

Современный взгляд на неалкогольную жировую болезнь печени

**Т. О. Танрыбердиева, М. Ч. Бекнепесова,
В. А. Курбанов, О. Н. Агаханова**

Государственный медицинский университет
Туркменистана, Ашгабат, Туркменистан

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, этиопатогенез, фиброз печени, диагностика, лечение

Среди метаболических нарушений, таких как сахарный диабет (СД) 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность (ИР), ожирение и/или изменения липидного спектра крови, приводящих нередко к развитию тяжелых воспалительно-деструктивных процессов в печени, вплоть до цирроза, особое место занимает первичная неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Морфологическая картина заболевания не отличается от выявляемой при алкогольной болезни печени. Поэтому J. Ludwig et al., впервые описавшие в 1980 г. воспалительно-некротические изменения гепатоцитов у больных с СД 2-го типа и ожирением, не употреблявших алкоголь, назвали эту патологию неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

НАЖБП проявляется в виде изолированной жировой дистрофии печени, НАСГ или сочетания этих двух патологических состояний. НАЖБП в значительной степени связана с ожирением и резистентностью к инсулину и рассматривается многими как печеночная составляющая метаболического синдрома.

НАЖБП является наиболее распространенным заболеванием печени в мире. Эта болезнь имеет у 20% населения США. Около одной трети больных СД 2-го типа страдает от жировой дистрофии печени. Распространенность НАЖБП увеличивается из-за растущего количества взрослых и детей, страдающих ожирением или избыточной массой тела, имеющих метаболический синдром или СД 2-го типа [4, 27, 28].

В настоящее время признано, что большая часть пациентов с криптогенным циррозом связана с НАЖБП [4]. В США НАЖБП считается одной из главных причин цирроза печени, вслед за гепатитом С и алкогольной болезнью печени. У 15–25% больных НАСГ развивается цирроз и его осложнения в срок от 10 до 20 лет. При первой биопсии у трети пациентов с НАСГ отмечался фиброз, а у 10–15% — цирроз печени [12, 23, 30]. Изучение смертности больных НАСГ показало значительно более высокие цифры по сравнению с населением в целом. НАЖБП и ассоцииро-

ванный цирроз является показанием для трансплантации печени [8,15, 19].

НАЖБП является фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и ассоциируется с повышенной смертностью от заболеваний печени [7, 34]. По данным японских авторов, совокупный риск гепатоцеллюлярной карциномы в течение пяти лет может достигать 15% [18]. Сочетание НАЖБП с гепатитом С или вирусом иммунодефицита человека ухудшает прогноз этих заболеваний [20]. Кроме того, НАЖБП является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [4, 36].

Висцеральная жировая ткань признана главным фактором риска развития и прогрессирования НАЖБП [3, 10]. В качестве эндокринного органа она выделяет различные гормоны, цитокины и хемокины, как воспалительные, так и противовоспалительные [9], некоторые из которых могут играть роль в прогрессировании НАЖБП. ИР, являясь одним из первоначальных процессов, способствующих избыточному накоплению жира в клетках печени и развитию воспалительных реакций, развивается вследствие наследственных и экзогенных факторов, таких как гиподинамия, высококалорийное питание, избыточное увеличение количества бактерий в кишечнике (эндоотоксемия) [11].

Однако НАЖБП не обязательно связана с ожирением, метаболическим синдромом или СД 2-го типа. У лиц без этих условий данная болезнь также может развиваться. Кроме того, не у всех людей, страдающих ожирением или имеющих метаболический синдром или СД 2-го типа, развивается НАЖБП.

Помимо нарушения регуляции липидного обмена, иммунная система печени может играть существенную роль в развитии НАЖБП и ее прогрессировании.

Различная восприимчивость к НАЖБП в различных друг от друга этнических группах не может быть связана исключительно с особенностями питания или социально-экономическими различиями. Наблюдалась семейные формы НАЖБП [10, 21]. В ряде исследований, проводимых на протяжении многих лет, были обнаружены этнические различия в вариантах гена *PNPLA3* [13, 25]. В США высокая частота НАЖБП наблюдалась у лиц латиноамериканского происхождения и низкая — у афроамериканцев, несмотря на более высокий уровень ожирения [13]. Другая группа высокого риска развития НАЖБП включает индийское население Южной Азии. НАЖБП также распространена в других популяциях Азиатско-Тихоокеанского региона [28].

В процессе недавнего изучения генетических вариаций ассоциаций генома (GWAS) были собраны

данные о пяти генах (*PNPLA3*, *NCan*, *LYPLAL1*, *GCKR* и *PPP1R3B*), ответственных за развитие НАЖБП, и одном гене *TRIB1*, связанном с повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ) [14]. Многомерный анализ, проведенный большой группой исследователей, показал значительные ассоциации между четырьмя вариантами генов (*PNPLA3 rs738409*, *GCKR rs780094*, *TRIB1 rs2385114* и *PPP1R3B rs11777327*) и стеатозом. Гены *PNPLA3*, *GCKR* и *TRIB1* также были связаны со стеатогепатитом и фиброзом. В то же время не было обнаружено ассоциации НАЖБП с генами *NCan* и *LYPLAL1* [1]. В ходе исследования также было установлено подавляющее значение *PNPLA3* локуса 22-й хромосомы для всех аспектов НАЖБП и показано, что некоторые генетические вариации, ранее связанные со стеатозом или мягкими биохимическими аномалиями, на самом деле могут иметь более широкое патологическое значение, влияющее на характер воспалительного заболевания и прогрессирование фиброза при НАЖБП. Сейчас идет поиск так называемых хромосомных регионов, несущих варианты гена, влияющего на возникновение НАЖБП и ее развитие.

Гормоны жировой ткани и активные вещества, регулирующие чувствительность инсулинорецепторов, продукция которых повышается в результате увеличения массы висцерального жира, усиления липолиза и активации купферовских клеток бактериальными токсинами из воротной вены, влияют на прогрессирование болезни [4, 10].

По «теории двух ударов» патогенетические механизмы, потенцируя друг друга, образуют порочный круг. Деструктивные изменения ткани, развивающиеся в результате накопления жира в печени и являющиеся так называемым «первым ударом», увеличивают чувствительность печени к предполагаемому «второму удару» — оксидативному стрессу, связанному с индукцией цитохрома P4502E1 (CYP2E1) и цитокинов (главным образом, фактора некроза опухоли α), действие которых приводит к повреждению гепатоцитов, воспалению и фиброзу [8, 21].

НАЖБП вначале редко имеет заметные внешние проявления и обнаруживается случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени. Проявления НАЖБП обычно малозаметны и характеризуются ощущением тяжести в подложечной области, тошнотой, неустойчивым стулом, дискомфортом или болью в правом подреберье, утомляемостью, слабостью. У детей с НАЖБП могут отмечаться боли в животе, иногда усталость, в некоторых случаях кожа может быть темного цвета. Необходимо подчеркнуть возможность обратного развития НАЖБП на фоне снижения массы тела.

При появлении цирроза печени наблюдаются характерные печеночные знаки — пальмарная эритема, сосудистые звездочки, при пальпации — уплотненный край печени, асцит, спленомегалия, реже появляются желтуха или зуд, признаки портальной гипертензии (асцит, кровотечение из варикозных узлов). Для большинства пациентов характерны ожирение (47–90%), СД (28–55%), различная частота случаев гиперлипидемии (4–92%) и артериальной гипертензии [11].

В диагностике НАЖБП важную роль играют тщательный анамнез в сочетании с функциональными тестами печени, УЗИ или компьютерной томографией (КТ) и биопсией печени [24, 26].

НАЖБП является наиболее частой причиной необъяснимого стойкого повышения активности ферментов печени после того, как гепатит и другие хронические заболевания печени были исключены. У пациентов с подозрением на НАЖБП или НАСГ базовое исследование должно включать в себя уровни активности АЛАТ и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), показатели общего и прямого билирубина, глюкозы натощак в сыворотке крови, а также липидный спектр.

Прогрессирование НАЖБП проявляется повышением в сыворотке крови активности АЛАТ и АсАТ, щелочной фосфатазы и γ -глутаминтранспептидазы. При хронической форме НАЖБП показатели функции печени могут быть нормальными, а жировая дистрофия печени — минимальной [5, 17]. Если болезнь не развилась до цирроза, то уровни альбумина, билирубина, тромбоцитов, как правило, нормальные.

УЗИ является достаточно информативным неинвазивным инструментальным методом диагностики стеатоза: отмечается увеличение печени, гиперэхогенность или «яркость» ее ткани вследствие диффузной жировой инфильтрации. К преимуществам УЗИ относится также возможность регистрировать динамику признаков стеатоза, в т. ч. на фоне лечения. К сожалению, УЗИ не может исключить стеатогепатит или фиброз, а его чувствительность резко падает, когда <30% гепатоцитов содержат жировые капли [5, 27]. УЗИ имеет также низкую точность у пациентов с ожирением.

При диффузных поражениях печени КТ менее информативна, чем УЗИ, однако является методом выбора при очаговых заболеваниях. Преимуществами современной высокопольной магнитно-резонансной томографии по сравнению с другими методами визуализации являются высокая тканевая контрастность изображения, возможность получения целостного изображения органа в любой проекции, а также большие ресурсы программного обеспечения, используемые для дифференциальной диагностики [16, 26, 30]. Печеночная эластография является неинвазивным методом оценки фиброза печени путем измерения жесткости печени, которая увеличивается с увеличением фиброза [28].

Однако все визуализационные методы диагностики, несмотря на достаточно высокую информативность, не позволяют оценить наличие признаков стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени.

Вследствие низкой диагностической точности неинвазивных методов, в настоящее время единственным надежным способом диагностики НАЖБП, так называемым «золотым стандартом», является пункционная биопсия печени, которая позволяет на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени [26, 27, 33]. Биопсия печени может быть связана с серьезными рисками, включая кровотечение. Показаниями для

применения биопсии могут быть клинические факторы и основные лабораторные сдвиги, особенно у пациентов в возрасте старше 45 лет и/или с ожирением, СД 2-го типа, отношением АсАТ к АлАТ больше 1. При гистологическом исследовании прогрессирующие болезни проявляется лобулярным воспалением на фоне жировой дистрофии ткани печени.

Тяжелому течению НАЖБП способствуют возраст более 45 лет, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) более 28 кг/м², СД 2-го типа, женский пол, повышенные активности АлАТ (более чем в 2 раза от нормы) и уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови (более 1,7 ммол/л), наличие фиброза печени и генетические факторы. Выявление более двух критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени [3].

До настоящего времени выбор рационального метода лечения НАЖБП остается сложным, т. к. нет достаточных данных для обоснованного применения используемых лекарственных препаратов. Разработаны основные стратегические направления терапии [26, 33]: снижение массы тела (диета + упражнения, бариатрическая хирургия); коррекция ИР; лечение СД 2-го типа, гиперлипидемии; восстановление функции печени и защитных свойств гепатоцитов путем введения антиоксидантных, антиапоптотических и антицитоклиновых медикаментозных средств.

Лечение НАЖБП включает в себя снижение массы тела путем сочетания низкокалорийного питания с повышением физической активности [26, 29]. Рекомендуются диета, направленная на получение дефицита 500–1000 ккал в сутки путем снижения содержания пищевых углеводов, в частности фруктозы. Снижение массы тела на 3–4% уменьшает стеатоз, а потеря массы тела до 10% может сократить некротическое воспаление [35]. В многочисленных исследованиях была замечена обратная связь между потреблением кофе и тяжестью фиброза [6, 36]. Поэтому может быть разумным рекомендовать пациентам с НАСГ регулярное потребление кофе.

Обязательным условием лечения больных НАЖБП является физическая нагрузка. Она оказывает положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину, при этом увеличивается поступление свободных жирных кислот в мышечную ткань, где происходит их окисление, тем самым уменьшается ИР. Степень снижения ИР, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3–5 раз в неделю, продолжительностью 30 минут [32]. В повседневной жизни пациентов нужно поощрять к самостоятельному подъему по лестнице, ходьбе вместо езды.

Использование фитотерапии в комплексном лечении НАЖБП на госпитальном и послегоспитальном этапе уменьшает частоту развития и тяжесть течения побочных реакций, ускоряет клиническое излечение больных, способствует уменьшению осложнений. Разработаны различные фитокомпозиции, улучшающие жировой обмен, функцию печени, обладающие противовоспалительными свойствами.

Медикаментозная терапия включает средства, восстанавливающие чувствительность рецепторов к эндогенному инсулину (бигуаниды и инсулинрезистент-

ные препараты), нормализующие микрофлору кишечника (кишечные адсорбенты, антисептики, про- и пребиотики), устраняющие причины развития дисбиоза кишечника (лечение сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, коррекция гиповитаминозных и дисметаболических состояний, стимуляция собственных защитных сил организма, устранение очагов острых и хронических инфекций, отмена препаратов, провоцирующих дисбиоз кишечника).

Коррекция ИР является важным компонентом в общей схеме лечения НАЖБП. Препарат группы бигуанидов метформин стимулирует чувствительность клеточных рецепторов печени и периферических тканей (скелетная мускулатура) к эндогенному инсулину. Антигипергликемический эффект метформина вызван снижением продукции глюкозы печенью (глюконеогенез) и свободных жирных кислот через подавление окисления жира с усилением периферического захвата глюкозы [9, 18]. Моксонидин за счет активации имидазолиновых рецепторов 1-го типа в среднем мозге и, в меньшей степени, пресинаптических α_2 -адренорецепторов, уменьшает центральную симпатическую импульсацию, способствует снижению гидролиза жиров, уменьшению содержания свободных жирных кислот, усилению метаболизма глюкозы и повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня ТГ и повышению липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Оба препарата статистически достоверно повышают чувствительность к инсулину после нагрузки глюкозой: моксонидин оказывает влияние на уровень инсулина в крови, метформин регулирует уровень глюкозы, что сопровождалось снижением уровня гликозилированного гемоглобина. Оба препарата статистически достоверно снижали массу тела, оставаясь метаболически нейтральными к липидам. Однако, несмотря на положительное влияние метформина на ферментативную активность печени и ИР, рандомизированные контролируемые испытания показали противоречивые гистологические результаты [21, 36]. У детей с НАСГ применение метформина не показало стабильного снижения активности АлАТ или улучшения гистологической картины печени.

В 2010 г. Итальянская ассоциация по изучению печени [2, 26], а в 2012 г. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени совместно с Американской коллегией гастроэнтерологов и Американской гастроэнтерологической ассоциацией опубликовали на основе фактических данных практические рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП [33], в которых не рекомендуется использование метформина, урсодезоксихолевой кислоты и омега-3 жирных кислот.

Селективный стимулятор γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (γ -PPAR), пиоглитазон понижает ИР периферических тканей и печени, уменьшает уровень глюкозы, инсулина и гликозилированного гемоглобина в крови. У больных с нарушением липидного обмена уменьшает уровень ТГ и увеличивает содержание ЛПВП без изменения содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина (ХС) [17]. Рандомизированное двойное слепое клиническое исследование по применению

пиоглиитазона для лечения больных НАСГ без СД (PIVENS) не показало никакой разницы в скорости улучшения показателей аминотрансфераз и снижения стеатоза печени по сравнению с плацебо [24]. Отмечается гепатотоксичность препарата. Более распространенным побочным эффектом является парадоксальное увеличение массы тела. Кроме того, при использовании пиоглиитазона и росиглиитазона описывается повышенный риск развития сердечной недостаточности.

С целью коррекции нарушений жирового обмена ряду пациентов с ИМТ более 27 кг/м^2 с учетом конкретной ситуации и типа дислипидемии в настоящее время рекомендовано пять категорий гиполипидемических лекарственных препаратов: фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота и ее производные (ниацин), орлистат, статины.

Орлистат, уменьшающий всасывание жиров, и сибутрамин, ингибитор обратного захвата серотонина, снижали активность ферментов печени и улучшали ультразвуковые показатели жировой дистрофии печени [23]. Мета-анализ римонабанта, антагониста рецептора каннабиноида-1, показал увеличение побочных эффектов, и в настоящее время римонабант не может быть рекомендован для лечения НАЖБП.

Статины (симвастатин, аторвастатин, парвастатин, розувастатин и др.) — ингибиторы редуказы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) тормозят синтез ХС в печени и кишечнике путем компенсаторной экспрессии гепатоцитами повышенного количества рецепторов ЛПНП и увеличения клиренса ХС ЛПНП из плазмы крови [28, 31]. По данным экспериментальных работ и клинических исследований выявлены несколько эффектов статинов: противовоспалительный, иммуномодулирующий (снижение в плазме крови уровня интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α), увеличение уровня мозгового натрийуретического гормона, усиление секреции NO эндотелием сосудов. Использование пробукола, липофильного гиполипидемического препарата, показало снижение не только активности аминотрансфераз, но также уровня ЛПВП.

В последние годы привлекает внимание новая группа препаратов — блокаторов СВ1-эндоканнабиноидных рецепторов. Основные последствия активации этих рецепторов состоят в нарушении терморегуляции, регулирования тонуса гладких мышц и артериального давления, ингибировании моторного поведения — усиление боли и тревоги, стимулирование аппетита и никотиновой зависимости (получение удовольствия от приема пищи и курения). Римонабант применялся у больных с ожирением и продемонстрировал обнадеживающие результаты в отношении снижения массы тела, улучшения липидного профиля и контроля гликемии у пациентов с СД. Немаловажным фактором является то, что применение СВ1-блокаторов способствует отказу от курения [27].

Исследование PIVENS также показало, что витамин Е (антиоксидант) приводил к снижению активности аминотрансфераз по сравнению с плацебо, но были противоречивые результаты в отношении гистологического улучшения [2, 9, 24]. Витамин Е не рекомендуется больным с СД или циррозом печени.

Гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды, препараты силимарина, средства на основе аминокислот, урсодезоксихолевая кислота) оказывают прямое или опосредованное противовоспалительное, дезинтоксикационное, антифибротическое, холерегулирующее действие, нормализуют функцию печени и устраняют ее метаболические нарушения. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, оказывают выраженное мембраноукрепляющее и гепатопротекторное действие. Несмотря на ряд исследований, предполагающих роль урсодезоксихолевой кислоты в улучшении НАСГ, большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование не продемонстрировало никаких преимуществ урсодезоксихолевой кислоты в отношении биохимических и гистологических показателей печени по сравнению с плацебо [2, 8].

Пентоксифиллин ингибирует ряд провоспалительных цитокинов и, возможно, оказывает гепатопротекторное действие, улучшая гистологическую картину НАСГ по сравнению с плацебо. Бетаин и N-ацетилцистеин показали многообещающие эффекты, но необходимы дальнейшие крупные исследования.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина могут улучшить чувствительность к инсулину. Кроме того, в ряде исследований блокаторов рецепторов ангиотензина показано улучшение гистологических показателей воспаления и фиброза [22].

В рандомизированном контролируемом исследовании L-карнитин улучшал биохимические и ультразвуковые показатели стеатоза печени [29].

Экспериментальные исследования, основанные на теории, что НАЖБП может быть связана с бактериальным ростом в тонком кишечнике, также показали некоторое положительные сдвиги при использовании пробиотиков и пребиотиков.

Бариатрическая хирургия, как правило, доступна только для лиц с ожирением [30]. Накопилось много доказательств, что этот метод лечения может привести к обратному развитию НАСГ, по крайней мере, у некоторых больных. Важным предостережением для такого лечебного подхода является то, что быстрая потеря массы тела может привести к прогрессированию НАЖБП. В настоящее время бариатрическая хирургия предлагается для пациентов с ИМТ $>40 \text{ кг/м}^2$ или лиц с ожирением, у которых ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$. Тем не менее, у пациентов с циррозом печени безопасность бариатрической хирургии находится в стадии изучения.

У больных с НАЖБП, ассоциированной декомпенсированным циррозом, в качестве альтернативного метода лечения должна быть рассмотрена трансплантация печени [8, 12, 15]. Сопутствующие заболевания (например, ожирение, тяжелые осложнения СД, сердечно-сосудистые заболевания) и страх интраоперационных и послеоперационных осложнений печени у этих больных могут препятствовать трансплантации. После пересадки в аллотрансплантатах печени возможно быстрое прогрессирование болезни до стеатогепатита и цирроза печени [19].

Таким образом, профилактика ожирения и его осложнений в настоящее время является одной из

основных целей здравоохранения. Необходимо раннее выявление НАЖБП у пациентов с ожирением, признаками резистентности к инсулину или другими компонентами метаболического синдрома. Своевременная диагностика возможных факторов риска неблагоприятного течения заболевания является важной для выбора адекватных методов лечения, препятствующих дальнейшему прогрессированию НАЖБП.

Литература:

1. A candidate-gene approach to validation of genetic modifier associations using a large cohort with histologically characterised non-alcoholic fatty liver disease: Abstracts of The International Liver Congress 2013, Amsterdam, April 24–28, 2013 / Q. M. Anstee, R. Darlay, J. Leathart [et al.] // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 58, No 1. — P. S46.
2. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52. — P. 79–104.
3. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 53. — P. 372–384.
4. Anstee Q. M. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis / Q. M. Anstee, G. Targher, C. P. Day // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 330–344.
5. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? / S. McPherson, Q. M. Anstee, E. Henderson [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 25. — P. 652–658.
6. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis and degree of hepatic fibrosis / J. W. Molloy [et al.] // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 55. — P. 429.
7. Bruix J. American Association for the Study of Liver. Management of hepatocellular carcinoma: an update / J. Bruix, M. Sherman // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 53. — P. 1020–1022.
8. Dyson J. K. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment / J. K. Dyson, Q. M. Anstee, S. Mcpherson // *Frontline Gastro.* — 2014. — Vol. 5, No 4. — P. 225–226.
9. Effect of vitamin E or metformin for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial / J. E. Lavine, J. B. Schwimmer, M. L. Van Natta [et al.] // *JAMA*. — 2011. — Vol. 305. — P. 1659–1668.
10. Fast food diet mouse: novel small animal model of NASH with ballooning, progressive fibrosis, and high physiological fidelity to the human condition / M. Charlton, A. Krishnan, K. Viker [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 301. — P.825–834.
11. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: The Framingham Heart Study / E. K. Speliotes, J. M. Massaro,

- U. Hoffmann [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51. — P. 1979–1987.
12. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States / M. R. Charlton, J. M. Burns, R. A. Pedersen [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. — P. 1249–1253.
13. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S. Romeo, J. Kozlitina, C. Xing [et al.] // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40. — P. 1461–1465.
14. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits / E. K. Speliotes, L. M. Yerges-Armstrong, J. Wu [et al.] // *PLoS Genet.* — 2011. — Vol. 7, No 3. — P. e1001324.
15. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis / P. N. Newsome, M. E. Allison, P. A. Andrews [et al.] // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P. 484–500.
16. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis and clinical applications / S. K. Venkatesh [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. — 2013. — Vol. 37. — P. 544.
17. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis / E. Boettcher, G. Csako, F. Pucino [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35. — P. 66–75.
18. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies / H. P. Chen, J. J. Shieh, C. C. Chang [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 606–615.
19. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease / K. Yalamanchili, S. Saadeh, G. B. Klintmalm [et al.] // *Liver Transpl.* — 2010. — Vol. 16. — P. 431–439.
20. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors / G. Guaraldi, N. Squillace, C. Sentarelli [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 47. — P. 250–257.
21. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / H. M. Parker, N. A. Johnson, C. A. Burdon [et al.] // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 56. — P. 944–951.
22. Paschos P. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: implications for treatment / P. Paschos, K. Tziomalos // *World J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 4. — P. 327–331.
23. Peng L. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease / L. Peng, J. Wang, F. Li // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 6. — P. 2–11.
24. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis / A. J. Sanyal, M. B. Chalasani, K. V. Kowdley [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1675–1685.
25. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic NAFLD but not metabolic disease / E. K. Speliotes, J. L. Butler, C. D. Palmer [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52. — P. 904–912.

26. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty disease / P. Loria, L. E. Adinolfi, S. Bellentani [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42. — P. 272–282.
27. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C. D. Williams, J. Stengel, M. I. Asike [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140. — P. 124–131.
28. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography / V. W. Wong, W. C. Chu, G. L. Wong [et al.] // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 409–415.
29. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D. E. Kleiner, H. M. Niemeier [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 121–129.
30. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. McPherson, S. F. Stewart, E. Henderson [et al.] // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 1265–1269.
31. Statin use and the risk of liver cancer : a population-based case-control study / H. F. Chiu, S. C. Ho, C. C. Chen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 894–898.
32. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth / G. J. Van Der Heijden, Z. J. Wang, Z. Chu [et al.] // *Med. Sci. Sport Exerc.* — 2010. — Vol. 42. — P. 1973–1980.
33. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142. — P. 1592–1609.
34. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M. S. Ascha, I. A. Hanouneh, R. Lopez [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1972–1978.
35. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease / M. C. Ryan, C. Itsiopoulos, T. Thodis [et al.] // *Hepatology.* — 2013. — Vol. 59. — P. 138–143.
36. Thoma C. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review / C. Thoma, C. P. Day, M. I. Trenell // *Hepatology.* — 2012. — Vol. 56. — P. 255–266.

УДК: 616.36–003.826

RU Современный взгляд на неалкогольную жировую болезнь печени**Т. О. Танрыбердиева, М. Ч. Бекнепесова,
В. А. Курбанов, О. Н. Агаханова**Государственный медицинский университет
Туркменистана, Ашхабад, Туркменистан**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, этиопатогенез, фиброз печени, диагностика, лечение

Среди метаболических нарушений, таких как сахарный диабет 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, ожирение и/или изменения липидного спектра крови, приводящих нередко к развитию тяжелых воспалительно-деструктивных процессов в печени вплоть до цирроза, особое место занимает первичная неалкогольная жировая болезнь печени.

Своевременная диагностика и выявление возможных факторов риска неблагоприятного течения заболевания являются важными для выбора адекватных методов лечения, препятствующих дальнейшему прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени.

УДК: 616.36–003.826

UA Сучасний погляд на неалкогольну жирову хворобу печінки**Т. О. Танрибердієва, М. Ч. Бекнепесова,
В. А. Курбанов, О. Н. Агаханова**Державний медичний університет Туркменістану,
Ашхабад, Туркменістан**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, етіопатогенез, фіброз печінки, діагностика, лікування

Серед метаболічних розладів, таких як цукровий діабет 2-го типу, порушення толерантності до глюкози, резистентність до інсуліну, ожиріння та/або зміна ліпідного спектру крові, які часто призводять до розвитку тяжких запально-деструктивних процесів в печінці аж до цирозу печінки, первинна неалкогольна жирова хвороба печінки посідає особливе місце.

Своєчасна діагностика та виявлення можливих факторів ризику несприятливого перебігу захворювання є важливими для вибору адекватних методів лікування, що можуть запобігати подальшому прогресуванню неалкогольної жирової хвороби печінки.

EN Modern view of non-alcoholic fatty liver disease**T. O. Tanryberdieva, M. C. Beknepesova, V. A. Gurbanov,
O. N. Agahanowa**Turkmenistan State Medical University, Ashkhabad,
Turkmenistan**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, etiopathogenesis, liver fibrosis, diagnostics, treatment

Leading place among metabolic disorders, such as diabetes of the 2nd type, infringement of glucose tolerance, insulin-resistance, adiposity and/or modification of blood lipid spectrum resulting in heavy inflammation and destructive processes quite often up to development of hepatic cirrhosis, is taken by primary non-alcoholic fatty liver disease.

Timely diagnostics and detection of possible risk factors of adverse course of the disease are necessary in view of selection of rational methods of treatment preventing further progress of non-alcoholic fatty liver disease.