Таким образом, перекисное окисление липидов играет важнейшую роль в патогенезе НЖБП и ее прогрессии до стеатогепатита.

Адипокины и воспаление. Как ожирение в целом, так и топографические особенности отложения жировой ткани в организме играют ключевую роль в патогенезе НЖБП не только за счет избыточного образования СЖК, но и избыточной секреции адипокинов.

Одним из таких адипокинов является адипонектин, уровень которого положительно коррелирует с чувствительностью к инсулину и отрицательно — с массой висцеральной жировой ткани. В эксперименте показано, что адипонектин уменьшает инсулинорезистентность, стимулируя фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора, снижает поступление свободных жирных кислот в печень и стимулирует их окисление путем активации протеинкиназы, способствуя уменьшению продукции глюкозы печенью и синтеза триглицеридов. Как было обнаружено, у пациентов с НЖБП и НСГ уровень адипонектина значительно ниже, чем у здоровых людей с таким же ИМТ, и имеет отрицательную корреляцию с содержанием жира в печени [6].

Низкий уровень адипонектина, по мнению большинства специалистов, играет немаловажную роль в развитии и прогрессировании НЖБП.

Важная роль адипонектина в развитии инсулинорезистентности и стеатоза печени подтверждается в эксперименте на моделях мышей со стеатогепатитом, обусловленным диетой с высоким содержанием жира и алкоголя. Введение животным адипонектина способствует уменьшению стеатоза и значительно ослаблению воспаления печени, снижению уровней трансаминаз — через стимуляцию окисления жирных кислот в печени и снижение активности ферментов, вовлеченных в синтез жирных кислот.

Адипонектин тормозит также продукцию и активность ФНО- α , поэтому в условиях гипoadипонектинемии действие ФНО- α усиливается. А сочетание гипoadипонектинемии, повышенного уровня ФНО- α и избытка СЖК способствует развитию стеатоза печени и инсулинорезистентности [12, 38].

Лептин как многофункциональный гормон жировой ткани не может не влиять на метаболизм липидов. Как показали недавние исследования, он обладает антистеатогенным эффектом, противодействующим эктопическому отложению липидов через подавление липогенеза и активацию липолиза [34].

Однако данные, касающиеся участия лептина в развитии неалкогольного стеатогепатита, малочисленны и противоречивы. А. Угун и соавторы обнаружили повышение уровня лептина у пациентов с НСГ, но пациенты контрольной группы имели более низкий ИМТ [34]. Вместе с тем N. Chalasani и соавторы не выявили взаимосвязи между уровнем лептина и неалкогольным стеатогепатитом, гистологической картиной печени, уровнем трансаминаз, инсулина и ИР [7].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), секретируемые жировой тканью и повышенные при ожирении, являются медиаторами инсулинорезистентности, поскольку их уровни в плазме отрицательно коррелируют с чувствительностью к инсулину [13]. Более того, у пациентов с НЖБП и НСГ повышенные уровни этих цитокинов в плазме обусловлены увеличением их секреции не только жировой тканью, но и печенью. Это подтверждается обнаружением у пациентов с НСГ гиперэкспрессии мРНК ФНО- α не только в жировой, но и в печеночной ткани. Как свидетельствуют многочисленные исследования, провоспалительные цитокины индуцируют развитие НСГ.

Ухудшение микроциркуляции в результате увеличения гепатоцитов из-за накопления в них триглицеридов и развития фиброза также имеет значение для развития воспалительных изменений в печени.

Таким образом, патогенез стеатоза печени сложный, в нем участвуют интраабдоминальный жир, адипокины и медиаторы воспаления. Однако индивидуальный вклад каждого из них в развитие ожирения печени, инсулинорезистентности, прогрессирование стеатоза и воспалительно-фибротических изменений в печени является предметом дальнейших исследований.

Клинические проявления и диагностика

Клиническое течение неалкогольной жировой болезни печени обычно бессимптомное. Пациенты с жировой дистрофией, как правило, не предъявляют жалоб. Редко их беспокоит слабость, иногда дискомфорт в абдоминальной области и тяжесть в правом подреберье. При осмотре у 50–75% больных обнаруживают увеличение печени.

Симптомы неалкогольного стеатогепатита неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности. У большинства больных поражение печени выявляют при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома.

Активность сывороточных трансаминаз у пациентов с НЖБП примерно в 78% случаев может быть в пределах нормы. Как правило, их уровень достаточно стабильный и составляет не более 4 норм и не определяет стадию заболевания. Соотношение АСТ/АЛТ обычно менее 1–2. У 30–60% больных неалкогольным стеатогепатитом отмечается повышение активности щелочной фосфатазы и глутамилтрансферазы [1, 2].

Метаболические нарушения часто встречаются у пациентов с НЖБП и ожирением. От 56 до 79% из них имеют ИМТ > 25; 75% – сахарный диабет второго типа; 20–80% пациентов – дислипидемию.

Тщательно собранный анамнез позволяет заподозрить алкогольное или лекарственное поражение печени. В некоторых случаях требуется проведение специальных лабораторных исследований для исключения вирусных и аутоиммунных гепатитов, гемохроматоза и редких форм поражений печени.

С помощью ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии можно выявить гепатомегалию, косвенно оценить степень выраженности стеатоза печени. Чувствительность ультразвукового исследования составляет 60–94%, специфичность – 88–95%, хотя по мере увеличения ИМТ они, соответственно, уменьшаются до 49% и 75% [19, 26].

Количественно оценить жировую инфильтрацию в печени позволяет протонная магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) [17]. Определить стадию заболевания, точно провести дифференциальную диагностику, а также оценить эффективность лечения можно лишь с помощью прицельной биопсии печени.

В целом неалкогольная жировая болезнь печени, особенно без признаков стеатогепатита, характеризуется относительно доброкачественным клиническим течением. Вместе с тем имеются сообщения, что у пациентов с НЖБП показатели смертности выше, чем в общей популяции, возможно, из-за нарушений (преимущественно сердечно-сосудистых), связанных с инсулинорезистентностью, а также из-за цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [20].

Лечение

Широкая распространенность метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени, сопровождающихся инсулинорезистентностью и повышенным риском кардиоваскулярных осложне-

ний, обуславливает необходимость поиска новых эффективных подходов к профилактике и лечению МС и НЖБП.

В последние годы все большее значение в определении тактики лечения пациентов с НЖБП придается выявлению составляющих метаболического синдрома. Верификация МС оказывает влияние на выбор лечебно-профилактических мероприятий.

Современные подходы к лечению пациентов с НЖБП направлены главным образом на устранение или снижение факторов, ведущих к развитию НСГ, а также на улучшение чувствительности тканей к инсулину и компенсацию ассоциированных метаболических нарушений и/или заболеваний.

В настоящее время не разработано строгих алгоритмов ведения пациентов с НЖБП, но уже сейчас можно утверждать, что важнейшими составляющими лечения тех из них, кто имеет избыточный вес или ожирение, являются постепенное, умеренное уменьшение веса на фоне гипокалорийной диеты, снижение потребления жира и увеличение физической активности [10, 29].

Применение немедикаментозной терапии, направленной на снижение веса, а также таких препаратов, как метформин или тиазолидиндионы, базируется на связи НЖБП с ожирением и инсулинорезистентностью, которая скорее является причиной, а не следствием стеатоза печени.

Имеются данные о положительном влиянии снижения массы тела на уровни трансаминаз, содержание триглицеридов в печени и гистологическую картину. Так, М. Huang и соавторы сообщили, что похудение на 3 кг у 9 из 15 пациентов с НСГ привело к улучшению гистологической картины и снижению уровней трансаминаз [11].

Опубликованы также сообщения об уменьшении содержания жира в печени на фоне снижения массы тела у женщин с ожирением и пациентов с СД-2 (по данным МРС).

Имеются сведения об улучшении гистологической картины печени после бариатрических операций, хотя резкое похудение за счет очень низкокалорийного питания может привести к усилению воспаления и фиброза в печени [29]. Резкое снижение массы тела после гастропластики сочеталось с усилением воспаления и развитием гепатита, несмотря на снижение стеатоза (по данным биопсии) [19].

По мнению некоторых авторов, благоприятное влияние снижения массы тела на содержание жира в печени вероятнее всего связано со снижением потребления жиров с пищей. Есть сведения, что уменьшение стеатоза печени на фоне снижения массы тела не коррелирует с изменением массы абдоминально-висцерального жира.

Именно принципиальная роль инсулинорезистентности в патогенезе НЖБП послужила предпосылкой к изучению эффективности препаратов, влияющих на инсулинорезистентность.

Метформин (Сиофор, фирма Berlin-Chemie, Германия) – препарат из группы бигуанидов, воздействующий на чувствительность периферических тка-

ней к инсулину. Механизм действия метформина реализуется через активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы, приводящей к уменьшению продукции глюкозы печенью, а также к снижению синтеза триглицеридов из жирных кислот и увеличению окисления жира [3, 39].

В многочисленных экспериментальных исследованиях показано положительное влияние препарата на стеатоз печени у животных.

S. Naig и соавторы в пилотном клиническом исследовании показали, что применение метформина пациентами с НЖБП приводит к снижению активности ферментов печени и уменьшению инсулинорезистентности [27]. По данным G. Marchesini и соавторов, у пациентов с НЖБП на фоне четырехмесячного лечения метформином улучшалась чувствительность к инсулину, снижались трансаминазы и уменьшались размеры печени [21]. Недавно проведенное рандомизированное сравнительное исследование эффективности метформина, принимаемого пациентами с НСГ в течение 12 месяцев, засвидетельствовало улучшение показателей трансаминаз и гистологии. Вместе с тем A. Ugun с сотрудниками при лечении метформином в течение полугода не выявили положительных изменений гистологии, что, возможно, обусловлено краткосрочностью лечения [34]. В то же время в двойном слепом рандомизированном исследовании Y. Miyazaki и соавторы, назначая больным СД 2 типа лечение метформином в течение 16 недель, наблюдали снижение инсулинорезистентности печени, СЖК и HbA1c – без существенных изменений трансаминаз и содержания жира в печени (по данным МРС) [33].

Некоторыми авторами установлено, что под влиянием метформина на 10–30% снижается окисление свободных жирных кислот, высокие концентрации которых способствуют усилению ИР и синтеза атерогенных липопротеидов очень низкой плотности [31, 33].

Важным эффектом лечения метформином (Сиофор) является уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира. Значительное уменьшение количества общего и висцерального жира при лечении метформином у женщин с абдоминальным ожирением наблюдали P. Moghetti и соавторы [25].

Недавние исследования показали положительное влияние метформина на процессы фибринолиза, что обусловлено снижением ИАП-1 и фактора Виллебранда, повышением активности плазминогена и угнетением агрегации тромбоцитов [20]. В исследовании с участием 457 больных с абдоминальным ожирением (ИМТ 32,2) без СД-2 потеря веса под влиянием метформина в комплексе с диетой сопровождалась снижением на 30–40% активности ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 [8].

Важно отметить, что метформин обладает также антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков.

S. Solomon и соавторы показали, что метформин снижает инсулинорезистентность, индуцированную

ФНО- α в гепатоцитах [32]. H. Lin и сотрудники также предположили, что потенциал действия метформина относительно элиминации жира из печени у животных, возможно, связан с ингибированием ФНО- α в печени [16].

Тиазолидиндионы (розиглитазон и пиоглитазон) улучшают чувствительность к инсулину печени и других периферических тканей. Механизм действия тиазолидиндионов обусловлен усилением активности переносчиков глюкозы (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4) в мышечной и жировой ткани, повышением аутофосфорилирования и киназной активности инсулиновых рецепторов. Кроме того, препараты этой группы также снижают экспрессию ФНО- α и подавляют глюконеогенез [23, 33]. Точный механизм их действия недостаточно изучен, хотя, по-видимому, он отчасти обусловлен изменением распределения жировой ткани – увеличением подкожной и уменьшением висцеральной [24, 35]. Тиазолидиндионы также индуцируют дифференцировку адипоцитов, увеличивая число мелких форм, что, в свою очередь, усиливает возможность накопления в них жира. Это приводит к снижению СЖК и уменьшению их поступления в печень.

Тиазолидиндионы также способствуют повышению уровня адипонектина, снижению ФНО- α и С-РБ. Изучение эффективности этих препаратов при НЖБП у человека выявило улучшение печеночных функциональных показателей, уменьшение стеатоза и гистологических нарушений. Вследствие применения розиглитазона у больных СД 2 типа содержание триглицеридов в печени снизилось на 40%.

В нескольких неконтролируемых пилотных исследованиях возможностей применения тиазолидиндионов (розиглитазона и пиоглитазона) показано их положительное влияние на гистологию печени. Однако имеются опасения возможной гепатотоксичности данных препаратов: от 2 до 5% пациентов прекращали прием тиазолидиндионов из-за повышения уровня трансаминаз.

Применение препаратов с антиоксидантной активностью оправдано с точки зрения патогенеза НЖБП, однако правильный выбор антиоксиданта, необходимая доза и продолжительность лечения требуют уточнения. К препаратам этой группы относится **Берлитион** (α -липовая кислота) – коэнзим в ферментном комплексе пируватдегидрогеназы, участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот. Препарат инактивирует свободные радикалы и обладает защитным действием в отношении перекисного окисления липидов в митохондриях и микросомах. По данным исследований, применение α -липовой кислоты в комплексном лечении больных с НЖБП способствовало улучшению липидного и углеводного обмена, снижению уровня АЛТ. Сообщается об улучшении биохимических и гистологических показателей при применении **витамина E** [14]. Прием **урсодеоксихолевой кислоты** обеспечивал у больных с НСГ прямой цитопротективный эффект и улучшение липидного обмена.

В пилотных исследованиях отмечено снижение активности трансаминаз и уменьшение стеатоза печени на фоне применения этого препарата.

Таким образом, неалкогольная жировая болезнь печени является довольно распространенной патологией, особенно среди страдающих ожирением, патогенетически связанной с инсулинорезистентностью и сочетающейся с метаболическими нарушениями. НЖБП увеличивает риск смертности из-за осложнений (преимущественно сердечно-сосудистых), свя-

занных с инсулинорезистентностью, а развитие цирроза сопровождается высокой опасностью нарастания печеночной недостаточности.

К сожалению, отсутствие специфических, чувствительных и малоинвазивных методов диагностики НЖБП ограничивает проведение масштабных исследований. Несомненно, неалкогольная жировая болезнь печени является важнейшей проблемой у больных ожирением и требует проведения дальнейших исследований.

Л и т е р а т у р а

1. Богомолов П. О., Шульпекова Ю. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004; 3: 20–6.
2. Буеверов А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003; 3: 2–7.
3. Bailey C. I., Turner R. C. et al. Metformin // N Engl J Med. 1996; 334: 574–9.
4. 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: 1387–95.
5. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // Diabetologia. 2005; 48: 634–42.
6. Bugianesi E., Pagotto U., Manini R. et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity // J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 3498–504.
7. Chalasani N., Crabb D., Cummings O. et al. Does leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis? // Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2771–6.
8. Charles M., Morange P., Eschwege E. et al. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects // Diabetes care 1998; 21: 1967–72.
9. Day C., James O. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? // Gastroenterology. 1998; 114: 842–5.
10. Houmard J., Tanner C., Slentz C. et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity // J Appl Physiol. 2004; 96: 101–6.
11. Huang M. A., Greenon J. K., Chao C. et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study // Am J Gastroenterol. 2005; 100: 1072–81.
12. Hui J. M., Hodge A., Farrell G. C. et al. Beyond insulin resistance in NASH: FНО- α or adiponectin? // Hepatology. 2004; 40: 46–54.
13. Kern P. A., Ranganathan S., Li C. et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 280: E745–5.
14. Kugelmas M., Hill D. B., Vivian B. et al. Cytokines and HASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E // Hepatology 2003; 38: 413–9.
15. Lam T.K., Caspenter A. et al. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003; 284: E863–73.
16. Lin H. Z., Yang S. Q., Chuckaree C. et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin deficient mice // Nat Med 2000; 6: 998–1003.
17. Longo R., Pollesello P., Ricci C. et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis // J Magn Reson Imaging. 1995; 5: 281–5.
18. Ludwig J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis // J Gastroenterol Hepatol. 1997; 12: 398–403.
19. Luyckx F. H., Desai C., Thiry A. et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty // Int J Obes Relat Metab Disord. 1998; 22: 222–6.
20. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Zoli M., Melachionda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome // Diabetes. 2001; 50: 1844–50.
21. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A. M. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance // Am J Med. 1999; 107: 450–5.
22. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome // Hepatology. 2003; 37: 917–23.
23. Miyazaki Y., Glass L., Triplitt C. et al. Effect of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in Type II diabetic patients // Diabetologia. 2001; 44: 2210–9.
24. Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients // J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 2784–91.
25. Moghetti P., Castello R., Negry C. et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long term clinical evaluation // J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 139–46.
26. Mottin C. C., Moretto M., Padoin A.V. et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients // Obes Surg 2004; 14: 635–7.
27. Nair S., Diehl A. M., Wiseman M. et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 23–8.
28. Nicklas B. J., Penninx B. W., Ryan A. S. et al. Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women // Diabetes Care. 2003; 26: 1413–20.
29. Palmer M., Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients // Gastroenterology. 1990; 99: 1408–13.
30. Samuel V. T., Liu Z. X., Qu X. et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease // J Biol Chem. 2004; 279: 32345–53.
31. Seppala-Lindross A., Vehkavaara S., Hakkinen A. M., Goto T., Westerbacka J., Sovijatti A., Halavaara J., Yki-Jarvinen H. Fat accumulation on the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men // J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 3023–8.
32. Solomon S. S., Mishra S. K., Cwik C. Pioglitazone and metformin reverse insulin resistance induced by tumor necrosis factor- α in liver cells // Horm Metab Res. 1997; 29: 370–82.
33. Tessier D., Maheux P., Khalil A. et al. Effects of gliclazide versus metformin on the clinical profile and lipid peroxidation markers in type 2 diabetes // Metabolism. 1999; 29: 370–82.
34. Tiikkainen M., Hakkinen A. M., Korshennikova E. et al. 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: 2169–76.
35. Uygun A., Kadayifci A., Yesilova Z. et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Am J Gastroenterol. 2000; 95: 3584–9.
36. Virtanen K., Hallsten K., Parkkola R. et al. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subject // Diabetes. 2003; 52: 283–90.
37. Wolfrum C., Asilmaz E., Luca E. et al. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes // Nature 2004; 432: 1027–32.
38. Yahagi N., Shimano H., Hasty A.H., Matsuzaka T. et al. Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers but not obesity or insulin resistance in Lep (ob)/Lep (ob) mice // J Biol Chem. 2002; 277: 19353–7.
39. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // Nat Med. 2002; 8: 1288–95.