

# Неалкогольная жировая болезнь печени: современные перспективы терапии

Ю. П. Успенский, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени В. А. Вальдмана<sup>1</sup>  
Е. В. Балукова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

## Non-alcoholic fatty liver disease: current therapeutic prospects

Yu. P. Uspensky, E. V. Balukova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov; Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Неалкогольная жировая болезнь (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных заболеваний в гепатологии, что обусловлено высоким риском прогрессирования ее с развитием неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на то что специфическая терапия НАЖБП в настоящее время не разработана, она должна быть комплексной и направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. Основной целью является профилактика прогрессирования болезни: уменьшение выраженности стеатоза, предотвращение прогрессирования заболевания в стеатогепатит, фиброз и цирроз, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, гепатопротекторы.

### Summary

Non-alcoholic fatty disease (NAFLD) is one of the most common diseases in hepatology, which is caused by a high risk of its progression with the development of non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. In spite of the fact that the specific therapy of NAFLD is not currently developed, it should be combined and aimed at correcting all the links involved in the pathological process. The main goal is to prevent the progression of the disease: reducing the severity of steatosis, preventing the progression of the disease in steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis, as well as reduce the risk of cardiovascular complications.

Key words: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty disease, insulin resistance, hepatoprotectors.

В настоящее время одним из наиболее распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В первую очередь это обусловлено высоким риском прогрессирования НАЖБП с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В России по результатам открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования — наблюдения DIREG2 (2014) НАЖБП выявлена у 37,1% человек. Прирост частоты НАЖБП в период с 2007 по 2014 год составил более 10% (в 2007 году — 27%). При этом увеличилась и доля НАСГ в структуре НАЖБП с 17,1% до 24,4% [1]. По результатам исследования также было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НЖБП являются арте-

риальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ. Совершенно очевидно, что НАЖБП является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход в большей степени, чем исход заболеваний печени [2].

Поскольку НАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной и направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. Между тем в настоящее время оптимальная терапия НАЖБП не разработана. Нет ни одного лекарственного препарата, который прошел бы клинические исследования III фазы и был одобрен для лечения НАСГ

регуляторными органами. Применяемые на сегодняшний день препараты в рамках терапии НАЖБП чаще всего назначаются с целью снижения массы тела, редукции инсулинорезистентности (ИР) и уменьшения степени повреждения печени.

Несмотря на отсутствие специфической терапии, которая могла быть рекомендована по прямому назначению лечения НАСГ, Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), а также Российским обществом по изучению заболеваний печени (РОПИП) и Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) выделены основные направления терапии жирового гепатоза, которые будут рассмотрены ниже.

Согласно данным рекомендациям фармакотерапия должна назначаться только пациентам с НАСГ и тяжелым фиброзом (> F2), а также на ранней

стадии НАСГ в случае повышенного риска прогрессирования фиброза (возраст более 50 лет, наличие сахарного диабета и метаболического синдрома, устойчивое увеличение АЛТ) или при наличии активного НАСГ с высокой некротическо-воспалительной реакцией. Пациентам без НАСГ и фиброза печени фармакотерапия не требуется, им должны быть даны рекомендации по здоровому образу жизни (снижение массы тела и повышение физической нагрузки) [3].

Основной целью терапии является профилактика прогрессирования болезни: уменьшение выраженности стеатоза, предотвращение прогрессирования заболевания в стеатогепатит, фиброз и цирроз, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений

### Препараты, направленные на коррекцию инсулинорезистентности

*Метформин не оказывает существенного влияния на гистологическую картину печени; прием метформина не рекомендован в качестве специфического средства для лечения заболеваний этого органа у взрослых пациентов с НАСГ (сила — 1, уровень — А).*

*Пиоглитазон можно использовать для лечения гистологически подтвержденного НАСГ. Однако следует учитывать, что большинство пациентов с этой патологией, участвовавших в клинических испытаниях пиоглитазона, не страдали СД, а безопасность и эффективность длительной терапии пиоглитазоном у пациентов с НАСГ не доказаны (сила — 1, уровень — В).*

На сегодняшний день окончательная точка в противостоянии этих двух классов препаратов, влияющих на ИР и имеющих потенциальные точки приложения при НАЖБП, не поставлена во многом в связи с недостатком правильно спланированных рандомизированных исследований достаточного объема и длительности с адекватно выбранными конечными точками (прежде всего гистологическими) [4].

Отдельные, как правило, немногочисленные клинические исследования демонстрируют положительные эффекты метформина в группах

пациентов с НАЖБП. Вместе с тем, по данным мета-анализа М. О. Rakoski et al. (2010), метформин не показал достоверного гистологического и биохимического успеха в группе пациентов с НАСГ при СД второго типа и без СД второго типа в отличие от глитазонов [5]. В то же время остается спорным вопрос о безопасности длительного применения тиазолидиндионов с точки зрения возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, застойной сердечной недостаточности, рака мочевого пузыря и уменьшения плотности костной ткани [6].

Пациентам с НАЖБП для лечения сопутствующего нарушения толерантности к углеводам и профилактики развития СД второго типа рекомендован прием метформина в дозе 20 мг/кг в сутки (дозу наращивать постепенно, начиная с 500–850 мг в сутки) курсами не менее года. Однако при признаках активности заболевания печени любой этиологии (АЛТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза, более 7 баллов по шкале Чайлда-Пью) метформин применяться не должен [7].

### Препараты с антиоксидантной активностью

*Витамин Е (α-токоферол) вточной дозе 800 МЕ улучшает гистологическую картину печени у взрослых пациентов с НАСГ, не страдающих СД. Таким образом, его можно отнести к средствам терапии первой линии для таких больных (сила — 1, уровень — В).*

*До получения убедительных данных об эффективности витамина Е его не следует назначать пациентам с НАСГ, страдающим СД, пациентам с НАЖБП, не подтвержденной гистологическим исследованием, а также при развитии цирроза печени в исходе НАСГ и криптогенном циррозе печени (сила — 1, уровень — С).*

Одна из проблем, связанная с применением витамина Е, заключается в отсутствии единого мнения относительно повышения уровня общей смертности на фоне такой терапии. В ряде мета-анализов показано увеличение общей смертности при использовании высоких доз витамина Е, однако другие авторы подобной

связи не наблюдали [8, 9, 10, 11]. Результаты РКИ продемонстрировали, что ежедневный прием витамина Е в дозе 400 МЕ ассоциирован с повышением риска возникновения рака предстательной железы у относительно здоровых мужчин (1,6 случая на 1 тысячу человек, принимающих витамин Е, в год) [12].

## Гиполипидемическая терапия

### 1. Статины

*При отсутствии данных о повышенном риске серьезного поражения печени под воздействием статинов у пациентов с НАЖБП и НАСГ эти препараты можно использовать для лечения дислипидемии, ассоциирующейся с этими состояниями (сила — 1, уровень — В).*

*До морфологического подтверждения эффективности статинов в РКИ не рекомендуется использовать эти средства для специфического лечения пациентов с НАСГ (сила — 1, уровень — В).*

Главный аргумент в пользу приема статинов — повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП, в связи с чем назначение статинов является оправданным [13]. Существует несколько точек приложения для статинов при НАЖБП и НАСГ, как, например, их взаимодействие с основными факторами, включенными в липидный метаболизм, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR), адипонектином, провоспалительными агентами — туморнекротизирующим фактором-альфа, интерлейкином-6 и др. [14]

Несмотря на то что заболевания печени стоят в перечне противопоказаний к применению статинов, до сих пор не описаны случаи ухудшения течения этих заболеваний на фоне их назначения. В исследовании GREACE с включением 880 больных НАЖБП показано, что в подгруппе пациентов с исходно повышенной концентрацией АлАТ, АсАТ, ГГТП, которые принимали статины, на фоне начатой терапии отмечено улучшение функциональных печеночных проб. В течение трех лет показатели функции печени нормализовались у 89% больных, а риск развития

сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема статинов снизился на 68% [15].

Между тем абсолютными противопоказаниями к назначению статинов на сегодняшний день являются активные патологические процессы в печени и исходно повышенный уровень АСТ или АЛТ, трехкратно превышающий верхнюю границу нормы (ВГН). Общепринятой практикой является уменьшение дозы препарата при увеличении уровня печеночных ферментов более чем в три раза ВГН. Если в исходном анализе крови отмечается такое увеличение, следует начинать с меньших доз и более часто контролировать уровень ферментов [16]. Иногда к нормализации уровня печеночных ферментов приводит смена препарата. Для обеспечения безопасности лечения необходимо исследовать уровень печеночных трансаминаз до назначения статинов и проводить ежемесячный биохимический контроль в период подбора дозы (первые 2–3 месяца). Во время поддерживающей терапии биохимические анализы необходимо проводить один раз в 3–6 месяцев. Если АСТ или АЛТ увеличиваются не более чем в 1,5 раза выше ВГН и не сопровождаются появлением клинических симптомов, отмены статинов не требуется. Более тщательный контроль функционального состояния печени необходим у больных, употребляющих значительное количество алкоголя. Также нужно помнить, что у пациентов с заболеваниями печени к терапии статинами нельзя добавлять фибраты [17].

В ряде исследований показано, что прием статинов в комбинации с препаратами УДХК в дозе 10–15 мг/кг в сутки предупреждает развитие цитолиза, способствует снижению исходно повышенных трансаминаз и сопровождается более выраженным снижением уровня ХС ЛПНП [18, 19, 20].

При этом, если у пациента уровень трансаминаз более чем в три раза превышает ВГН, то рекомендуется начинать лечение с назначения УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в течение трех месяцев, а после снижения уровня трансаминаз при-

соединить к терапии статины. Доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Если же уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с НАЖБП и высоким уровнем общего ХС и ХС ЛПНП можно сразу назначить комбинированную терапию: статин + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 месяцев или до нормализации уровня трансаминаз.

Также в ряде работ представлены данные о потенцировании гиполипидемического эффекта статинов и нивелировании их нежелательных эффектов при параллельном приеме с препаратами ЭФЛ, ремаксомом [21, 22, 23].

## 2. *Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)*

*В настоящее время преждевременно рекомендовать омега-3 жирные кислоты для терапии НАЖБП или НАСГ, однако их можно рассматривать как средства терапии первой линии для пациентов с гипертриглицеридемией при НАЖБП (сила — 1, уровень — В).*

Предварительные клинические исследования продемонстрировали уменьшение стеатоза печени и повышение чувствительности к инсулину, а также улучшение функциональных печеночных тестов на фоне терапии ПНЖК [24]. Однако большинство этих исследований имели малые размеры выборки, что препятствует правильной интерпретации полученных данных. В то же время в 12-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании, целью которого была оценка эффективности и безопасности эйкозапентаеновой кислоты у лиц с подтвержденным биопсией НАСГ, препарат не продемонстрировал существенного влияния на стеатоз, воспаление, баллонную дистрофию или фиброз печени, а также существенных эффектов в отношении биохимических показателей печени, резистентности к инсулину [25]. В настоящее время использование ПНЖК рекомендовано пациентам с НАСГ с гипертриглицеридемией [26, 27]. В дальнейшем необходимо проведение РКИ с целью оценки эффективности других омега-3 ЖК (например, докозагексаеновой кислоты) у пациентов с НАЖБП.

## 3. *Фибраты*

С целью коррекции повышенного уровня триглицеридов (ТГ) крови используются фибраты, единственным безопасным представителем которых в настоящий момент является фенофибрат. Его действие основано на активации PPAR $\alpha$ -рецепторов пролифератором пероксисом, в результате чего запускается каскад реакций: активация липопротеинлипазы (липолиз) и увеличение синтеза аполипопротеинов AI и AII, что влечет за собой выраженное снижение уровня ТГ и повышение уровня ЛПВП. Фенофибрат может быть использован в виде монотерапии и как дополнение к статинам. Эффективность фенофибрата при лечении пациентов с НАЖБП показана в нескольких клинических исследованиях, однако без изучения его влияния на гистологические параметры [28].

## Гепатопротекторы

Следует отметить, что в настоящее время не существует убедительной доказательной базы по использованию гепатопротекторов в отношении лечения жирового гепатоза. Большинство гепатопротекторов обладают множественными эффектами, что дает возможность их назначения при сочетании клинико-морфологических синдромов поражения печени, а также в рамках адьювантной терапии ассоциированных клинических состояний — эндотелиальной дисфункции (ЭД) и дислипидемии [29].

Наиболее часто гепатопротекторы разделяют в зависимости от происхождения, состава и механизма действия (таблица 1) [30, 31].

**1. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)** — одна из наиболее часто назначаемых групп гепатопротекторов, обладающих преимущественно антицитолитическим действием.

При НАЖБП прием ЭФЛ стабилизирует мембраны, способствует снижению цитолиза, выраженности стеатоза и фиброза, улучшает антитоксическую функцию печени. Кроме этого, снижается внутривеночный синтез холестерина, и усиливается его элиминация, снижается уровень ТГ и ЛПНП в сыворотке крови, активируется синтез белка.



Таблица 1  
Классификация гепатопротекторов (С. В. Оковитый, 2010)

Группы гепатопротекторов	Подгруппы гепатопротекторов	Представители	
Препараты растительного происхождения	Препараты, содержащие извлечения из расторопши	Легалон, Силимар, Карсил, Гепабене	
	Препараты, содержащие извлечения из солодки	Глицирризиновая кислота (фосфоглив)	
	Препараты, содержащие извлечения из других растений	Экстракт листьев артишока, Лив.52 и др.	
Препараты животного происхождения	Гепатосан, Прогепар		
Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды	Эссенциальные фосфолипиды	Эссенциале Н, Резалют Про, Эссливер, Эслидин	
Препараты с преимущественным детоксицирующим действием	Препараты с прямым детоксицирующим действием	Орнитин-аспартат, Глутамин-аргинин	
		Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсинов	Лактулоза, лактитол
	Препараты с непрямым детоксицирующим действием	Препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов	Адеметионин, Ремаксол
		Препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов	Метадоксин, Фенобарбитал
Препараты желчных кислот	УДХК, обетихолевая кислота		
Препараты разных групп	Тиоктовая (альфа-липовая) кислота, Тиотриазолин		

Важно подчеркнуть, что обязательным условием эффективности ЭФЛ является применение высоких доз (1,8 г в сутки перорально или 1,0 г в сутки внутривенно) при длительном курсе лечения (от трех месяцев и более). Внутривенная форма ЭФЛ содержит дезоксихолевую кислоту как солюбилизатор (115 мг на 5 мл), поэтому парентеральное применение препарата нежелательно больше 2–4 недель [32, 33]. При НАЖБП рекомендован прием препарата ЭФЛ в дозе 1,8 г в сутки 24 недели, затем 900 мг в течение 48 недель [34].

К недостаткам данной группы препаратов следует отнести возможность индуцировать холестаза, невысокую биодоступность при приеме внутрь, противопоказание при непереносимости арахиса, сои (возможность перекрестной аллергии).

В рандомизированном клиническом исследовании ОЛИМП были показаны умеренный гипоchoлестеринемический и гипотриглицеридемический эффекты ЭФЛ, влияние на снижение уровня глюкозы в крови, антиоксидантное, противовоспалительное и эндотелий-протективное влияние на фоне заметной протекторной функции клеток печени и улучшения качества жизни пациентов

с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД второго типа, страдающих гиперлипидемией [21].

В пилотном исследовании «Результат» (О. М. Драпкина, 2015) показано положительное влияние на эндотелий сосудов — ускорение кровотока, снижение степени агрегации эритроцитов в артериолах, капиллярах и венах, что можно объяснить увеличением эластичности сосудистой стенки, оцененной при биомикроскопии сосудов конъюнктивы глазного яблока [35].

**2. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)** — гепатопротектор, минимизирующий токсичность желчных кислот и обладающий антиоксидантными, мембраностабилизирующими, иммуномодулирующими свойствами.

В нескольких исследованиях изучали действие УДХК в стандартных и высоких дозах на уровень аминотрансфераз и стеатоз печени у пациентов с НАЖБП, а также на гистологическую картину печени у больных с НАСГ [36]. Практически все эти исследования проводились для подтверждения концепции клинической эффективности УДХК и включали небольшое число участников и (или) суррогатные критерии эффективно-

сти, что не позволяет однозначно рекомендовать препарат при данной патологии [37]. При этом большинство специалистов рассматривают УДХК как наиболее эффективный гепатопротектор с гиполипидемическими свойствами, что делает его препаратом выбора при лечении пациентов с НАЖБП, в том числе и в комбинации со статинами [38].

Применение УДХК при НАЖБП с повышенным уровнем трансаминаз в дозе 10–15 мг/кг в сутки длительностью шесть месяцев и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности трансаминаз, ЩФ, ГГТП и уменьшению выраженности стеатоза [39, 40].

Важно отметить позитивное влияние препаратов УДХК на эндотелиальную дисфункцию. В исследовании С. Н. Мехтиева при оценке полугодовой терапии группы НАСГ препаратом УДХК в дозе 17 мг/кг три раза в день в течение шести месяцев было выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии ( $p < 0,005$ ), что является проявлением вазодилатирующего действия препаратов, а также улучшение дилатирующей функции сосудов за счет показателей эндотелийзависимой вазодилатации [41].

**3. Адеметионин (SAM)** обладает детоксицирующим, антихолестатическим, умеренным холеретическим и антидепрессивным эффектами. Преимущественное влияние SAM оказывает на проявления токсемии и в гораздо меньшей степени влияет на показатели цитолиза и холестаза, уступая УДХК. При НАЖБП эффективность препарата оказалась не так высока, как ожидалось [42, 43]. При острых и хронических гепатитах, циррозе печени рекомендован пероральный прием SAM в дозе 800–1600 мг в сутки от 2–4 недель до трех и более месяцев. При необходимости интенсивной терапии возможно использование ступенчатой схемы: в первые 2–3 недели лечения 400–800 мг в сутки внутривенно капельно или внутримышечно, затем поддерживающая терапия — 800–1600 мг внутрь между приемами пищи от 2–4 недель до трех и более месяцев.

**4. Ремаксол** — инфузионный гепатотропный препарат, сочетающий свойства сукцинатсодержащего корректора митохондриальной дисфункции и сбалансированного полиионного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, инозин и никотинамид). Благодаря этой комбинации в организме происходит синтез эндогенного аденозилметионина, который участвует в трех типах биохимических реакций:

1. реакции трансметилирования (важный этап синтеза фосфолипидов — фосфатидилхолина, обеспечивающего текучесть мембран и их поляризацию, которая играет заметную роль в синтезе желчи);
2. реакции транссульфурирования (синтез глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта);
3. синтезе полиаминов (предшественников других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А).

Известно, что в условиях гипоксии увеличивается интенсивность окислительных процессов в цикле Кребса, возрастает внутриклеточный фонд макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфата), обеспечи-

вается переход глюкозы в гликоген, стабилизируется липидный обмен, повышается активность ферментов первой линии свободнорадикальной защиты (супероксиддисмутаза [СОД] и каталаза [КАТ]), стабилизируется уровень восстановленной части тиолдисульфидной антиоксидантной системы. Янтарная кислота, являющаяся активным веществом препарата, обладает прямым модифицирующим воздействием на клеточный метаболизм, активирует аэробный гликолиз. Потенцирующие эффекты других биологически активных компонентов способствуют восстановлению дыхательной цепи митохондрий (никотинамид), усилению синтеза макроэргических молекул (инозин).

Наиболее заметное действие Ремаксол оказывает на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза, что позволяет его использовать в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах [44, 45].

Получены данные об эффективности препарата при НАЖБП, в качестве средства инициальной терапии благодаря выраженному антигипоксическому, непрямому антиоксидантному и репаративному действиям. В ряде работ показаны положительные эффекты Ремаксолола при внутривенном капельном введении по 400 мл один раз в сутки в течение 11 дней, направленные на редукцию основных клинических синдромов НАСГ (болевого абдоминального, диспепсического, астеновегетативного синдрома), улучшение функционального состояния печени (снижение выраженности синдрома цитолиза, холестаза), уменьшение выраженности гепатомегалии, снижение степени стеатоза печени. Существенно важным явился факт влияния Ремаксолола на показатели липидного обмена. Отмечалось снижение уровня общего холестерина, триглицеридемии, уменьшение коэффициента атерогенности. Кроме того, наблюдалось уменьшение выраженности процессов ПОЛ мононуклеаров периферической крови [46, 47]. Следует отметить, что по-

добно экзогенно вводимому адеметионину, Ремаксол обладает мягким антидепрессивным эффектом.

Положительное влияние на атерогенную дислипидемию, в том числе на гипертриглицеридемию, является важным дополнительным фармакологическим свойством сукцинатсодержащих препаратов в условиях полиорганного поражения при НАСГ на фоне МС и наличия повышенного риска кардиоваскулярных осложнений.

*В связи с тем, что в лечении НЖБП одним из перспективных направлений является коррекция митохондриальной дисфункции и восстановление утраченной при гипоксии и оксидативном стрессе энергосинтезирующей функции клеток, включая клетки системы мононуклеарных фагоцитов, метаболический корректор Ремаксол, обладающий антиоксидантным, антигипоксантным и цитопротекторным действиями, ряд авторов рассматривают как перспективный гепатопротектор у пациентов с НАСГ [46, 47, 48].*

Согласно инструкции по медицинскому применению препарат вводится внутривенно капельно со скоростью 40–60 капель (2–3 мл) в минуту вточной дозе от 400 до 800 мл в течение 3–12 дней в зависимости от тяжести заболевания.

**5. Обетихоловая кислота** — селективный агонист фарнезоидных (FXR) рецепторов с антихолестатическими и гепатопротективными свойствами — показала хорошие результаты в лечении больных с НАЖБП и СД второго типа. Во второй фазе клинического исследования с использованием 25 и 50 мг обетихоловой кислоты в течение шести недель была показана ее эффективность в отношении повышения чувствительности периферических тканей к инсулину и снижения воспаления и фиброза печени у данной категории пациентов [49, 50].

**6. Глицирризиновая кислота** продемонстрировала в различных исследованиях антифибротическую, противовоспалительную и антистеатозную активность. При НАЖБП 12-недельное последовательное при-

Лабораторные показатели	Уровень в крови	Клиническая интерпретация
Билирубин общий и конъюгированный	↑	Некрозы гепатоцитов (на фоне повышения АСТ, АЛТ — высокая активность Холестаза (повышение ЩФ, ГТП))
Билирубин общий и неконъюгированный	↑	Гемолиз эритроцитов (ретикулоцитоз, АДГ) Синдром Жильбера Печеночно-клеточная дисфункция (конкурентная неконъюгированная гипербилирубинемия)
АлАТ, АсАТ	↑	Некрозы гепатоцитов (отражает степень активности процесса: низкая — до 2 норм, умеренная — от 2 до 5 норм, высокая — свыше 5 норм)
АлАТ, АсАТ	N	Отсутствие некрозов или низкая активность процесса
ЩФ, ГТП	↑	Внутридольковый холестаз (ГТП повышена, ЩФ повышена менее 2 норм) Экстрадольбулярный холестаз (ГТП повышена, ЩФ повышена более 2 норм)
ГТП	↑	Гепатоцеллюлярный холестаз. Токсические поражения печени
Альбумины, протромбиновый индекс	↓	Гепатоцеллюлярная недостаточность
γ-глобулины	↑	Иммунные (аутоиммунные) нарушения
Железо в сыворотке крови, ферритин	↑	Некрозы гепатоцитов (гемохроматоз, вторичное накопление железа в печени)

менение комбинации ЭФЛ и глицирризиновой кислоты (Фосфоглив) внутривенно, затем перорально позволило достичь антицитолитического эффекта и снижения индекса NAFLD fibrosis score [51].

**7. Альфа-липовая кислота (α-ЛК)** воздействует на ключевой механизм развития НАЖБП — оксидативный стресс. Антиоксидантное действие α-ЛК состоит в инактивации свободных радикалов и восстановлении эндогенных систем защиты. α-ЛК участвует в процессах окисления жирных кислот в митохондриях, что, помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов и тем самым предупреждает развитие жировой дистрофии печени. В исследовании K. G. Park и соавт. было обнаружено, что α-ЛК уменьшает стеатоз печени и экспрессию регуляторно связывающего стерол протеина-1с [52].

Выбор гепатопротектора, как правило, осуществляется эмпирически либо с учетом синдромального подхода. В табл. 2 приведена клиническая интерпретация основных лабораторных показателей [53].

В табл. 3 представлена эффективность некоторых гепатопротекторов в зависимости от основных клинико-морфологических синдромов поражения печени.

Общая цель при лечении НАЖБП, как и других заболеваний

**Таблица 3**  
Эффективность гепатопротекторов в зависимости от основных клинико-морфологических синдромов поражения печени

Клинико-морфологические синдромы поражения печени	Гепатопротекторы
Цитолиз	ЭФЛ Фосфоглив Ремаксол Силибинин УДХК Адеметионин Метадоксил
Холестаз	УДХК Ремаксол Адеметионин Гепабене Хофитол Фенобарбитал
Синтетическая недостаточность	Ремаксол Силибинин Прогепар Адеметионин Фосфоглив
Печеночно-клеточная недостаточность	Орнитин-аспартат Лактулоза Адеметионин Ремаксол Метадоксил УДХК Фосфоглив Гепатосан
Мезенхимальное воспаление	Фосфоглив УДХК Силибинин ЭФЛ
Фиброз	УДХК Фосфоглив Силибинин (в/в)
Стеатоз	ЭФЛ Ремаксол
Патологическая регенерация	Силибинин Фосфоглив

печени, — предотвратить развитие и прогрессирование фиброгенеза. Соответствующими точками приложения гепатопротекторов при этом являются как отдельные синдромы поражения органа в виде жирового гепатоза, воспаления (стеатогепатита), нарушения оттока желчи (холестаза), так и базисные процессы в виде торможения прогрессирования фиброза и цирроза печени с последующим снижением риска формирования ГЦК.

#### **Выбирая гепатопротектор, необходимо учесть ряд факторов.**

1. *Наличие или отсутствие холестаза.* Наиболее эффективны в патогенетическом лечении холестаза препараты УДХК, Ремаксол и Адеметионин. При наличии внутриклеточного холестаза, проявляющегося повышением только уровня ГТП, могут быть рекомендованы все три препарата, в случае дуктулярного холестаза (повышения уровня ГТП и ЩФ) наиболее предпочтительно применение УДХК [29, 54, 55].

2. *Наличие активности воспалительного процесса в печени (синдром цитолиза — повышение уровней АлАТ, АсАТ).* При сочетании с холестазом рекомендовано назначение Ремаксола, адеметионина внутривенно в течение 10–15 дней в сочетании с УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки с последующим приемом УДХК до разрешения цитолиза и холестаза.



При отсутствии холестаза на фоне умеренной активности процесса (повышение уровней АлАТ, АсАТ до пяти раз по сравнению с нормой) для курсового лечения парентерально применяют Ремаксол, адеметионин, ЭФЛ или препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты до нормализации показателей ферментов. Окончание курса гепатопротекторной терапии рекомендуется через один месяц после нормализации показателей цитолитического синдрома.

**3. Установление этиологического фактора.** Если установлен диагноз НАСГ у пациентов с метаболическим синдромом, целесообразно назначение терапии препаратами ЭФЛ, Ремаксолом,  $\alpha$ -липоевой кислоты с последующим переходом на препараты УДХК или силимарина курсом не менее трех месяцев.

**4. Достижение антифибротического эффекта.** ФП является эквивалентом, отражающим выраженность ЭД и самым значимым прогностическим фактором течения НАЖБП, поскольку приводит не только к развитию криптогенного ЦП, но и к повышению рисков сердечно-сосудистых катастроф в три раза и более [56, 57, 58]. Для этой цели применяют препараты с антифибротическим действием: УДХК 10 мг/кг в сутки; силимарин: ЭФЛ и препараты, содержащие глицирризиновую кислоту, курсом не менее шести месяцев.

За пациентом с НАЖБП показано динамическое наблюдение, которое осуществляется врачом-терапевтом совместно с кардиологом и эндокринологом [59]. *Каждые шесть месяцев рекомендуется:*

1. определение антропометрических данных (масса тела, индекс массы тела, окружность талии);
2. определение сывороточных печеночных тестов (трансаминазы, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза);
3. определение показателей углеводного и липидного обменов (глюкоза, триглицериды, общий холестерин, ХЛПНП, ХЛВП, инсулин);
4. определение степени фиброза печени с помощью неинвазивных методов диагностики (фиброэластометрия, сывороточные тесты);

5. ЭКГ, мониторинг АД (в группах высокого риска ССЗ);

Каждые 12 месяцев рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и Эхо-КГ (в группах высокого риска ССЗ).

Таким образом, комплекс терапевтических мероприятий при НАЖБП не только позволяет улучшить состояние гепатоцитов, но и может положительно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее несмотря на то что в последние годы представлен и апробирован широкий спектр средств для воздействия на различные факторы патогенеза НАЖБП и НАСГ, единый подход к назначению различных медикаментозных препаратов отсутствует. Все это определяет необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности уже известных и поиска новых лекарственных препаратов, а также оптимизации схем терапии. Кроме того, требуют решения вопросы разработки критериев эффективности проводимой терапии НАЖБП.

#### Список литературы

1. 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 DIREG 2 // РЖГГК. — 2015. — № 6. — С. 31–41
2. Dunn W., Xu R., Wingard D. L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 2263–71
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* — 2016. — Vol 64 (6). — P. 1388–1402.
4. Друк И. В. Метформин в терапии сахарного диабета второго типа: бестселлер, не прочитанный до конца / *Лечащий врач.* — 2011. — № 5. — С. 79–84
5. Rakoski M. O., Singal A. G., Rogers M. A., et al. Metaanalysis: insulin sensitizers for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2010. — 32 (10). — P. 1211–21.
6. Lincoff A., Wolski K., Nicholls S., Nissen S. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes

*mellitus. A meta-analysis of randomized trials // JAMA.* — 2007. — Vol 298. — P. 1180–1188

7. Mazze R. S., Strock E., Simonson G. D., Bergenstal R. M. Профилактика, диагностика и лечение сахарного диабета у взрослых. 4-е изд., пересмотр. Park Nicollet. 2007.
8. Miller E. R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersmara, Appel L. J., Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality // *Ann Intern Med.* — 2005. — Vol 142. — P. 37–46.
9. Berry D., Wathen J. K., Newell M. Bayesian model averaging in meta-analysis: vitamin E supplementation and mortality // *Clin Trials.* — 2009. — № 6. — P. 28–41.
10. Gerss J., Kopcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality — inconsistent results of different meta-analytic approaches // *Cell Mol Biol.* — 2009. — Vol. 55 (Suppl.). — P. 1111–1120.
11. Dietrich M., Jacques P. F., Pencina M. J., Lanier K., Keyes M. J., Kaur G., Wolf P. A., D'Agostino R. B., Vasan R. S. Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: Does the underlying health status play a role? // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol 205. — P. 549–553
12. Klein E. A., Thompson I. M., Tangen C. M., Crowley J. J., Lucia M. S., Goodman P. J. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) // *JAMA.* — 2011. — № 306. — P. 1549–1556.
13. Alina Dima, Marinescu A. G., Dima A. C. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and the Statins Treatment // *Rom. J. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 50, № 1. — P. 19–25.
14. Argo C. K., Loria P., Caldwell S. H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // *Hepatology.* — 2008. — Vol 48 (2). — P. 662–9.
15. Athyros V. G., Tziomalos K., Gossios T. D. et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376. — P. 1916–1922.
16. Аронов Д. М. Лечение и практика атеросклероза. — Москва: Триада-Х, 2000. — 411 с.
17. Драпкина О. М., Клименков А. В., Ивашкин В. Т. Можно ли назначать статины пациентам с патологией печени? // *ПМЖ.* — 2007. — № 2. — С. 24
18. Звенигородская Л. А., Мельникова Н. В., Черкашова Е. А., Самсонова Н. Г. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов. Методические рекомендации ДЗ г. Москвы. Москва, 2011. С. 20.
19. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Мельникова Н. В., Егорова Е. Г., Хомерики С. Г. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2009. — № 3. — С. 69–77.

20. Бойцов С. А., Чучалин А. Г., ред. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: методические рекомендации. М.: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний; 2014.
21. Бубнова М. Г. Гиполипидемическая и гепатопротекторная эффективность фиксированной комбинации эссенциальных фосфолипидов с метионином на фоне терапии аторвастатином у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2, страдающих гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть I) // CardioСоматика.— 2012.— № 3, том 3.— С. 82–93.
22. Стельмах В., Радченко В. Г., Козлов В. К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах // Терапевтический архив.— 2011.— № 2.— С. 67–71.
23. Успенский Ю. П., Баукова Е. В. От новых технологий препаратов эссенциальных фосфолипидов к новым фармакотерапевтическим возможностям (статья) // Consilium Medicum.— 2010.— № 2.— С. 48–53.
24. Masterton G. S., Plevris J. N., Hayes P. C. Review article: omega-3 fatty acids—a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease // Aliment Pharmacol Ther.— 2010.— Vol. 31 (7).— P. 679–692.
25. Masterton G. S., Plevris J. N., Hayes P. C. Review article: omega-3 fatty acids—a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease // Aliment Pharmacol Ther.— 2010.— Vol. 31 (7).— P. 679–692.
26. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol.— 2016.— Vol. 64 (6).— P. 1388–1402.
27. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2016.— № 26 (2).— С. 24–42.
28. Kostapanos MS, Kei A, Eliasaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease // World J Hepatol.— 2013.— Vol. 5, № 9.— P. 470–78.
29. Мехтиев С. Н., Оковитый С. В., Мехтиева О. А. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта / Лечащий врач.— 2016.— № 8.— С. 44–53.
30. Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с.
31. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы // Терапевтический архив.— 2012.— Т. 84, № 2.— С. 62–68.
32. Gundermann K. J., Kuenker A., Kuntz E., Drozdzik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // Pharmacol Rep.— 2011.— Vol. 63, № 3.— P. 643–659.
33. Gundermann K. J., Gundermann S., Drozdzik M., Mohan Prasad V. G. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update // Clin Exp Gastroenterol.— 2016.— Vol. 63, № 9.— P. 105–117.
34. Dajani A. I., Abu Hammour A. M. A., Zakaria M. A. et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD // Arab J Gastroenterol.— 2015.— Vol. 16, № 3–4.— P. 99–104.
35. Драпкина О. М., Зятенкова Е. В. Будни клинициста. Калейдоскоп клинических наблюдений. // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.— 2015.— № 1 (2).— С. 11–13.
36. Dufour J. F. et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // Clin Gastroenterol Hepatol.— 2006.— Vol. 4.— P. 1537–1543.
37. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol.— 2016.— Vol. 64, № 6.— P. 1388–1402.
38. Григорьева И. Н., Поздняков Ю. М. Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.— 2009.— Т. 5, № 6.— С. 51–54.
39. Буеверов А. О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium Medicum.— 2005.— Т. 7, № 6.— С. 18–22.
40. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буеверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.— 2005.— № 4.— С. 24–27.
41. Мехтиев С. Н., Зиновьева Е. Н., Соколовский С. В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы // Эффективная фармакотерапия.— 2011.— № 2.— С. 36–44.
42. Martínez-Uña M., Varela-Rey M., Mestre D. et al. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol.— 2015.— Vol. 62, № 3.— P. 673–681.
43. Virukalpattigopalratnam M. P., Singh T., Ravishankar A. C. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India // J Indian Med Assoc.— 2013.— Vol. 111, № 12.— P. 856–859.
44. Ильченко А. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизм действия и применение в клинической практике. Часть 1. // Архив внутренней медицины.— 2016.— Т. 6, № 2.— С. 16–21.
45. Ильченко А. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизм действия и применение в клинической практике. Часть 2. // Архив внутренней медицины.— 2016.— Т. 6, № 3.— С. 8–18.
46. Стельмах В. В. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах // Терапевтический архив.— 2011.— № 2.— С. 67–71.
47. Семисерин В. А., Каракозов А. Г., Малькута М. А., Золотарева Л. А., Левченко О. Б., Калягин И. Е., Еремин М. Н. Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии НАЖБП в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина // Терапевтический архив.— 2016.— № 2.— С. 58–63.
48. Оковитый С. В., Радько С. В. Митохондриальная С. В. дисфункция в патогенез различных поражений печени // Гастроэнтерология.— 2015.— № 12 (113).— С. 30–33.
49. Muddaliar S., Henry R. R., Sanyal A. J. et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology.— 2013.— Vol. 145, № 3.— P. 574–582.
50. Saul J. Karpen. Do Therapeutic Bile Acids Hit the Sweet Spot of Glucose Metabolism in NAFLD? Gastroenterology.— 2013.— Vol. 145 (3).— P. 508–10.
51. Недогада С. В., Чумачек Е. В., Санина М. С., Почепцов Д. А. Препараты «Фосфоглив» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «ГЕПАРД» (PHG-M2/P02-12) // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.— 2015.— № 5.— С. 16–22.
52. Park K. G., Min A. K., Koh E. H. et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways // Hepatology.— 2008.— 48 (5).— P. 1477–86.
53. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // РМЖ.— 2003.— № 5.— С. 291
54. Минушкин О. П. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологии / О. П. Минушкин // Эффективная фармакотерапия.— 2008.— № 2.— С. 18–23.
55. Гепатопротективная активность Ремаксолола при хронических диффузных поражениях печени / Т. В. Антонова [и др.]. // Материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования.— СПб., 2008.— 46 с.
56. Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Смирнова М. Н. Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.— 2015.— № 1.— С. 22–34.
57. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола // Фарматека.— 2010.— № 15.— С. 1–5.
58. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // World J. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 13 (10).— P. 1579–1584.
59. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение: (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В. и др // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология.— 2017.— № 2 (138).— С. 22–37.

