

# Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени

В.В. Цуканов, Э.В. Каспаров, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Российская Федерация*

## New aspects of non-alcoholic fatty liver disease

V.V. Tsukanov, E.V. Kasparov, Yu.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin

*Federal State Budgetary Institution «Scientific research institute of medical problems of the North Siberian branch», Russian Academy of Medical Science, Krasnoyarsk, the Russian Federation*

**Цель обзора.** Проанализировать современные данные о патогенезе и принципах лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

**Основные положения.** В настоящее время быстро развиваются представления о генетических детерминантах и методах диагностики НАЖБП. Лечение этой патологии заключается в применении дозированных физических нагрузок, модификации диеты, снижении массы тела, использовании инсулиновых сенситайзеров, препаратов с цитопротективной активностью и антиоксидантов.

**Заключение.** Стремительное развитие подходов к НАЖБП требует повышенного внимания медицинских специалистов к рассматриваемой проблеме.

**Ключевые слова:** НАЖБП, лечение, патогенез.

**The aim of review.** To analyze modern data on pathogenesis and principles of treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Key points.** Now concepts on genetic determinants of NAFLD and diagnostics methods develop rapidly. Treatment of NAFLD consists in application of graduated physical activity, diet modification, weight loss, application of insulin sensitizers, cytoprotective agents and antioxidants.

**Conclusion.** Prompt development of approaches to NAFLD requires enhanced attention of medical experts to this issue.

**Key words:** NAFLD, treatment, pathogenesis.

**Цуканов Владислав Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «НИИМПС». Контактная информация: gastro@impn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г

**Tsukanov Vladislav V** — MD, PhD, professor, head of clinical department of digestive diseases in adults, Scientific research institute of medical problems of the North. Contact information: gastro@impn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka street, 3-g.

**Каспаров Эдуард Вильямович** — доктор медицинских наук, профессор, ВРИО директора ФГБНУ «НИИМПС». Контактная информация: kompleks2009@mail.ru

**Тонких Юлия Леонгардовна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «НИИМПС». Контактная информация: tjulia@bk.ru

**Васютин Александр Викторович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «НИИМПС». Контактная информация: alexander@kraslan.ru

В настоящее время признано, что динамика распространенности *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) носит характер эпидемии [19]. В России под руководством академика РАН В.Т. Ивашкина выполнено исследование DIREG, которое показало актуальность этой проблемы для нашей страны [14] и продемонстрировало наличие региональных колебаний уровня выявляемости НАЖБП [2]. В зарубежных работах установлено, что проявления патологии зависят от этнических факторов, что указывает на вероятность генетических аспектов заболевания [21].

Генетические исследования вновь привлекли внимание к различиям субтипов НАЖБП, к которым относят стеатоз, *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) и *цирроз печени* (ЦП) [9]. Текущая парадигма исходит из того, что стеатоз имеет низкий риск прогрессирования; НАСГ, напротив, является прогрессирующей формой патологии, которая может приводить к развитию цирроза, рака печени и ассоциирована с кардиологическими заболеваниями, сахарным диабетом и снижением продолжительности жизни [3, 7]. Учитывая малосимптомное течение НАЖБП, возникла необходимость введения маркеров, указывающих на риск неблагоприятного развития заболевания. К таким маркерам сегодня все активнее относят полиморфизм отдельных генов. В частности, особое внимание уделяется замене изолейцина на метионин в кодоне 148 (I148M) в домене пататин-подобной фосфолипазы (patatin-like phospholipase domain-containing protein3 gene — PNPLA3), что приводит к изменению гидролиза и накоплению триглицеридов в печени [16].

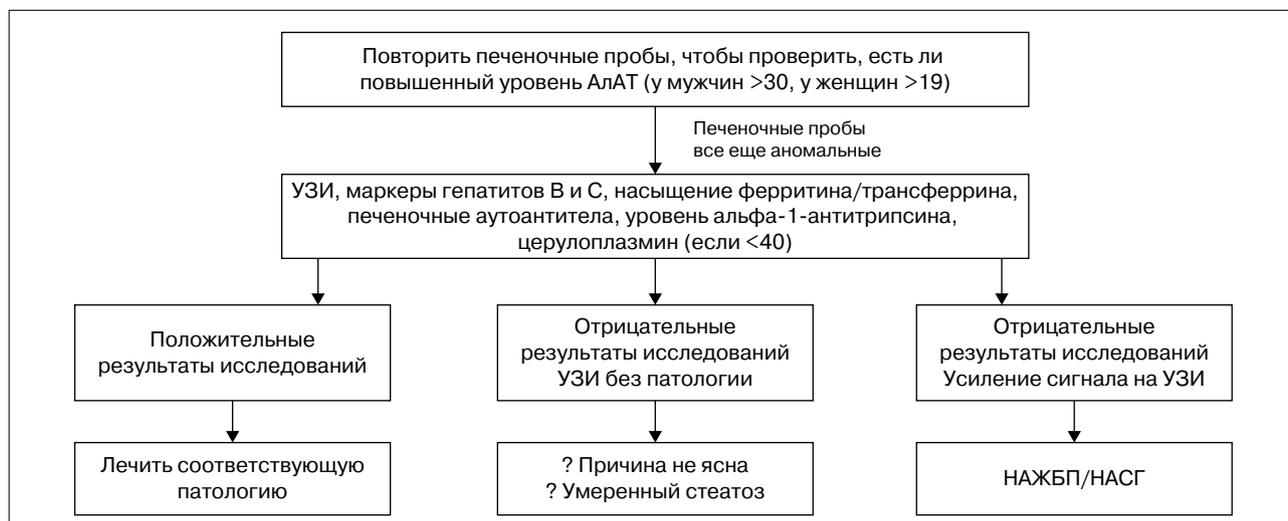
Принято считать, что наиболее полная верификация связи отдельных мутаций с патологией достигается в полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS). Первая работа, продемонстрировавшая связь полиморфизма PNPLA3 с НАЖБП, была выполнена в США. У 2111 человек были проанализированы 9229 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Исследование показало выраженную корреляцию I148M с содержанием *триглицеридов* (ТГ) в печени, определявшимся при помощи магнитно-резонансной спектроскопии [26]. К аналогичному выводу пришли Е.К. Speliotes и соавт. при обследовании 7716 человек и анализе 2,4 млн SNP [31]. J.C. Chambers и соавт. показали связь полиморфизма PNPLA3 с концентрацией *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) в сыворотке крови при изучении 61089 лиц [10]. В ходе мета-анализа, опубликованного в журнале «Hepatology» в 2011 г., сделано заключение, что мутация I148M ассоциирована с риском развития НАСГ и ЦП [30]. В этой связи идея о том, что НАЖБП является генетически детерминированной патологией имеет сейчас солидную доказательную базу [6; 17].

Современные исследования демонстрируют, что полиморфизм PNPLA3 увеличивает риск возникновения не только НАЖБП, но и *алкогольной болезни печени* (АБП), лекарственных гепатитов и рака печени [32]. При мета-анализе, опубликованном в 2014 г., проанализированы результаты 24 исследований (9915 пациентов) и сделан вывод, что полиморфизм PNPLA3 ассоциирован с выраженностью фиброза при различной этиологии заболеваний печени. Данные 9 работ (2937 пациентов) позволили заключить, что полиморфизм PNPLA3 связан с увеличением риска гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом, вызванным НАЖБП или АБП [29].

Авторы систематического обзора, посвященного диагностике НАЖБП, обратили внимание на целесообразность анализа всех возможных причин, обуславливающих гепатит, и пришли к выводу, что НАЖБП — это диагноз исключения (см. рисунок) [13]. В настоящее время установлено, что диагностическая ценность УЗИ и компьютерной томографии отчетливо уступает магнитно-резонансной спектроскопии. У всех пациентов необходимо уточнять выраженность фиброза печени, для чего чаще используют эластометрию и серологические маркеры, а при необходимости сложной дифференциальной диагностики — биопсию печени с последующим морфологическим исследованием [25].

Генетическая детерминированность НАЖБП имеет важное значение для тактики ведения больных. Развитие патологии может обуславливаться различными биохимическими путями. У некоторых пациентов преобладает увеличение печеночного липогенеза, у других — снижение экскреции липидов из печени и/или уменьшение в ней оксидации свободных жирных кислот. У части больных воспалительные реакции запускает оксидативный стресс, активирующий выработку цитокинов, у других пациентов большее значение имеют адипокины, стресс эндоплазматического ретикула, провоспалительные и проапоптотические факторы, ассоциированные с инсулиновой резистентностью. Эти процессы ведут к различиям фенотипической манифестации НАСГ. Гетерогенность патологии требует развития персонализированного подхода как к новым клиническим трайлам, так и к ведению пациентов. В частности, рационально разделять больных в зависимости от преобладания патогенетических путей, клинических проявлений, прогностических биомаркеров и результатов геномного обследования [34].

Лечение НАСГ заключается в применении дозированных физических нагрузок, модификации диеты, снижении массы тела, использовании инсулиновых сенситайзеров, назначении препаратов с цитопротективной активностью и антиоксидантов [23]. Другое важное положение состоит в необходимости достаточно длительной, по край-



Алгоритм диагностики НАЖБП [13]

ней мере в течение года, непрерывной терапии патологии. Z.M. Younossi и соавт. объясняют такой подход тесной ассоциацией НАЖБП с метаболическим синдромом, при наличии которого обычно требуется многолетнее лечение [34].

Устранение ожирения — это рациональная цель терапии НАЖБП, так как снижение массы тела уменьшает большинство медиаторов повреждения печени, включая инсулинорезистентность, содержание жирных кислот в печени и выработку провоспалительных и профибротических адипокинов. Диета с ненасыщенными жирами, холином и антиоксидантами оказывает профилактическое действие по отношению к НАЖБП [12]. Американский гайдлайн по НАЖБП утверждает, что снижение массы тела на 10% уменьшает воспаление в печени [9].

Большое внимание в развитии терапии НАЖБП уделяется инсулиновым сенситайзерам. Активно применяются в последнее время тиазолидиндионы. Пилотное контролируемое исследование показало отчетливое улучшение показателей стеатоза и воспаления при использовании пиоглитазона у пациентов с НАСГ [8]. Мета-анализ, опубликованный в 2010 г., продемонстрировал отчетливую эффективность тиазолидиндионов у таких больных [24].

Интересным является вопрос о возможности применения препаратов с цитопротективной активностью для лечения НАЖБП. Для определения актуальности проблемы мы провели поиск в системе PubMed. За период с 01.01.13 по 25.07.14 в системе PubMed обнаруживается только 8 публикаций после введения ключевого слова «hepatoprotector». Вместе с тем в PubMed можно найти 364 публикации с ключевым словом «hepatoprotective effect» и 444 статьи с термином «cytoprotective effect» (табл. 1). Совершенно очевидно, что невнимание в англоязычных источниках к термину «гепатопротектор» сопрово-

ждается большим интересом к публикациям по препаратам, обладающим цитопротективным или гепатопротективным эффектом. Это подтверждает обращение к поиску конкретных биохимических субстанций, составляющих сущность лекарственных препаратов. Работы с ключевыми словами phosphatidylcholine, ademetonine, silibinin, ursodeoxycholic acid встречаются в PubMed с достаточно высокой частотой (см. табл. 1). Наше небольшое исследование позволяет считать, что недостаточная активность в использовании термина «гепатопротекторы» в англоязычной литературе не имеет значения, так как не соответствует огромному вниманию к проблеме лекарственного влияния на состояние печени и большому количеству конкретных работ по известным нам биохимическим субстанциям со значительной цитопротективной активностью.

В последнее время возрастает интерес к комбинированному применению препаратов с цитопротективной активностью. Лидеры отечественной гастроэнтерологии и гепатологии В.Т. Ивашкин и М.В. Маевская в обзорной статье высказали мнение о возможности применения препаратов *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) и эссенци-

Таблица 1  
Количество публикаций в PubMed с упоминанием препаратов с цитопротективной активностью с 01.01.13 по 15.07.14

Название субстанции	Количество публикаций
Hepatoprotector	8
Hepatoprotective effect	364
Cytoprotective effect	444
Phosphatidylcholine + liver	137
Ademetonine + liver	95
Silibinin + liver	55
Ursodeoxycholic acid + liver	181

Таблица 2

Рекомендации по применению лекарственных препаратов для лечения НАЖБП в различных странах мира [19]

Препарат	США	Китай	Италия	EASL	Азиатско-Тихоокеанский регион
Глитазоны	+	–	–	+	–
Витамин Е	+	+	–	+	–
УДХК	–	+	–	+	–
Полиненасыщенные жирные кислоты	Показаны при ↑ ТГ	+	Показаны при ↑ ТГ	Показаны при ↑ ТГ	Показаны при ↑ ТГ

**Примечание:** EASL – Европейская ассоциация по изучению печени

альных фосфолипидов при НАЖБП [1]. Следует обратить внимание на современный обзор, посвященный анализу гайдлайнов различных стран по ведению пациентов с НАЖБП (табл. 2). В гайдлайнах стран Азиатско-Тихоокеанского региона, EASL, Италии, Китая и США некоторые препараты с цитопротективной активностью входят в перечень стандартной терапии НАЖБП [20].

Целесообразно подчеркнуть теснейшее взаимодействие в организме ряда биохимических субстанций с цитопротективной активностью: 30% фосфатидилхолина образуется из фосфатидилэтанолamina при метилировании, которое осуществляет адеметионин. В этой связи содержание и ассоциированный метаболизм фосфатидилхолина и адеметионина являются важнейшими предикторами НАЖБП [15].

Интересным является обоснование попыток применения комбинации препаратов с цитопротективной активностью. Одни из мировых ведущих специалистов по НАЖБП – Q.M. Anstee, C.P. Day показали в эксперименте на мышах, что фосфатидилхолин действует как агонист ядерного рецептора LXR-1, который регулирует биосинтез желчных кислот. Применение фосфатидилхолина повышает содержание желчных кислот, снижает уровень печеночных триглицеридов и сывороточной глюкозы, уменьшает стеатоз печени и улучшает гомеостаз глюкозы [5]. В 2013 г. был опубликован мета-анализ китайских ученых, в котором были проанализированы 12 исследований с 1990 по 2012 г. и сделан вывод, что комбинации УДХК с фосфатидилхолином или с витамином Е, силимарином, глицерризином более эффективны для лечения НАСГ, чем монотерапия [33]. Немецкие авторы активно работают над созданием препарата, включающего УДХК и лизофосфатидилэтанолamin (предшественник фосфатидилхолина) для лечения НАЖБП [22]. Израильские специалисты создали комбинированный препарат, состоящий из полиненасыщенных жирных кислот и желчных кислот, которым лечили в течение 3 мес 58 пациентов с НАЖБП и получили достоверное снижение количества жира в печени в сравнении с группой плацебо [27]. P. Andreone и соавт. в плацебоконтролируемом исследовании использо-

вали в течение 12 мес сочетание фосфатидилхолина, силибинина и витамина Е для лечения 143 лиц с НАСГ. Было установлено достоверное снижение активности трансаминаз в группе пациентов, получавших фосфатидилхолин, силибинин и витамин Е, по сравнению с группой плацебо [4].

Нельзя не отметить некоторую гетерогенность исследований влияния препаратов с цитопротективной активностью на течение НАЖБП. Например, U.F. Leuschner и соавт. на протяжении 18 мес лечили пациентов с НАСГ с применением УДХК в дозе 23–28 мг/кг в сутки без выраженного клинического, биохимического и гистологического ответа [18]. A.J. Sanyal и соавт. в течение 12 мес для лечения 243 пациентов с НАЖБП использовали препарат полиненасыщенных жирных кислот без отчетливого гистологического эффекта [28]. Тем не менее, общий интерес к применению препаратов с цитопротективной активностью остается высоким.

Американский гайдлайн по НАЖБП выделяет положительное влияние витамина Е на эффективность терапии рассматриваемой категории больных [9]. Вместе с тем на последних крупных международных конференциях C. Day (EASL, 2013), V. Ratziu (UEGW, 2013), J. Farrel (WCOG, 2013) высказали мнение в устных докладах о том, что витамин Е в дозе более 400 МЕ в сутки увеличивает смертность, риск кровотечений и рака простаты.

## Заключение

В целом, резюмируя представленный обзор, необходимо подчеркнуть, что в настоящее время НАЖБП является самым частым заболеванием печени [11]. К нелекарственным методам лечения НАЖБП относят применение низкокалорийной диеты с достаточным количеством полиненасыщенных жиров и пищевых волокон, дозированных физических нагрузок с целью снижения массы тела. В числе лекарственных препаратов ведущие позиции занимают инсулиновые сенситайзеры, антиоксиданты и препараты с цитопротективной активностью, среди которых наиболее изучены УДХК и эссенциальные фосфолипиды.

## Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):82-6.
1. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V.* Lipotoxicity and metabolic disorders at obesity. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):82-6.
2. *Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В.* и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска). Врач 2010; 9:2-6.
2. *Tsukanov V.V., Tonkikh Yu. L., Kasparov E.V.* et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adult urban population of Russia (prevalence and risk factors). Vrach 2010; 9:2-6.
3. *Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А.* Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. Тер арх 2005; 77(2):15-8.
3. *Tsukanov V.V., Seliverstova Ye.V., Dogadin S.A.* Lipid composition of blood serum and bile biliary tract diseases in patients with diabetes. Ther Arkh 2005; 77(2):15-8.
4. *Andreone P., Brisc M.C., Chiamonte M.*, et al. Silybin conjugated with phosphatidylcholine and vitamin E improves liver damage in patients with NAFLD: the results of a randomized multicentre double-blind vs. placebo trial. J Hepatol 2011; 54(Suppl):330-1.
5. *Anstee Q.M., Day C.P.* A lipid to treat non-alcoholic fatty liver disease – the dawn of «liporehabilitation»? J Hepatol 2012; 56(4):987-9.
6. *Anstee Q.M., Day C.P.* The genetics of NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(11):645-55.
7. *Anstee Q.M., Targher G., Day C.P.* Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(6):330-44.
8. *Belfort R., Harrison S.A., Brown K.*, et al. A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006; 355(22):2297-307.
9. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E.*, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology 2012; 142(7):1592-609.
10. *Chambers J.C., Zhang W., Sehmi J.*, et al. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. Nat Genet 2011; 43(11):1131-8.
11. *Corrado R.L., Torres D.M., Harrison S.A.* Review of treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. Med Clin North Am 2014; 98(1):55-72.
12. *De Wit N.J., Afman L.A., Mensink M.*, et al. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2012; 57(6):1370-3.
13. *Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N.* Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33(5):525-40.
14. *Ivashkin V.T., Drapkina O.M.* The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation. Gut 2009; 58:1207.
15. *Jacobs R.L., van der Veen J.N., Vance D.E.* Finding the balance: the role of S-adenosylmethionine and phosphatidylcholine metabolism in development of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2013; 58(4):1207-9.
16. *Kotronen A., Johansson L.E., Johansson L.M.*, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. Diabetologia 2009; 52(6):1056-60.
17. *Krawczyk M., Portincasa P., Lammert F.* PNPLA3-associated steatohepatitis: toward a gene-based classification of fatty liver disease. Semin Liver Dis 2013; 33(4):369-79.
18. *Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G.*, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. Hepatology 2010; 52(2):472-79.
19. *Loomba R., Sanyal A.* The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(11):686-90.
20. *Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S.*, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. J Hepatol 2013; 59(4):859-71.
21. *Pan J.J., Fallon M.B.* Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. World. J. Hepatol 2014; 6(5):274-83. doi:10.4254/wjh.v6.i5.274. Review.
22. *Pathil A., Mueller J., Warth A.*, et al. Ursodeoxycholyly lysophosphatidylethanolamide improves steatosis and inflammation in murine models of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2012; 55(5):1369-78.
23. *Pearlman M., Loomba R.* State of the art: treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Curr Opin Gastroent 2014; 30(3):223-37.
24. *Rakoski M.O., Singal A.G., Rogers M.A.*, et al. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32(10):1211-21.
25. *Rinella M.E., Loomba R., Caldwell S.H.*, et al. Controversies in the diagnosis and management of NAFLD and NASH. Gastroenterol Hepatol (NY) – 2014; 10(4):219-27.
26. *Romeo S., Kozlitina J., Xing C.*, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet 2008; 40(12):1461-5.
27. *Safadi R., Konikoff F.M., Mahamid M.*, et al. The fatty acid-bile acid conjugate aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014. pii: S1542-3565(14)00673-9. [Epub ahead of print].
28. *Sanyal A.J., Abdelmalek M., Suzuki A.*, et al. No Significant effects of ethyl-eicosapentaenoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. Gastroenterology 2014. pii: S0016-5085(14)00604-0. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.046. [Epub ahead of print]
29. *Singal A.G., Manjunath H., Yopp A.C.*, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Review. Am J Gastroenterol 2014; 109(3):325-34.
30. *Sookoian S., Pirola C.J.* Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2011; 53(6):1883-94.
31. *Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J.* Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. PLoS Genet 2011; 7(3):e1001324.
32. *Valenti L., Dongiovanni P., Ginanni Corradini S.*, et al. PNPLA3 I148M variant and hepatocellular carcinoma: a common genetic variant for a rare disease. Dig Liver Dis 2013; 45(8):619-24.
33. *Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F.* The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. BMC Gastroenterol 2013; 13(9):140-52.
34. *Younossi Z.M., Reyes M.J., Mishra A.*, et al. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis – a case for personalised treatment based on pathogenic targets. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39(1):3-14.