

# Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом

Д.м.н. А.Ю. Бабенко, к.м.н. М.Ю. Лаевская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Непрерывный рост числа людей, страдающих метаболическим синдромом (МС) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), указывает на тесные патогенетические связи этих патологий. Это делает необходимым формирование подходов к лечению последней с учетом вклада различных компонентов МС. В настоящем обзоре обсуждаются как патогенетические взаимосвязи НАЖБП и МС, так и современные тенденции диагностики и лечения. Суммация информации по ведущим факторам риска НАЖБП наглядно демонстрирует ключевую роль различных проявлений МС в ее развитии. Указывается на важность коррекции различных проявлений МС как основного метода профилактики НАЖБП. Приводятся современные алгоритмы диагностики с использованием инновационных неинвазивных методик. Обозначены возможности персонализации подходов к лечению в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена и стадии поражения печени. Определяется место бариатрической хирургии как персонализированного подхода к лечению пациентов с морбидными формами ожирения. Обсуждаются перспективы дальнейшего развития методов лечения НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, маркеры фиброза, шкалы фиброза, глитазоны, эссенциальные фосфолипиды.

**Для цитирования:** Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом // РМЖ. 2018. № 1 (I). С. 34–40.

## ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease – relationships with metabolic syndrome

A.Yu. Babenko, M.Yu. Laevskaya

National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg

The continuous parallel increase in the number of people suffering from metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease indicates a close pathogenetic relationship of these pathologies. Therefore it is necessary to form approaches to the treatment of the latter, taking into account various components of the metabolic syndrome. The review considers both the pathogenetic relationships of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome as well as current trends in diagnosis and treatment. The summary of information on the leading risk factors for non-alcoholic fatty liver disease clearly demonstrates the key role of various manifestations of the metabolic syndrome in its development. The importance of correction of various manifestations of the metabolic syndrome as the main method of preventing non-alcoholic fatty liver disease is pointed out. Modern diagnostic algorithms using the innovative non-invasive techniques are presented. The possibilities of personalization of treatment approaches are indicated depending on the presence or absence of violations of carbohydrate metabolism and the stage of liver damage. The place of bariatric surgery as a personalized approach to the treatment of patients with morbid forms of obesity is defined. Finally, the prospects for further development of methods for treating non-alcoholic fatty liver disease are discussed.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, fibrosis markers, fibrosis score, glitazones, essential phospholipids.

**For citation:** Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease – relationships with metabolic syndrome // RМJ. 2018. № 1 (I). P. 34–40.

Обзор литературы выполнен частично в рамках гранта РФФИ (соглашение № №17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков»).

Интерес к проблеме метаболического синдрома (МС) не угасает на протяжении многих лет, что связано с его крайне стремительным распространением в мире.

В свою очередь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире, затрагивая около 25% населения, при этом самая высокая распространенность отмечается у населения западных стран [1, 2]. НАЖБП тесно связана с ожирением, сахарным диабетом (СД) типа 2, дислипидемией (ДЛП) и другими метаболическими факто-

рами риска, входящими в МС, и во многих странах рассматривается как печеночный компонент МС. Многочисленные исследования демонстрируют, что увеличение распространенности НАЖБП происходит параллельно с эпидемией ожирения и МС [2–4]. Более того, распространенность НАЖБП увеличивается по мере увеличения числа компонентов МС и тяжести ожирения [5]. В исследовании M.V. Machado et al. [6] гипертриглицеридемия ( $p=0,018$ ) и МС ( $p=0,040$ ) были независимыми факторами, связанными с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

В Российской Федерации, по данным исследований DIREG 1 и DIREG 2, частота выявления НАЖБП в 2007 г. составила 27%, а в 2014 г. — 37,1% (прирост более 10%), в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени (71,6%) [7].

У большинства больных НАЖБП представлена в форме относительно доброкачественного стеатоза или неалкогольной жировой дистрофии печени (НАЖДП), но в ряде случаев может прогрессировать до более агрессивно протекающего НАСГ с исходом в цирроз печени и/или гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Так, при естественном течении НАЖБП через 8–13 лет примерно у 12–40% пациентов с НАЖДП возникает НАСГ, у 15% больных НАСГ развиваются цирроз печени и печеночная недостаточность, а у 7% больных циррозом печени в течение 10 лет — ГЦК [8]. Хотя развитие НАСГ ассоциируется с увеличением печеночной смертности, основной причиной смерти этих больных, как и пациентов с множественными компонентами МС, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Это надо учитывать при планировании профилактических и лечебных мероприятий [9, 10].

## ПАТОГЕНЕЗ

Высокая частота развития НАЖБП при МС обусловлена единым патогенезом, краеугольным камнем которого является инсулинорезистентность (ИР). Как первопричину все же следует обозначить избыточное потребление богатой животными жирами и легкоусваиваемыми углеводами пищи, что ведет к избыточному поступлению свободных жирных кислот (СЖК) из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в кровоток и затем в ткани. Избыточное депонирование триглицеридов (ТГ) в белых адипоцитах приводит к изменению адипоцитокинового баланса и ингибированию антилиполитической активности инсулина и, как следствие, — к избыточному поступлению СЖК в портальную систему и печень. Возникающая вследствие ИР адаптивная гиперинсулинемия индуцирует апрегуляцию транскрипционных факторов, регулирующих в печени липогенез *de novo* и ингибирование  $\beta$ -оксидации жирных кислот (ЖК), усиливая накопление ТГ в печени [11]. В целом увеличенное депонирование ТГ в печени обусловлено как увеличением запаса ЖК и липогенезом *de novo*, так и снижением удаления липидов путем  $\beta$ -окисления ЖК и секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) / ТГ. Между прогрессией ожирения и НАЖБП существует двусторонняя связь — висцеральное ожирение приводит к нарушению баланса адипоцитокинов, а гепатоциты в ответ на избыточное поступление СЖК продуцируют гепатокины, которые также участвуют в патогенезе НАЖБП. В частности, гепатокин фетuin-A значимо усиливает воспаление печеночной ткани и ИР, ингибируя тирозинкиназу рецептора инсулина как в печени, так и в скелетных мышцах [12].

ИР и повышение содержания жира в печени являются главными детерминантами прогрессии НАЖБП в стеатогепатит, фиброз, цирроз и ГЦК благодаря феномену липотоксичности и развитию липоапоптоза гепатоцитов. Избыток ЖК в условиях ИР и измененной активности фосфатидилинозитол-3-киназы является субстратом для гиперпродукции таких липотоксичных метаболитов, как диацилглицерол, ацетил-коэнзим А и керамиды. Провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-6), в избытке продуцируемые гипертрофированными висцеральными адипоцитами, усиливают воспаление и фиброз.

В патогенезе НАЖБП, кроме накопления избыточного количества ТГ в печени, важную роль играет индукция оксидативного стресса. Среди ее причин обсуждается уменьшение продукции оксида азота эндотелием как следствие нарушения чувствительности к инсулину в эндотелиоцитах, что сопровождается дефицитом его антиатерогенных, противовоспалительных и антиапоптотических эффектов [13].

Соответственно, именно эти нарушения являются основными точками приложения патогенетической терапии НАЖБП, а ее конечной целью становится предотвращение воспаления и фиброза в ткани печени.

## ДИАГНОСТИКА

С учетом высочайшей частоты НАЖБП у пациентов с ожирением и МС скрининг НАЖБП в этой группе должен быть обязательным компонентом обследования, а ее выявление и ранняя коррекция имеют важное прогностическое значение. В частности, было показано, что сочетание МС и стеатоза печени является сильным предиктором развития НАСГ и коррелирует с повышенным риском развития фиброза печени [14].

Методы лабораторной и инструментальной диагностики НАЖБП являются ведущими, т. к. заболевание носит малосимптомный характер и возможности клинической диагностики мало перспективны. Кроме того, используемые в диагностике маркеры и шкалы обеспечивают важную прогностическую информацию, позволяя идентифицировать группы с наиболее высоким риском развития фиброза и цирроза. Это позволяет обеспечить дифференцированный подход с более пристальным наблюдением и более интенсивным лечением в группах высокого риска прогрессирования.

«Золотым стандартом» выявления и оценки выраженности НАЖБП является биопсия печени. Только этот метод позволяет отличить НАЖДП от НАСГ и определить степень фиброза печени. На биопсии печени диагноз НАЖДП подтверждается признаками стеатоза, поражающего более 5% гепатоцитов. Признаки специфического лобулярного воспаления и баллонирования гепатоцитов, выявленные на биопсии печени, позволяют идентифицировать НАСГ. Этот метод позволяет оценить выраженность фиброзных изменений с градацией по шкале NAS (NAFLD activity score — шкала оценки активности НАЖБП): 0, 1a, 1b, 1c, 2, 3. Однако биопсия печени является инвазивным методом и связана с существенным риском осложнений (включая болевой синдром и кровотечение) и является довольно дорогостоящей. Кроме того, ее точность не является 100-процентной, т. к. биопсия оценивает только небольшую часть паренхимы печени, что снижает ее диагностическую ценность, с учетом гетерогенности распределения и степени выраженности стеатогепатита/фиброза в печени [14, 15]. Поэтому важными задачами современных исследований являются идентификация неинвазивных методов выявления фиброза печени и его предикция.

На современном этапе НАЖБП может быть диагностирована с помощью таких неинвазивных визуализирующих методов, как ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, эластография («Фиброскан»), компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ), на которых выявляется стеатоз или жировая инфильтрация печени. Метод эластографии достаточно перспективен в оценке риска фиброза и идентификации кандидатов на биопсию печени.

Он имеет наиболее высокую степень точности в прогнозировании прогрессирующего фиброза с 95% чувствительностью и 90% специфичностью [16–18].

Активно ведется разработка лабораторных методов оценки риска развития НАСГ и фиброза у пациентов с НАЖБП. В настоящее время предложен ряд шкал, с высокой степенью точности оценивающих риск этих событий.

Рутинные методы лабораторной диагностики для оценки патологии печени, включающие панель печеночных ферментов и маркеров (билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТ)), альбумин, ферритин, общий анализ крови и протромбиновое время или международное нормализованное отношение (МНО), могут быть использованы, но ценность каждого отдельно взятого теста весьма ограничена. Так, повышение уровня АЛТ и АСТ в 2–5 раз выявляется примерно у 1/3 больных с НАЖБП, и степень его повышения слабо коррелирует с тяжестью болезни. Соответственно, их оценка непригодна для определения прогноза НАЖБП. Более привлекательны комбинированные шкалы, включающие несколько наиболее информативных параметров. Перечень этих шкал включает: шкалу фиброза НАЖБП (NFS), «ФиброТест», APRI (АСТ/тромбоциты  $>1$ ), отношение АСТ/АЛТ  $> 0,9$  (1), Fib-4, шкалы ВААТ, VARD, европейскую шкалу фиброза (ELF), FibroMeter. При сравнении их прогностической ценности между собой с контролем биопсией печени наиболее информативными оказались NFS, Fib-4, FibroMeter. Достоинством NFS является способность прогнозировать не только развитие прогрессирующего фиброза, но и риск смерти.

В соответствии с современными рекомендациями у пациентов, идентифицированных как имеющие высокий риск прогрессирования НАЖБП, мониторинг должен включать повторную биопсию печени после не менее чем 5-летнего наблюдения [20].

## Лечение

На сегодняшний день не существует стандартного метода лечения НАЖБП, основанного на доказательной базе. Поскольку НАЖБП часто сочетается с ожирением, СД, гиперлипидемией, гипертонией, лечение таких пациентов является междисциплинарным мероприятием, направленным на устранение факторов риска развития НАСГ, включая МС [21]. В рекомендациях NICE (Национальный институт здоровья и оказания помощи, Великобритания) отмечено, что факторами риска, которые имеют наибольшее прогнозирующее значение для НАЖБП у взрослых, являются сахарный диабет 2-го типа, уровень ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л и уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП)  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин,  $< 1,3$  ммоль/л у женщин, ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, окружность талии  $\geq 102$  см для мужчин,  $\geq 88$  см для женщин и наличие МС (диагностированного по NCEP критериям). Соответственно, на коррекции данных изменений должно быть акцентировано максимальное внимание [14]. Модификация образа жизни посредством диетотерапии и дозированной физической нагрузки является основой лечения пациентов с НАЖБП [14, 22]. Было показано, что снижение массы тела на 5–10% (не менее) уменьшает стеатоз печени, воспаление и способствует регрессу фиброза [23]. Средиземноморская диета является предпочтительной для пациентов с НАЖБП и другими компонентами МС. Эта диета изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) против других, включая диеты с низким содержанием жиров

и углеводов, и оказалось, что на средиземноморской диете отмечаются более высокие показатели продолжительной потери веса с течением времени, улучшается чувствительность к инсулину, и у 39% отмечается снижение печеночного стеатоза [24]. С учетом негативной роли фруктозы и насыщенных жиров рекомендуется ограничение их потребления у пациентов с НАЖБП. Было показано, что употребление кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы увеличивает липогенез *de novo*, который связан с развитием как МС, так и НАЖБП [25].

Важнейшим компонентом лечения НАЖБП является физическая активность. Энергичная аэробная активность (всего 75 мин в неделю) уменьшает стеатоз печени и улучшает чувствительность к инсулину в мышечной ткани. Предполагается, что аэробные упражнения усиливают окисление и экспорт СЖК из печени, что приводит к снижению ИР, способствует высвобождению противовоспалительных факторов из мышечной ткани [26]. Наибольший успех в снижении веса был продемонстрирован у пациентов, которые сочетали диетические изменения с физическими упражнениями. Исследования показали, что такие пациенты, достигая более 10% общей потери массы тела, имеют самый выраженный регресс НАСГ на биопсии печени через 1 год [27].

### ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА

Если диета и физические упражнения не дают результата, можно рассмотреть вопрос о назначении препаратов для снижения веса. К сожалению, пока качественные РКИ по вес-снижающим препаратам на больших группах пациентов, с адекватным контролем динамики выраженности НАЖБП (биопсия, современные методы визуализации) единичны. Так, одно РКИ представлено по орлистату (ингибитор панкреатической липазы) [28]. Результаты продемонстрировали четкую зависимость действия на течение НАЖБП от потери веса: у пациентов, снизивших вес на 9% и более, отмечалось уменьшение гистологических признаков НАСГ, баллонирования гепатоцитов и воспаления по сравнению с пациентами, не достигшими существенной потери веса, что свидетельствует об отсутствии собственных позитивных эффектов в отношении НАЖБП. В РФ, кроме орлистата, для лечения ожирения зарегистрированы метформин и агонист глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) лираглутид в дозе 3 мг.

### БАРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

При неэффективности всех вмешательств по снижению веса альтернативой в лечении может стать бариатрическая хирургия (резекция желудка с формированием анастомоза по Ру, бандажирование желудка, рукавная гастропластика, желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование). Показано, что бариатрическая хирургия может положительно влиять на течение НАСГ. В ряде исследований продемонстрировано уменьшение выраженности печеночного стеатоза, воспаления и фиброза у пациентов с НАЖБП после бариатрической хирургии [29]. Исследования с биопсией печени продемонстрировали разрешение стеатоза у 75% пациентов с НАЖБП, которые подверглись бариатрической хирургии, у 58% пациентов наблюдалась регрессия фиброза [30]. Хотя сейчас это вмешательство не входит в рекомендации по лечению НАЖБП, безусловно, оно будет полезно с целью снижения веса и коррекции других составляющих МС.

### АНТИОКСИДАНТЫ И ДОБАВКИ

Считается, что эти препараты уменьшают окислительный стресс гепатоцитов у пациентов с активным НАСГ, хотя их механизм действия точно не определен. За исключением витамина Е, по многим из этих соединений нет крупных РКИ с участием пациентов с НАЖБП. Витамин Е является антиоксидантом, который, как полагают, воздействует на различные мишени, включая трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1), PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptors – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), и несколько генов, регулирующих апоптоз [31]. По данным РКИ, у взрослых пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ витамин Е в дозе 800 МЕ/сут в течение 96 нед. продемонстрировал снижение выраженности стеатоза, регрессию баллонной дегенерации гепатоцитов и признаков воспаления по сравнению с группой плацебо [32]. Тем не менее регресса фиброза печени не отмечалось, конечная точка была достигнута в том же исследовании только с помощью присоединения пиоглитазона (47%,  $p=0,001$  против плацебо). Витамин Е в дозе, используемой в этих исследованиях (800 МЕ/сут), оказался безопасным у пациентов с НАСГ без СД 2. Однако его долгосрочная безопасность и эффективность не были полностью установлены при НАСГ, и он не был протестирован у пациентов с СД 2. Он также не изучался у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом. Основные проблемы безопасности долгосрочного введения витамина Е включают повышенный риск развития геморрагического инсульта и рака предстательной железы [33, 34]. Руководства по лечению AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) для пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ включают использование высоких доз витамина Е у пациентов без цирроза, у которых нет СД [15].

Другие антиоксиданты, такие как селен, бетаин, аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин, L-изолейцин и L-валин), используемые в различных добавках, считаются важными в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, однако не доказали способность снижать выраженность НАЖБП/НАСГ в РКИ у людей [35].

С учетом того, что увеличение числа компонентов МС сопровождается увеличением риска развития и прогрессирования НАЖБП, адекватное лечение каждого компонента является важной задачей профилактики и лечения НАЖБП.

Коррекция липидного профиля у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии, т. к. снижает риски, связанные с ССЗ, МС, и ассоциированную с ними смертность. Отличительными чертами ДЛП, связанной с НАЖДП/НАСГ, являются высокий уровень ТГ в плазме, низкая концентрация ХС-ЛПВП и увеличение количества апополипротеина В и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

### ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ ХОЛЕСТЕРИНА

Большинство исследований с препаратами, которые изменяют метаболизм холестерина, такими как статины (ингибиторы HMG-CoA редуктазы) или эзетимиб (ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике), были низкого качества и не проводились специально у пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ [36, 37]. В нескольких небольших краткосрочных неконтролируемых исследованиях сообщалось о снижении активности АЛТ в плазме или об уменьшении стеатоза при визуализации (МРТ), однако единственное контролируемое исследование

по статинам с гистологией печени в качестве первичной конечной точки дало отрицательный результат [38]. Между тем было показано, что статины при использовании у пациентов с ДЛП и НАЖБП уменьшают риски, связанные с ССЗ и МС, вследствие чего их назначение необходимо. AASLD постулировала, что статины можно безопасно вводить пациентам с ДЛП и НАСГ даже при установлении ранее существовавших повышенных уровней АЛТ, АСТ, однако их следует избегать у пациентов с уровнями трансаминаз, превышающими в 3 раза верхний предел нормы [39].

В небольших исследованиях сообщалось, что эзетимиб уменьшает уровень АЛТ, стеатоз, но не фиброз [40–42]. Тем не менее японские рекомендации по лечению НАСГ 2015 г. рекомендуют эзетимиб как потенциальное лечение гиперхолестеринемии при НАЖБП (уровень С) [29].

### ФИБРАТЫ

Еще одна группа гиполипидемических препаратов, влияние которых на НАЖДП/НАСГ оценивалось в РКИ, – фибраты (агонисты PPAR $\alpha$ ). Активация PPAR $\alpha$  снижает уровень ТГ в плазме и увеличивает уровень ХС-ЛПВП через ряд механизмов, которые включают повышенное печеночное бета-окисление, активацию липопротеиновой липазы, модуляцию печеночных липогенных путей и стимуляцию синтеза основных апополипротеинов. Однако несмотря на их многочисленные эффекты в отношении метаболизма липидов, они не улучшают чувствительность к инсулину в жировой ткани, печени или скелетных мышцах [111] и не оказывают влияния на уровень трансаминаз, концентрацию ТГ в печени (по МРТ), гистологию при НАСГ [43, 44]. Фибраты снижают риск сердечно-сосудистых событий при добавлении к статинам у пациентов с СД 2 и МС, имеющих ТГ плазмы > 200 мг/дл и низкий уровень ХС-ЛПВП. Новый и более селективный агонист PPAR $\alpha$  (K-877), который, как представляется, обладает большей активностью, чем фенофибрат, находится в РКИ фазы 2. У 423 пациентов с гипертриглицеридемией он значительно уменьшал уровень ферментов печени при добавлении к статину, но этот многообещающий результат необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях [45].

### ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Некоторые исследования показали, что при потреблении омега-3 ЖК уменьшаются стеатоз печени и гипертриглицеридемия. AASLD не одобряет использование омега-3 ЖК для лечения пациентов только с НАЖБП, однако их использование у пациентов, имеющих сочетание гипертриглицеридемии и НАЖБП, является целесообразным [25].

### БЛОКАТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ (РАС)

В лечении АГ у пациентов с НАЖБП наилучшим образом себя зарекомендовали блокаторы РАС. Есть мнение, что фармакологическое влияние на РАС может оказывать благоприятное воздействие на состояние печени у пациентов с НАЖБП. В небольшом пилотном исследовании введение лозартана (50 мг/сут) в течение 48 нед. у 7 пациентов с НАСГ уменьшало циркулирующие маркеры фиброза печени, уровни TGF- $\beta$  в плазме, а также воспаление и фиброз печени у 4 пациентов [46]. Еще в одном небольшом РКИ было зафиксировано уменьшение уровня АЛТ плазмы и стеатоза через 20 мес. по сравнению с исходным [47]. Однако в самом убедительном исследовании на сегодняшний день у 137 пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ Torres et al.

не наблюдали никакой дополнительной пользы от комбинации росиглитазона и лозартана (50 мг/сут) по сравнению с одним росиглитазоном [48].

#### АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Метформин является сенситайзером инсулина, используемым в качестве терапии первой линии для лечения СД 2. Ранние неконтролируемые исследования метформина у пациентов с НАЖБП/НАСГ показали многообещающие результаты в плане уменьшения выраженности стеатогепатоза, уменьшения гепатомегалии, хотя они были связаны скорее с потерей веса, чем с самим препаратом [49]. Однако отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени [50]. Таким образом, метформин рекомендуется в качестве терапии НАСГ только в случае наличия МС, предиабета или СД 2.

#### ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) (лираглутид, эксенатид, дулаглутид) привлекли к себе внимание как возможная терапевтическая опция для пациентов с НАЖБП и ожирением (МС) и/или СД 2, учитывая их воздействие не только на уровень глюкозы в плазме, но и на вес, АД и липиды. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) – инкретин (интестинальный гормон, регулирующий секрецию инсулина), вырабатываемый L-клетками подвздошной кишки; аГПП-1 не так быстро инактивируются дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) – ферментом, ответственным за деградацию ГПП-1, как сам ГПП-1, что позволяет усилить секрецию инсулина, снизить уровень глюкозы в крови после приема пищи и вызвать потерю веса через множественные механизмы [51]. По данным РКИ 3 фазы, аГПП-1 снижают HbA1c в среднем на 1–1,5%, вес – на 2–5 кг и более; у 50% больных позволяют достигнуть снижения веса более чем на 5%, а также обеспечивают снижение уровня ТГ на 12% и повышение уровня ХС-ЛПВП на 24%. Важным преимуществом является их способность снижать вес за счет уменьшения количества именно висцерального жира [52–55]. В ряде клинических исследований продемонстрировано потенциальное преимущество аГПП-1 у пациентов с диабетом и НАЖБП. Так, в мета-анализе исследований LEAD (Liraglutide Efficacy and Action in Diabetes) наблюдалось значительное снижение уровня АЛТ в плазме и стеатоза печени, оцененного по КТ на дозе лираглутида 1,8 мг, но не на более низких дозах (0,6 мг, 1,2 мг), что коррелировало с величиной потери веса [56]. Напротив, в исследовании Cuthbertson et al. [57] сообщили о значительном (на 42%) снижении содержания ТГ в печени у 25 пациентов с СД 2, получавших либо эксенатид, либо лираглутид в течение 6 мес., что коррелировало с улучшением гликемического контроля, но не с потерей веса. Это позволяет предположить наличие независимых от вес-снижающего эффекта механизмов действия аГПП-1 на НАЖБП. В наиболее крупном на сегодняшний день исследовании LEAN (Liraglutide Efficacy and Action in Non-alcoholic steatohepatitis) продемонстрировано значимое улучшение гистологических признаков в группе из 52 пациентов с НАСГ, доказанной биопсией, получавших в течение 48 нед. лираглутид в дозе 1,8 мг в день. При этом у 39% пациентов, получавших лираглутид, отмечалось разрешение НАЖБП по сравнению с только 9% в группе плацебо [58]. Хотя проявления фиброза не улучшались на лираглутиде,

его прогрессирование отмечалось значительно реже, чем в группе плацебо ( $p=0,04$ ) [59].

Лираглутид в дозе 3 мг пока не оценен в крупных РКИ как препарат для лечения НАЖБП, хотя перспективы его достаточно высоки, учитывая результаты по оценке данного препарата в дозе 1,8 мг.

#### ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 (иДПП-4)

Этот класс препаратов оказывает глюкозоснижающее действие, главным образом путем блокирования фермента ДПП-4, который расщепляет ГПП-1 [60]. Их влияние на НАЖБП/НАСГ в целом мало изучено, РКИ по большинству препаратов не проводились, однако положительные эффекты были отмечены в экспериментальных исследованиях [61]. Снижение уровня АЛТ было отмечено в некоторых исследованиях с ситаглиптином. Терапия вилдаглиптином в течение 6 мес. приводила к умеренному снижению концентрации АЛТ в плазме и уменьшению стеатоза печени (от 7,3 до 5,3%, измеренных с помощью МРТ и спектроскопии, нормальное значение составляет 5,5%) [62]. Дальнейшие исследования необходимы для получения более полной информации о действии данного класса препаратов на НАЖБП.

#### ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНЫХ КОТРАНСПОРТЕРОВ 2 (иНГКТ-2, глифлозины)

Это самая новая по времени регистрации в РФ группа антидиабетических препаратов. Глифлозины ингибируют реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почки, вызывая глюкозурию и, как следствие, снижение уровня глюкозы крови и HbA1c на 0,3–1,0% в зависимости от исходного уровня гликемии [63]. Кроме того, их применение приводит к снижению массы тела из-за потери калорий с мочой в среднем на 2–3 кг за 24 нед. [64, 65]. Что важно, снижение массы тела происходило главным образом за счет уменьшения количества жировой ткани в организме, что было установлено по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на 24-й нед. Более того, по данным МРТ были выявлены достоверное уменьшение висцеральной жировой ткани ( $p=0,0063$ ) и клинически значимое уменьшение окружности талии ( $p=0,0143$ ) [66]. Объединенный анализ данных 12 РКИ показал снижение систолического АД на –4,4 мм рт. ст., а диастолического АД – на –2,1 мм рт. ст. Кроме того, иНГКТ-2 умеренно снижают уровень ТГ, повышают уровень ХС-ЛПВП и уменьшают уровень мочевой кислоты [67, 68]. Завершились исследования, продемонстрировавшие снижение риска сердечно-сосудистых событий и смерти [64, 69, 70], что может представлять интерес, учитывая повышенный сердечно-сосудистый риск пациентов с НАЖБП и МС. Таким образом, способность иНГКТ-2 оказывать позитивное влияние на различные компоненты МС позволяет ожидать улучшения состояния и пациентов с НАЖБП. Лечение канаглифлозином [71] или дапаглифлозином [65] сопровождалось уменьшением уровня АЛТ в плазме, однако исследований, оценивающих их влияние на гистологию печени, пока нет.

#### ТИАЗОЛИНДИОНЫ (ГЛИТАЗОНЫ)

Действие тиазолиндионов (глитазонов) на течение НАЖБП оценено в ряде РКИ, и их позитивный эффект не вызывает сомнений. Они модулируют транскрипционный фактор PPAR- $\gamma$ , увеличивая дифференцировку

и митотическую активность адипоцитов, улучшая адипокиновый баланс, что сопровождается улучшением чувствительности тканей к инсулину. Глитазоны уменьшают концентрацию маркеров кардиоваскулярного риска и воспаления (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, С-реактивного белка, матричной металлопротеиназы) [72, 73]. Они продемонстрировали способность предотвращать трансформацию предиабета в диабет у пациентов высокого риска [74], что может быть связано с их способностью уменьшать стеатоз печени и, соответственно, печеночный глюконеогенез. Действие глитазонов на НАЖБП с биопсийным подтверждением продемонстрировано на разных группах пациентов: больные НАСГ в сочетании с предиабетом или СД 2 и пациенты с НАСГ без диабета [32, 75, 76]. Положительная динамика НАЖБП с тенденцией к снижению фиброза имела у 73% пациентов на пиоглитазоне по сравнению с 24% на плацебо, несмотря на весьма короткий период лечения (6 мес.) [75]. Интересно, что другой препарат этой группы – росиглитазон уменьшал стеатоз, но не некроз гепатоцитов или лобулярное воспаление [77]. Однако, несмотря на существенные позитивные эффекты в отношении НАЖБП, глитазоны крайне мало используются в РФ. Это связано с тем, что они зарегистрированы лишь как препараты для лечения СД 2, а в этой группе их использование резко ограничено побочными эффектами. Побочные эффекты глитазонов связаны с задержкой жидкости и развитием декомпенсации сердечной недостаточности (СН), в связи с чем в российских рекомендациях они обозначены как противопоказанные пациентам с СН [78]. Несмотря на уменьшение ИР, препараты вызывают увеличение веса, а в группах риска остеопороза усиливают потерю костной массы. Обсуждается риск рака мочевого пузыря, хотя недавнее долгосрочное проспективное исследование не подтвердило связи между терапией пиоглитазоном и его развитием [79].

### ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ (ЭФЛ)

ЭФЛ оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, способны восстанавливать целостность клеточных мембран. Эссенциале форте Н применяется в клинической практике в течение ряда лет, демонстрируя эффективность при НАЖБП [80]. Эссенциале форте Н представляет собой препарат, содержащий смесь ЭФЛ, основным компонентом которой является 1,2-дифосфатидилхолин. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие обеспечивается в первую очередь путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного слоя мембран [81]. По некоторым данным, у больных с НАЖБП ЭФЛ уменьшают выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижают уровень сывороточных трансаминаз [82]. Первое в России наблюдательное широкомасштабное многоцентровое исследование по оценке практики назначения препарата Эссенциале форте Н LIDER, выполненное в соответствии с современными международными стандартами, показало высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и хороший профиль безопасности препарата при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по 2 капсулы 3 раза в день) в течение 12 нед. в условиях реальной практики [83].

Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало положительные данные в отношении эффективности применения Эссенциале форте в сочетании с диетой. После 6 мес. терапии ЭФЛ было отмечено улучшение гистологической картины печени на 47% по сравнению с исходными данными. У участников исследования было отмечено уменьшение размеров печени, что, по-видимому, связано с уменьшением содержания в гепатоцитах жировых капель. К тому же было отмечено снижение плазменной концентрации  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, что свидетельствует об эффективности Эссенциале форте в лечении НАЖБП [84].

Для оценки эффективности и безопасности применения Эссенциале форте Н в терапии жировой болезни печени было проведено небольшое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование типа «случай – контроль». По прошествии 12 нед., в течение которых проводилось исследование, наблюдалась тенденция к снижению уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови, у 87% пациентов трансаминазы снизились до нормы. Таким образом, Эссенциале форте Н демонстрировал позитивные результаты в лечении жировой дистрофии печени [85].

В двойном слепом контролируемом исследовании у больных НАЖБП с ожирением или СД, получавших Эссенциале или урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в течение 3 мес., отмечено в 2 раза более значительное улучшение состояния печени по данным УЗИ на фоне Эссенциале по сравнению с УДХК (20% и 10% соответственно). Кроме того, наблюдалось снижение уровня активности ферментов, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы [86].

На основании проведенных исследований следует отметить, что для ЭФЛ в рамках РКИ продемонстрирована способность улучшать состояние печени при НАЖБП по данным УЗИ, КТ, гистологии. Кроме того, убедительно продемонстрировано снижение активности ферментов – маркеров поражения печени в результате терапии НАЖБП эссенциальными фосфолипидами.

### ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

Пентоксифиллин – неселективный ингибитор фосфодиэстеразы, может снижать продукцию воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) при НАСГ и уменьшать синтез активных форм кислорода. В нескольких небольших исследованиях у пациентов с НАСГ было показано снижение уровня аминотрансфераз и печеночного стеатоза при визуализации МРТ [87], а также умеренное улучшение стеатоза, лобулярного воспаления и фиброза по данным биопсии [88]. Однако отсутствие крупных качественных РКИ оставляет сомнения в эффективности данного препарата.

### УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА (УДХК)

УДХК является гидрофильной желчной кислотой, которая обладает противовоспалительными, антиапоптотическими и иммуномодулирующими свойствами. Неконтролируемые клинические исследования показывают, что УДХК оказывает благоприятное воздействие на НАСГ, но эти результаты не были подтверждены в крупных РКИ. Пилотное исследование, проведенное Laurin et al. [89] на пациентах с НАСГ, показало, что лечение УДХК в течение 12 мес. привело к значительному снижению уровня щелочной фосфатазы, АЛТ и улучшению стеатоза печени. Еще одно РКИ, проведенное с целью оценки эффективности и безопасности высоких доз УДХК (28–35 мг/кг/сут)

у 126 пациентов с морфологически доказанным НАСГ и повышенным уровнем АЛТ, показало, что высокие дозы УДХК значительно снижают уровни аминотрансфераз в сыворотке, маркеры фиброза и некоторые метаболические показатели [90]. Между тем в связи с отсутствием РКИ с высоким уровнем доказательности на сегодняшний день практические рекомендации не предлагают использовать УДХК для лечения НАСГ. Дополнительные исследования лечения УДХК с гистологическими конечными точками являются оправданными для разрешения вопроса о ее эффективности [14].

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СТАДИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Ряд фармакологических препаратов в настоящее время находятся в ходе клинических испытаний.

В частности, обетихоловая кислота (ОА) продемонстрировала способность снижать выраженность стеатоза печени и фиброза как на животных моделях, так и в РКИ фазы 2b [91, 92]. ОА является синтетическим агонистом фарнезоида X-рецептора (FXR), важного ядерного рецептора, который регулирует гомеостаз желчных кислот, глюкозы и холестерина. На животных моделях НАЖБП / НАСГ было показано повышение чувствительности к инсулину в печени с подавлением глюконеогенеза и уменьшением выраженности стеатоза печени, воспаления и фиброза [93].

С учетом успеха глитазонов новые сенситаизеры инсулина с двойным агонистическим действием на PPAR $\alpha$  и  $\delta$ , в частности элафибранор (GFT-505), также оцениваются в РКИ. Элафибранор продемонстрировал антифибротическое действие на печень, гиполипидемический эффект, снижал уровень воспалительных маркеров как на моделях животных, так и в РКИ фазы 2b [94].

Таким образом, в настоящее время убедительные доказательства способности улучшать течение и прогноз НАЖБП получены для очень ограниченного числа препаратов: витамин Е для пациентов без СД 2, глитазоны – вне зависимости от наличия СД 2 и совсем недавно – агПП-1 лираглутид [95], а из немедикаментозных мероприятий – бариатрическая хирургия [96].

В итоге в лечении НАЖБП, развивающейся как компонент МС, эффективность продемонстрировали те методы, которые позволяют воздействовать на этиопатогенетические составляющие – висцеральное ожирение (снижение количества висцерального жира в организме), ИР, ДЛП (прежде всего уровень ТГ и ХС-ЛПВП) и АГ (через эффекты на PАС). Наименее решенной проблемой остается профилактика развития и прогрессии фиброза, однако новые подходы, включающие бариатрическую хирургию и ОА, позволяют надеяться на успех. Тем не менее основным путем воздействия для профилактики развития и прогрессии НАЖБП должна оставаться коррекция образа жизни как наиболее физиологичная и безопасная.

### Литература

- Farrell G.C., Wong V.W., Chitturi S. NAFLD in Asia-as common and important as in the West // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10 (5). P. 307–318.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64 (1). P. 73–84.
- Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10 (11). P. 686–690.
- Liu H., Lu H.Y. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (26). P. 8407–8415.

- Caballería L.I., Auladell A.M., Torán P. et al. Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units // *BMC Gastroenterology*. 2007. Vol. 7. P. 41.
- Machado M.V., Coutinho J., Carepa F. et al. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 24 (10). P. 1166–1172.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DI-REG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. № 6. С. 31–44 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovanija DI-REG 2 // *Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2015. № 6. С. 31–44 (in Russian)].
- De Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears // *J Hepatol*. 2008. Vol. 48 (1). P. 104–112.
- Dunn W., Xu R., Winard D.L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver diseases and mortality risk in a population-based cohort study // *Am J Gastroenterol*. 2008. Vol. 103 (9). P. 2263–2271.
- Adams L.A., Harmsen S., St Sauver J.L. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: A community-based cohort study // *Am J Gastroenterol*. 2010. Vol. 105 (7). P. 1567–1573.
- Biddinger S.B., Miyazaki M., Boucher J. et al. Leptin suppresses stearyl-CoA desaturase 1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c // *Diabetes*. 2006. Vol. 55 (7). P. 2032–2041.
- Lee S., Norheim F., Gulseth H.L. et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise // *Physiol Rep*. 2017. Vol. 5. e13183.
- Libby P., Nahrendorf M., Weissleder R. Molecular imaging of atherosclerosis: a progress report // *Tex Heart Inst J*. 2010. Vol. 37 (3). P. 324–327.
- Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatology*. 2012. Vol. 55 (6). P. 2005–2023.
- Bedossa P. Histological assessment of NAFLD // *Dig Dis Sci*. 2016. Vol. 61 (5). P. 1348–1355.
- Piccinino F., Sagnelli E., Pasquale G. et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies // *J Hepatol*. 1986. Vol. 2 (2). P. 165–173.
- Bonekamp S., Tang A., Mashhood A. et al. Spatial distribution of MRI-Determined hepatic proton density fat fraction in adults with nonalcoholic fatty liver disease // *J Magn Reson Imaging*. 2014. Vol. 39 (6). P. 1525–1532.
- Merriman R.B., Ferrell L.D., Patti M.G. et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2006. Vol. 44 (4). P. 874–880.
- Cheah M.C.C., McCullough A.J., Boon-Bee Goh G. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017. Vol. 5. P. 261–271.
- NICE guideline «Non-alcoholic fatty liver disease. National Institute for Health and Care Excellence. 2016. P. 51–65.
- Dietrich P., Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014. Vol. 28 (4). P. 637–653.
- Oh S., Tanaka K., Tsujimoto T. et al. Regular exercise coupled to diet regimen accelerates reduction of hepatic steatosis and associated pathological conditions in nonalcoholic fatty liver disease // *Metab Syndr Relat Disord*. 2014. Vol. 12 (5). P. 290–298.
- Marchesini G., Petta S., Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology, evidence and practice // *Hepatology*. 2016. Vol. 63 (6). P. 2032–2043.
- Papamiltiadous E.S., Roberts S.K., Nicoll A.J. et al. A randomised controlled trial of a Mediterranean dietary intervention for adults with non alcoholic fatty liver disease (MEDINA): study protocol // *BMC Gastroenterol*. 2016. Vol. 2 (16). P. 14.
- Oliveira C.P., de Lima Sanches P., de Abreu-Silva E.O. Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease // *J Diabetes Res*. 2016. doi.org/10.1155/2016/4597246.
- Malhotra N., Beaton M.D. Management of non-alcoholic fatty liver disease in 2015 // *World J Hepatol*. 2015. Vol. 7 (30). P. 2962–2967.
- Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149 (2). P. 367–378.
- Popov V.B., Lim J.K. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the role of medical, surgical, and endoscopic weight loss // *J Clin Transl Hepatol*. 2015. Vol. 3 (3). P. 230–238.
- Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M. et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial // *Hepatology*. 2009. Vol. 49 (1). P. 80–86.
- Aguilar-Olivos N.E., Almeda-Valdes P., Aguilar-Salinas C.A. et al. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // *Metabolism*. 2016. Vol. 65 (8). P. 1196–1207.
- Watanabe S., Hashimoto E., Ikejima K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // *J Gastroenterol*. 2015. Vol. 50 (4). P. 364–377.
- Sanyal A.J., Chalasanani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362 (18). P. 1675–1685.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>