



# Жировая инфильтрация печени

Т.Е. Полунина

Адрес для переписки: Татьяна Евгеньевна Полунина, tpolunina@emcmos.ru

*В статье представлены эпидемиология, патофизиология, этиология, клинические признаки, дифференциальная диагностика и терапия жировой инфильтрации печени. Особое внимание уделено потенциальным патофизиологическим механизмам развития жировой инфильтрации печени. Проанализированы перспективные направления терапии неалкогольного стеатогепатита, описаны механизмы действия лекарственных препаратов, их влияние на биохимические и гистологические показатели.*

**Ключевые слова:** жировая инфильтрация печени, адипокины, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, фосфолипиды

**Ж**ировая инфильтрация печени (стеатоз печени, жировой гепатоз) – это накопление триглицеридов и других жиров в клетках печени – гепатоцитах. Содержание в гепатоцитах жирных кислот зависит от баланса между их поступлением и выведением. В ряде случаев жировая инфильтрация вызывает гибель гепатоцитов и прогрессирует в воспаление печени (стеатогепатит) с фиброзом, переходящим в цирроз (рис. 1). В Европе распространенность стеатоза составляет 20–30% среди населения в целом и 3–10% среди детей. Распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) достигает 5% [1]. В США стеатоз наблюдается примерно у 25–35% населения.

Стеатогепатит может быть связан с алкоголь-индуцированным или неалкогольным повреждением печени. Жировая инфильтрация печени развивается у 46–94% людей, злоупотребляющих алкоголем. При обычной биопсии печени неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) выявляется у 1,2–9% пациентов. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) развивается более чем у 80–94% больных, страдающих ожирением. Свыше 50% пациентов, перенесших бариатрические операции, страдают НАЖБП [2]. Как показали результаты исследований, проведенного в Северной Италии, распространенность стеатоза составляет 46,4% у злоупотребляющих алкоголем (> 60 г в день) и 94,5% у страда-

ющих ожирением и злоупотребляющих алкоголем [3]. Согласно данным исследований, проведенных в странах Азии, НАСГ и НАЖБП также могут развиваться у людей с низким индексом массы тела (ИМТ) [4].

По данным эпидемиологического исследования DIREG\_L\_01903, включавшего свыше 30 тыс. пациентов поликлиник, в России НАЖБП зарегистрирована у 27% пациентов. Неалкогольный стеатоз, стеатогепатит и цирроз выявлены в 80,3, 16,8 и 2,9% случаев соответственно [5, 6].

## Патофизиология

К числу потенциальных патофизиологических механизмов жировой инфильтрации печени относятся [7]:

- ✓ снижение активности митохондриального бета-окисления жирных кислот;
- ✓ повышение синтеза эндогенных жирных кислот или увеличение доставки жирных кислот в печень;
- ✓ недостаточная инкорпорация или экспорт триглицеридов в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП).

Патологические изменения у пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) можно разделить на три группы:

- 1) алкогольная жировая инфильтрация печени (первичный стеатоз);



- 2) алкогольный гепатит;
- 3) цирроз, обусловленный приемом алкоголя.

Алкогольная жировая инфильтрация печени – раннее и обратимое следствие чрезмерного употребления алкоголя. Она может развиваться у каждого человека, употребляющего более 60 г этанола в день.

В настоящее время исследователи рассматривают несколько механизмов развития алкогольной инфильтрированной жировой инфильтрации печени. Повышение уровней печеночного глицерин-3-фосфата (glycerol-3-phosphate – 3-GP) после приема этанола связано с увеличением отношения NADH/NAD<sup>+</sup> (восстановленной/окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида, nicotinamide adenine dinucleotide) или с увеличением содержания NADH в клетках печени. Более высокая концентрация 3-GP – это результат улучшенной этерификации жирных кислот. Увеличение поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень также играет важную роль в развитии жировой инфильтрации. Большое количество алкоголя повышает липолиз за счет прямой стимуляции гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников.

Кроме того, регулярный прием алкоголя подавляет процесс окисления жирных кислот в печени, что приводит к повышенному поступлению в кровь ЛПОНП. Все эти механизмы способствуют развитию стеатоза печени. Локализация стеатоза в центрилобулярной зоне – это результат снижения энергетического запаса в гепатоцитах вследствие относительной гипоксии и изменений в метаболизме липидов, а также изменений окислительно-восстановительной реакции, вызванной предпочтительным окислением алкоголя в центральной зоне.

Прогресс в изучении патогенеза алкогольного стеатоза наметился после того, как стала понятна роль рецепторов, активируемых пероксисомными пролифератора-

ми-альфа (peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR-альфа), участвующими в регуляции печеночного метаболизма жирных кислот. Блокада PPAR-альфа, изученная на моделях животных, а также употребление этанола способствуют развитию алкогольной жировой инфильтрации печени.

Сывороточный лептин – пептидный гормон цитокинового ряда, производимый адипоцитами, – занимает особое место в развитии стеатоза. Стеатоз печени развивается при снижении действия лептина из-за его недостатка или потери устойчивости. У пациентов с алкогольным заболеванием печени уровень сывороточного лептина коррелирует с выраженностью стеатоза.

Данные клинических исследований подтверждают провоспалительную роль фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) на ранней стадии развития стеатоза, а также при прогрессировании стеатоза в стеатогепатит.

Висцеральная жировая ткань выделяет ряд белков – адипокинов, способных влиять на функцию печени. СЖК играют важную роль в развитии первичного стеатоза. Под влиянием адипокинов (ФНО-альфа) первичный гепатоз может прогрессировать в НАСГ с индукцией апоптоза и воспаления. Помимо адипонектина, способного предотвра-

щать развитие НАСГ, цирроза печени и даже гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), большинство адипокинов негативно влияют на течение заболеваний печени. Повышение ИМТ может увеличивать риск многих раковых заболеваний, в том числе ГЦК (рис. 2) [8].

### Этиология

Основными факторами риска развития жировой инфильтрации печени являются [1]:

- ✓ метаболический синдром (сахарный диабет (СД) 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе, ожирение, дислипидемия, высокое артериальное давление);
- ✓ синдром поликистозных яичников;
- ✓ чрезмерный прием алкоголя;
- ✓ голодание или быстрая потеря веса, включая последствия желудочного шунтирования (предположительно из-за быстрого высвобождения большого количества СЖК в кровь);
- ✓ парентеральное питание;
- ✓ вирусные гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека;
- ✓ прием лекарств (амиодарон, тамоксифен, глюкокортикостероиды, тетрациклин, эстрогены, метотрексат, галлия хлорид и др.);
- ✓ метаболические заболевания (болезнь Вильсона – Коновалова, гликогенозы; на-

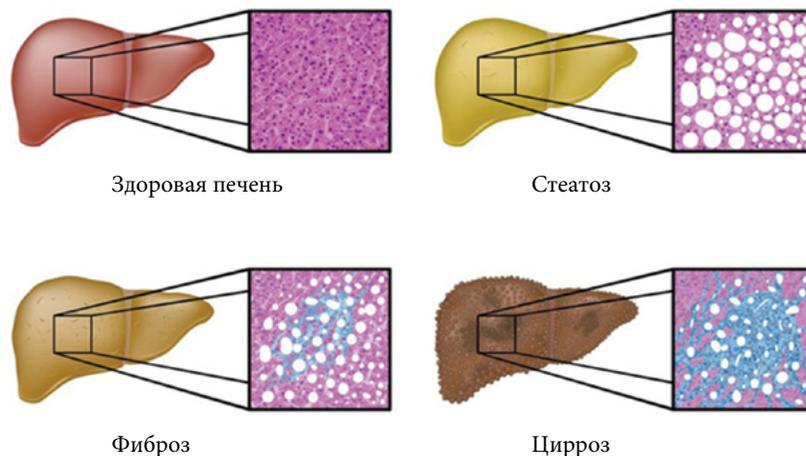
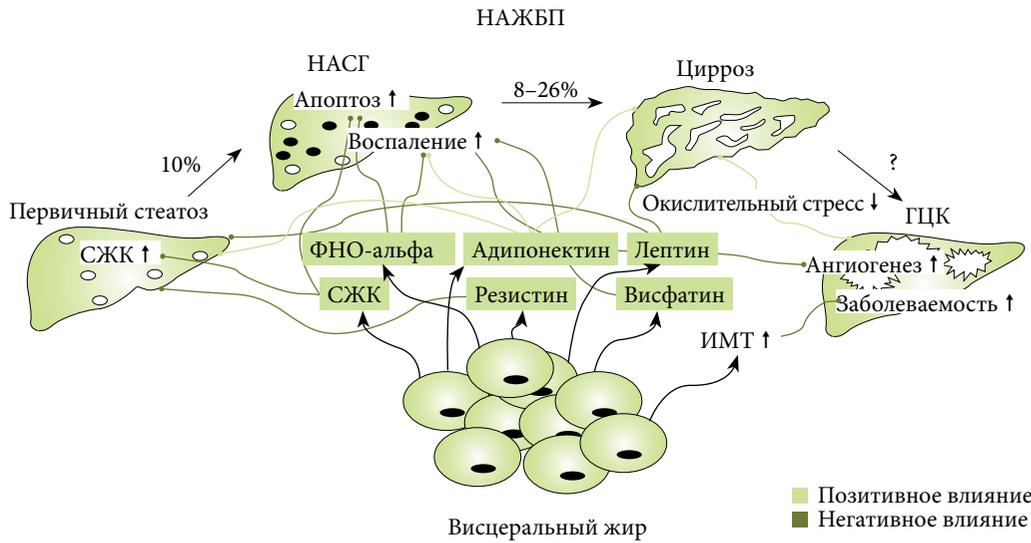


Рис. 1. Прогрессирование стеатоза в цирроз – изменения гистологической картины ткани печени

гастроэнтерология



НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени. НАСГ – неалкогольный стеатогепатит. СЖК – свободные жирные кислоты. ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома.

Рис. 2. Влияние адипокинов на развитие НАЖБП (адаптировано из [8])

следственный гемохроматоз, абетапопротеинемия и гипобетапопротеинемия; галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы; гомоцистинурия, болезнь Рефсума, дефицит системного карнитина, тирозинемия, панникулит).

Перечислим основные факторы риска, влияющие на развитие АБП.

Минимальные объемы употребления алкоголя, связанные с повышенным риском АБП, колеблются от 40 до 80 г/день в течение 10–12 лет. Важную роль в развитии алкоголизма играют генетические факторы. Различия в наследственной предрасположенности к развитию АБП в основном связаны со структурными различиями в главных печеночных ферментах, участвующих в метаболизме алкоголя, таких как алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа и цитохром СYP4502E1 системы Р-450.

Результаты ряда исследований демонстрируют высокую распространенность антител к вирусу гепатита С у пациентов с АБП, а также у больных с синдромом перегрузки железом.

Ожирение и привычка к обильному питанию также влияют на ин-

дивидуальную восприимчивость к АБП.

Жировая инфильтрация печени может формироваться у пациентов всех возрастных групп. Что касается алкогольного стеатоза, в зависимости от возраста человека печень справляется с алкоголем по-разному. Так, с возрастом токсичность алкоголя возрастает из-за увеличения восприимчивости организма. Полагают, что этот феномен связан с возрастным дефектом митохондриального транспорта, а также со снижением функции гладкого эндоплазматического ретикулума и СYP2E1-зависимого микросомального окисления этанола.

НАЖБП – наиболее распространенное заболевание печени у подростков в США. У пациентов старшего возраста чаще развиваются более тяжелые формы поражения печени. НАСГ – третье по распространенности (после гепатита С и алкоголя) хроническое заболевание печени у взрослого населения США. Вероятно, в настоящее время НАСГ является ведущей причиной незначительных подъемов уровней трансаминаз. Установлено, что НАСГ возникает и через шесть месяцев после пересадки печени у детей и взрослых [7].

В отличие от мужчин, у женщин развиваются более тяжелые формы АБП при употреблении более низких доз алкоголя. Повышенная восприимчивость женщин к алкоголю может быть связана с различиями в метаболизме алкоголя в печени, производстве цитокинов и метаболизме алкоголя в желудочно-кишечном тракте. В первоначальных исследованиях с участием женщин, страдавших алкоголизмом, процент пациенток с НАЖБП превышал 75%, в последующих снижался до 50%.

### Клинические признаки

Прием умеренного или большого количества алкоголя в течение короткого периода времени способен спровоцировать возникновение жировой инфильтрации печени. Индуцированный алкоголем стеатоз обычно протекает бессимптомно. Иногда тяжелые формы жировой инфильтрации печени вызывают общее недомогание, слабость, анорексию, тошноту и дискомфорт в абдоминальной области. Желтуха присутствует у 15% госпитализированных пациентов с признаками жировой инфильтрации печени.

Тщательный сбор анамнеза, особенно в отношении объема употребляемого алкоголя, очень важен для определения его роли в этиологии аномальных результатов печеночных проб. Информация, полученная от членов семьи, позволяет обозначить круг «алкогольных» проблем. Необходимо исключить токсические поражения печени, связанные с приемом лекарств, особенно отпускаемых без рецепта, а также альтернативные методы лечения.

Симптомы заболевания печени, например асцит, отеки и желтухи, могут появляться у пациентов с циррозом печени, развившимся в результате прогрессирования НАСГ.

### Осложнения жировой инфильтрации печени

В ряде случаев продолжительное употребление алкоголя приводит к алкогольному гепатиту или циррозу печени. Отмечается рост



смертности и риска развития рака печени среди пациентов с диагнозом алкогольной жировой инфильтрации печени.

У больных с неалкогольной жировой инфильтрацией печени стеатогепатит может прогрессировать в цирроз с осложнениями (висцеральное кровотечение, асцит, энцефалопатия и печеночная недостаточность). Скорость прогрессирования возрастает при наличии более чем одного заболевания печени (например, АБП или хронический вирусный гепатит). СД и гипертриглицеридемия иногда приводят к развитию фиброза печени [7].

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика жировой инфильтрации печени проводится со следующими заболеваниями:

- ✓ алкогольный гепатит;
  - ✓ алкоголизм;
  - ✓ дефицит альфа-1-антитрипсина;
  - ✓ аутоиммунный гепатит;
  - ✓ целиакия;
  - ✓ цирроз;
  - ✓ индуцированная лекарственными препаратами гепатотоксичность;
  - ✓ гемохроматоз;
  - ✓ гепатиты А, В, С, D, E;
  - ✓ гипер- и гипотиреоз;
  - ✓ мальабсорбция;
  - ✓ первичный билиарный цирроз;
  - ✓ первичный склерозирующий холангит;
  - ✓ энтеропатия с большой потерей белка;
  - ✓ токсичность витамина А;
  - ✓ болезнь Вильсона – Коновалова.
- Окончательный диагноз можно поставить лишь после проведения биопсии печени и гистопатологических анализов [8]. Предпринимаются попытки найти неинвазивные маркеры заболевания, которые позволили бы выделить стадии фиброза печени, дифференцировать фиброз от НАСГ и НАСГ от простого стеатоза [9, 10].

### Лабораторно-инструментальная диагностика

Для жировой инфильтрации характерны следующие изменения лабораторных показателей:

- повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) не более чем в 4–5 раз, индекс АСТ/АЛТ – не более 1, чаще отмечается повышение активности АЛТ;
- увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), обычно не более чем в два раза по сравнению с нормой;
- гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия;
- гипергликемия (нарушенная толерантность к глюкозе или СД 2-го типа);
- гипоальбуминемия, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени у пациентов с далеко зашедшими стадиями НАЖБП.

Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь при циррозе печени, однако гипоальбуминемия при НАСГ встречается у больных с диабетической нефропатией. У 10–25% пациентов выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела. Необходимо отметить, что у больных НАЖБП с гистологически верифицированной жировой дистрофией без воспаления и повреждения гепатоцитов практически отсутствуют какие-либо клинические и лабораторные признаки заболевания печени. Основным дифференциальным отличием жировой дистрофии от НАСГ, доступным в клинической практике, может быть выраженность биохимического синдрома цитолиза. При анализе лабораторных данных, полученных в специализированных клиниках, цитолиз описывается у 50–90% больных НАСГ. Чаще активность АЛТ выше таковой АСТ, но иногда, особенно у больных с трансформацией в цирроз печени, активность АСТ выше. В отличие от пораженного печени иной природы, цитолиз при НАСГ постоянный, хотя не исключены колебания уровня АЛТ.

Степень гипертрансаминаземии не коррелирует с выраженнос-

У больных НАЖБП с гистологически верифицированной жировой дистрофией без воспаления и повреждения гепатоцитов практически отсутствуют какие-либо клинические и лабораторные признаки заболевания печени

тью стеатоза и фиброза печени. Уровень АСТ наряду с другими метаболическими факторами является показателем инсулинорезистентности. Эти изменения предполагают возможность использования данного показателя в качестве дополнительного маркера у пациентов с инсулинорезистентностью. В то же время пониженный уровень АЛТ в сыворотке крови в сочетании с высоким ИМТ может свидетельствовать о наличии тяжелого фиброза при НАСГ. Отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза печени.

НАСГ характеризуется апоптозом гепатоцитов. На поздних стадиях заболевания активированные каспазы (в частности, каспаза-3 и каспаза-7) расщепляют печеночный белок-филамент цитокератин-18 (ЦК-18). Измерение количества фрагментов ЦК-18 иммунохемилюминесцентным методом в крови позволяет дифференцировать НАСГ от стеатоза и отсутствия изменений печеночной ткани. Концентрация фрагментов ЦК-18 > 395 Ед/л может свидетельствовать о наличии НАСГ. Специфичность и чувствительность метода составляют 99,9 и 85,7% соответственно. Повышение активности каспаз в крови является информативным предиктором НАСГ. Более того, степень апоптоза коррелирует с тяжестью стеатогепатита и стадией фиброза. Образование антител к каспазообразованным осколкам ЦК-18 служит показа-



телем раннего апоптоза клеток [11]. Данный неинвазивный метод диагностики может помочь практикующим врачам в отборе пациентов для проведения биопсии печени, определении тяжести гистологических изменений у больных с НАЖБП и оценке прогрессирования заболевания и ответа на лечение.

В последнее время с развитием лабораторных методов исследования появился комплекс расчетных тестов для определения степени гистологической активности при наиболее распространенных формах заболеваний печени. К числу таких тестов относится ФиброМакс (FibroMax). Он представлен пятью расчетными алгоритмами:

- 1) ФиброТест (FibroTest), включающий АктиТест (ActiTest): диагностируется фиброз печени с отображением стадии фиброза (F0–4) и степени некровоспалительного процесса (A0–3) по международной системе METAVIR;
- 2) СтеатоТест (SteatoTest): диагностируется жировая дистрофия

печени (стеатоз печени) преимущественно вследствие нарушения содержания АЛТ и ГГТП;

- 3) АшТест (AshTest): диагностируется АСГ у лиц, злоупотребляющих алкоголем;
- 4) НешТест (NashTest): диагностируется НАСГ у пациентов с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, сахарным диабетом или гиперлипидемией.

При проведении тестов используются математические формулы, с помощью которых проверяют каждый параметр. Каждый параметр в отдельности служит индикатором состояния печени. При расчетах также учитываются возраст, вес, рост и пол пациента.

Диагностические тесты позволяют получить точную количественную и качественную оценку фиброза, стеатоза и некровоспалительных изменений в печени на всех стадиях независимо от локализации.

ФиброТест, СтеатоТест и НешТест применяются для неинвазивной диагностики НАЖБП.

При отсутствии у пациента клинической симптоматики, выявлении отклонений функциональных печеночных тестов и при невозможности проведения гистологического исследования ткани печени ультразвуковое исследование (УЗИ) может стать недорогим и надежным методом диагностики стеатоза печени, особенно при наличии одного или более факторов риска развития НАСГ. Кроме того, УЗИ позволяет следить за динамикой заболевания.

Выделяют четыре основных ультразвуковых признака стеатоза печени:

- 1) дистальное затухание эхосигнала;
- 2) диффузная гиперэхогенность паренхимы печени («яркая печень»);
- 3) увеличение эхогенности печени по сравнению с почками;
- 4) нечеткость сосудистого рисунка.

Золотым стандартом диагностики и определения стадии развития НАЖБП остается пункционная биопсия печени, поскольку основные печеночные тесты, используемые в клинической практике, неспецифичны и не всегда коррелируют с гистологическими изменениями (повреждение, воспаление, фиброз).

Обязательные показания для биопсии:

- ✓ возраст старше 45 лет и цитоллиз неустановленной этиологии;
- ✓ сочетание цитоллиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями метаболического синдрома независимо от возраста.

Биопсия печени не показана в случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме. Морфологическое исследование позволяет определить степень активности НАСГ и стадию фиброза печени. С помощью классификации E. Brunt [12] можно верифицировать НАЖБП более точно и провести дифференциальный диагноз НАСГ с другими диффузными поражениями печени, в том числе с тяжелым АСГ (рис. 3).



Рис. 3. Морфологические критерии НАЖБП



Классификация E. Brunt позволяет оценить степень стеатоза, активность воспаления и стадию фиброза печени на основании выраженности морфологических признаков, что очень важно для постановки диагноза практикующим врачом (рис. 4).

### Терапия НАЖБП

У большинства пациентов НАЖБП характеризуется длительным, стабильным, бессимптомным течением. Исходя из современных представлений, специальная фармакотерапия показана только больным с прогрессирующим течением заболевания или высоким риском его развития. Ожирение, СД 2-го типа, гиперлипидемия – основные состояния, ассоциируемые с развитием НАЖБП. Следовательно, лечение и/или профилактика таких состояний должны быть направлены [13]:

- ✓ на предотвращение прогрессирования болезни до стадии цирроза печени и печеночно-клеточной недостаточности;
- ✓ уменьшение выраженности инсулинорезистентности;
- ✓ снижение активности сывороточных трансаминаз;
- ✓ уменьшение выраженности стеатоза печени;
- ✓ повышение качества жизни.

Для успешного лечения НАЖБП чрезвычайно важна модификация образа жизни пациента, прежде всего снижение массы тела при ожирении. Пациент должен быть предупрежден о нежелательности полного голодания, а также наложения илеоюнонального анастомоза. Дело в том, что быстрое снижение массы тела (500–1000 г в неделю) усугубляет проявления НАСГ. Целесообразно сочетать сбалансированную диетотерапию с ограничением жиров и углеводов и адекватными физическими нагрузками. Необходимо также полностью отказаться от приема алкоголя.

Медикаментозная терапия показана при наличии у пациента гистологически подтвержденного НАСГ. В американском руководстве по лечению НАЖБП

предлагается использовать витамин E, поскольку имеются доказательства, что он может улучшать гистологическую картину печени. Рассматривается возможность лечения проглати-

зоном больных, у которых НАСГ подтвержден биопсией. Однако следует отметить, что у большинства пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, связанных с лечением НАСГ



ПМЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты.

\* Может не быть ассоциировано с баллонной дистрофией гепатоцитов и/или перичеллюлярным фиброзом.

\*\* Максимально выражено в 3-й зоне ацинуса наряду с баллонной дистрофией и перисинусоидальным фиброзом.

Рис. 4. Характеристики НАСГ в зависимости от активности

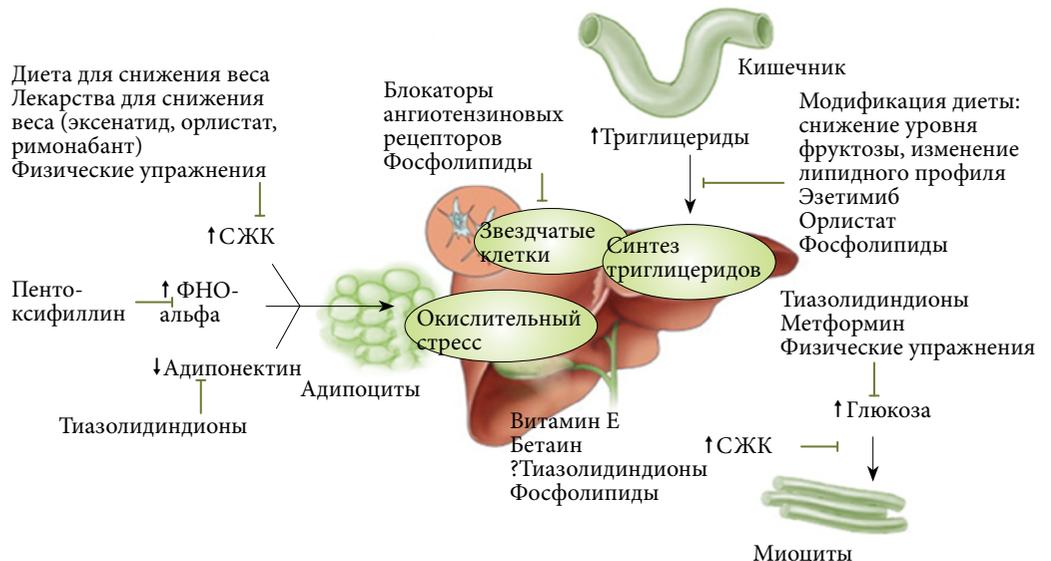


Рис. 5. Потенциальные патофизиологические направления терапии НАСГ (адаптировано с изменениями из [15])



Таблица. Медикаментозная терапия НАСГ (адаптировано из [15] с дополнением)

Международное непатентованное название лекарственного препарата	Механизм действия	Влияние на биохимические показатели	Влияние на гистологические показатели	Комментарии
Орлистат	Снижение веса	↓ Функциональные пробы печени и инсулинорезистентность	↓ Стеатоз, воспаление, степень морфологической активности НАС	Улучшение воспаления и степени активности НАС заметно при снижении веса ≥ 9%
Римонабант	Снижение веса, возможны периферические эффекты	↓ Инсулинорезистентность, уровень триглицеридов и ↑ функциональные пробы печени Уровень ЛПВП и адипонектина	↓ Стеатоз	Данные по животным, психиатрический побочный эффект
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (Эксенатид)	Снижение веса	↓ Функциональные пробы печени, инсулинорезистентность и уровень гемоглобина A <sub>1C</sub>	↓ Стеатоз	Данные по животным и пилотные исследования на людях с НАСГ
Тиазолидинионы (ТЗД)	Агонисты PPAR-гамма	↓ Функциональные пробы печени, инсулинорезистентность и ФНО-альфа ↑ Уровень адипонектина	↓ Стеатоз, воспаление и фиброз	Побочные эффекты: увеличение веса, периферические отеки, сердечно-сосудистые нарушения, повышение риска переломов, потребность в поддерживающей терапии
Метформин	↑ Адеминозин 5'-монофосфат-киназа	↓ Функциональные пробы печени и инсулинорезистентность На адипонектин не влияет	+/- улучшение стеатоза, воспаления и фиброза	Данные противоречивые; нерандомизированные исследования
Витамин E	↓ Окислительный стресс	↓ Функциональные пробы печени	Недостаточно данных	Крупные исследования с гистологической оценкой
Бетаин	↓ Окислительный стресс	↓ Функциональные пробы печени	↓ Стеатоз, воспаление и фиброз	
УДХК	Гепатопротективное действие	Не изменяет	Не изменяет	Неэффективна в терапии НАСГ, определено в больших рандомизированных контролируемых исследованиях
Пентоксифиллин	Гепатопротективное действие	↓ Функциональные пробы печени и ФНО-альфа	↓ Стеатоз и воспаление	Только пилотные исследования
Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины)	Улучшают липидный профиль	? Функциональные пробы печени	Недостаточно данных	Противоречивые данные в исследованиях
Эзетимиб	Блокирует абсорбцию холестерина в кишечнике	? Функциональные пробы печени	↓ Стеатоз и фиброз	Данные по животным
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	? Ингибируют звездчатые клетки	↓ Функциональные пробы печени	↓ Фиброз	Данные по животным и пилотные исследования на людях с НАСГ
Фосфолипиды	Гепатопротективное действие	↓ Функциональные пробы печени Оказывают антиоксидантное действие Стабилизируют физико-химические свойства желчи	↓ Стеатоз	Данные клинических исследований

Примечание. ↓ – снижение, ↑ – повышение, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НАС – неалкогольный стеатоз, PPAR-гамма-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом-гамма, УДХК – урсодезоксихолевая кислота, ФНО-альфа – фактор некроза опухоли, ? – под вопросом.

пиоглитазоном, не оценивали долгосрочную эффективность и профиль безопасности терапии [14].

На рис. 5 представлены потенциальные патофизиологические эффекты от терапии НАЖБП, изучаемые в настоящее время. Развитие стеатоза печени и стеатогепатита – процесс мультимодальный, поэтому исследуются несколько способов лечения – терапия тиазолидиндионами, диета, физические упражнения, применение римонабанта, способного оказывать плейотропные эффекты при лечении НАЖБП.

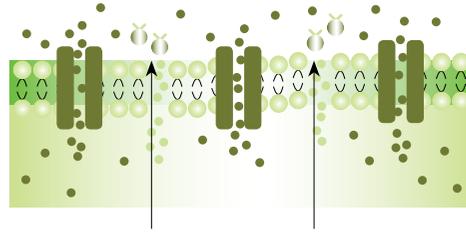
В таблице [15] представлены лекарственные препараты, которые в настоящее время могут применяться при терапии НАСГ. Надо отметить, что методы медикаментозного лечения НАСГ продолжают совершенствоваться.

Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП терапию подбирают с учетом воздействия факторов риска на заболевание. Для медикаментозной терапии НАЖБП предлагается использовать:

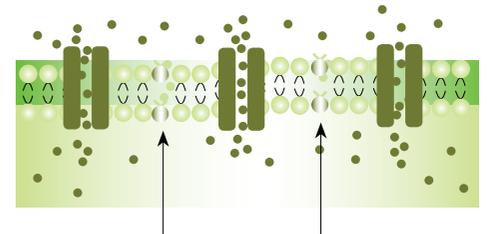
- ✓ препараты для снижения массы тела (орлистат);
- ✓ препараты, повышающие чувствительность к инсулину (метформин);
- ✓ эссенциальные фосфолипиды;
- ✓ урсодезоксихолевую кислоту;
- ✓ адеметионин;
- ✓ витамин E.

Для лечения состояний, сопутствующих НАЖБП, целесообразно применять гиполипидемические (статины) и гипотензивные (гидрофильные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) препараты.

В последние годы особое значение придается использованию у больных НАЖБП препаратов, сочетающих гепатопротективный и гиполипидемический эффекты. Таким препаратом является Резалют® Про. Механизм его гепатопротективного действия, предположительно, обеспечивается встраиванием полиненасыщенных фосфолипидов (ФЛ) в дефекты мембраны гепатоцитов, что способствует восстановлению



Прямое встраивание фосфолипидов препарата Резалют® Про в поврежденные участки мембраны и заполнение дефектов



Восстановленная мембрана гепатоцита после приема препарата Резалют® Про

Рис. 6. Механизм гепатопротекторного действия препарата Резалют® Про

структуры клеток печени (рис. 6). Таким образом нормализуется транспорт веществ через мембрану клетки и восстанавливается функция гепатоцитов.

Помимо гепатопротективного эффекта, свойственного всем лекарственным средствам на основе ФЛ, препарат Резалют® Про характеризуется гиполипидемическим эффектом. Его достижение стало возможно благодаря оптимизации состава препарата. В состав препарата Резалют® Про входят полиненасыщенные жирные кислоты – линолевая кислота – омега-6 и линоленовая кислота – омега-3 в соотношении 10:1.

Результаты проведенных исследований препарата Резалют® Про подтвердили свойства эссенциальных ФЛ: на фоне терапии уменьшались проявления цитолитического синдрома у больных НАСГ. Кроме того, наличие этого дополнительного свойства позволяет рекомендовать гепатопротектор Резалют® Про в качестве гиполипидемического агента больным с повышенным содержанием холестерина в крови [16].

Резалют® Про – представитель фосфолипидных препаратов последнего поколения. Он произведен по современной технологии: полный цикл бескислородного производства и упаковка в герметичные капсулы. Это позволяет сохранить все заданные полезные свойства ФЛ и избежать добавления красителей, стабилизаторов и ароматизаторов. При этом препарат проявляет основные свойства эссенциальных ФЛ. Со-

гласно накопленным клиническим и экспериментальным данным, фосфолипиды:

- ✓ формируют липидный бислой клеточных мембран, определяя такие свойства мембран, как текучесть и гибкость, обеспечивая тем самым проницаемость и барьерные функции клеточных мембран;
- ✓ способны напрямую встраиваться в структуру клеточных мембран, замещая дефекты;
- ✓ участвуют в нормализации липидного профиля и уменьшении жировой инфильтрации гепатоцитов;
- ✓ обладают антиоксидантным действием (способны блокировать свободные радикалы путем разрыва двойных связей);
- ✓ стабилизируют физико-химические свойства желчи;
- ✓ оказывают антифибротический эффект, обусловленный воздействием на звездчатые (коллагенпродуцирующие) клетки печени (введение фосфолипидов снижает уровень активации звездчатых клеток и, следовательно, продукцию проколлагена);
- ✓ обладают противовоспалительными свойствами: снижают уровень активации клеток Купфера и увеличивают синтез противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-1b и ФНО-альфа.

Представленные методы лечения жировой инфильтрации печени и НАСГ направлены на основные факторы развития этой болезни. Лечение НАЖБП направлено на устранение или снижение инсулинорезистентности,



окислительного стресса, лечение сахарного диабета, гиперлипидемии, ожирения и фиброза печени. Основные методы лечения включают диету, физические упражнения, хирургические вмешательства и медикаментозное лечение. Несмотря на то что панацеи от НАЖБП не существует, комплексное лечение может оказаться эффективным. Таким образом, ранняя диагностика жировой инфильтрации

печени и определение факторов риска неблагоприятного течения заболевания крайне важны при выборе адекватного метода лечения, препятствующего дальнейшему прогрессированию заболевания в НАЖБП. В связи с этим все пациенты с метаболическим синдромом, имеющие высокую вероятность развития НАЖБП и особенно НАСГ, должны быть обследованы с целью оценки состояния печени.

Наиболее информативными методами такой оценки признано УЗИ печени с биопсией. Основными направлениями в лечении жировой инфильтрации печени являются снижение массы тела за счет изменения образа жизни, терапия с использованием инсулиносенситайзеров, гепатопротекторов с антиоксидантным и гипохолестеринемическим эффектами (например, препарат Резалют® Про). ☉

### Литература

1. Global Guidelines – Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis, World Gastroenterology Organisation, June 2012.
2. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 25. № 8. P. 883–889.
3. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132. № 2. P. 112–117.
4. Park J.W., Jeong G., Kim S.J. et al. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 22. № 4. P. 491–497.
5. Дранкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 28. С. 1717–1721.
6. Неалкогольный жировой гепатоз и маркеры сердечно-сосудистой патологии (эпидемиологическое исследование DIREG\_L\_01903. Субанализ по югу России), [http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya\\_211.html](http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_211.html).
7. Sears D., Katz J., Bank S. et al. Fatty Liver // Medscape Reference, Updated, 2012.
8. Wree A., Kahraman A., Gerken G., Canbay A. Obesity affects the liver – the link between adipocytes and hepatocytes // Digestion. 2011. Vol. 83. № 1–2. P. 124–133.
9. Poynard T., Ratziu V., Naveau S. et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis // Comp. Hepatol. 2005. Vol. 4. № 10.
10. Guha I.N., Parkes J., Roderick P.R. et al. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // Gut. 2006. Vol. 55. № 11. P. 1650–1660.
11. Bantel H., Ruck P., Gregor M., Schulze-Osthoff K. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases // Eur. J. Cell Biol. 2001. Vol. 80. № 3. P. 230–239.
12. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology // Semin. Liver Dis. 2001. Vol. 21. № 1. P. 3–16.
13. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни (НАЖБП). 2-е изд., 2012. 12 с.
14. Chalasani 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.
15. Torres D.M., Harrison S.A. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. № 6. P. 1682–1698.
16. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2010. № 8. С. 72–76.

### Fatty Liver

T.Ye. Polunina

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Tatyana Yevgenyevna Polunina, [tpolunina@emcmos.ru](mailto:tpolunina@emcmos.ru)

*The article discusses epidemiology, pathophysiology, etiology, clinical manifestations, differential diagnosis and management of fatty liver with special focus on the potential pathophysiological mechanisms of fatty liver formation. The author analyzes promising therapy approaches in nonalcoholic fatty liver disease, mode of action of drugs and their effects on biochemical and histological parameters.*

**Key words:** fatty liver, adipokines, nonalcoholic fatty liver disease, phospholipids