

# Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: мишени метаболического тандема

Л.А.Звенигородская<sup>✉</sup>, М.В.Шинкин

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86  
<sup>✉</sup>msll@rambler.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2020 г. будет занимать 1-е место в структуре заболеваний печени. Трансплантация печени у пациентов с циррозом в исходе НАЖБП в настоящее время занимает 2-е место после циррозов печени вирусной этиологии. У больных НАЖБП смертность в 1-й месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии, а также отмечается повышенный риск других осложнений трансплантации печени, таких как сепсис, отторжение трансплантата и развитие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Согласно современным взглядам НАЖБП представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный/метаболический стеатогепатит) и фиброзом (с возможностью исхода в цирроз). Причинно-следственная связь НАЖБП и сахарного диабета является предметом многочисленных дискуссий. Связующим патогенетическим звеном одного и другого заболевания является инсулинорезистентность. Реализация инсулинорезистентности осуществляется прежде всего на уровне гепатоцита. Специфических диагностических критериев НАЖБП практически не существует, скорее всего диагноз НАЖБП – «диагноз исключения». До настоящего времени не существует стандартной терапии НАЖБП. Ни один из применяемых препаратов в лечении НАЖБП не имеет высокой доказательной базы. Коррекция массы тела, изменение пищевой аддикции, физическая активность – наиболее эффективные меры, предупреждающие развитие НАЖБП и сахарного диабета.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, патогенез, метаболизм, ожирение, орлистат, коррекция, рецепторы.  
**Для цитирования:** Звенигородская Л.А., Шинкин М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: мишени метаболического тандема. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 50–57.

## Review

### Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: targets of metabolic tandem

L.A.Zvenigorodskaya<sup>✉</sup>, M.V.Shinkin

Moscow Clinical Science-Research Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86  
<sup>✉</sup>msll@rambler.ru

#### Abstract

The prognosis of the World Health Organization indicates that by 2020 non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) will occupy the first position within liver diseases. Liver transplantation in NAFLD patients with cirrhosis occupies second position after viral cirrhosis, nowadays. Mortality in NAFLD patients 1 month after surgery is significantly higher than mortality rate in patients with cirrhosis of different etiology. We also indicate the increased risk of other complications of liver transplantation, such as sepsis, transplant rejection and the development of cardiovascular pathology. According to modern point of view NAFLD is a liver damage, including fatty degeneration, fatty degeneration and inflammatory cell infiltration and injury of hepatocytes (non-alcoholic steatohepatitis/metabolic liver disease) and fibrosis (results in cirrhosis). Cause-effect relation of NAFLD and diabetes mellitus (DM) is the subject of numerous discussions. The connecting pathogenetic link between NAFLD and DM is insulin resistance. The realization of insulin resistance is primarily carried out in hepatocytes. Specific diagnostic criteria for NAFLD practically do not exist; the most likely NAFLD diagnosis is an "exclusion diagnosis". There is no standard therapy for patients with NAFLD, nowadays. None of the drugs used in the treatment of NAFLD has high evidential base. Correction of body-mass index, food addiction and physical activity is the most effective actions to prevent the development of NAFLD and diabetes mellitus.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, pathogenesis, metabolism, obesity, orlistat, correction, receptors.

**For citation:** Zvenigorodskaya L.A., Shinkin M.V. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: targets of metabolic tandem. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 50–57.

#### Смена парадигм

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последние десятилетия является предметом пристального изучения врачей разных специальностей. Прежние представления о НАЖБП как о безобидном заболевании, связанном с передачей и избыточной массой тела, претерпели значительные изменения. НАЖБП – хроническое, прогрессирующее заболевание, порой трудно диагностируемое; не всегда лечение НАЖБП достаточно эффективно, отсутствуют стандартные схемы ее лечения.

Согласно прогнозам, к 2020 г. НАЖБП будет занимать 1-е место в структуре заболеваний печени, опередив вирусный гепатит С и алкогольную болезнь печени, а также цирроз печени в исходе неалкогольного (метаболического) стеатогепатита (НАСГ) [6, 15, 19].

В 2014 г. были проведены большой систематический обзор и метаанализ результатов исходов транспланта-

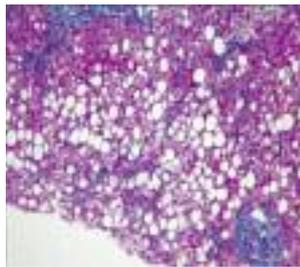
ции печени при НАСГ, в которых продемонстрировано, что у пациентов с НАСГ достаточно высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [15, 16].

Обычно НАЖБП ассоциирована с наличием таких метаболических факторов риска, как ожирение, сахарный диабет (СД) и дислипидемия. Согласно данным многочисленных исследований, НАЖБП является неотъемлемым компонентом метаболического синдрома (МС), который представляет собой комплекс нарушений углеводного и липидного обмена, связанных между собой общими патогенетическими механизмами (рис. 1) [22, 23, 28–30].

В основе этих нарушений лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентность (ИР).

В 1988 г. G.Reaven выдвинул предположение, что ИР и гиперинсулинемия являются не только ключевым звеном в патогенезе инсулиннезависимого СД, но и предиктора-

Рис. 1. Общность патогенеза МС и НАЖБП [31–33]



- Периферическая ИР приводит к гиперинсулинемии, которая способствует увеличению печеночного липогенеза через регуляцию липогенных транскрипционных факторов и снижению инсулиноопосредованного подавления липолиза
- Нарушается экспорт триглицеридов из гепатоцитов, возникает стеатоз печени

Рис. 2. Лобулярный гепатит на фоне жировой дистрофии, ×400.

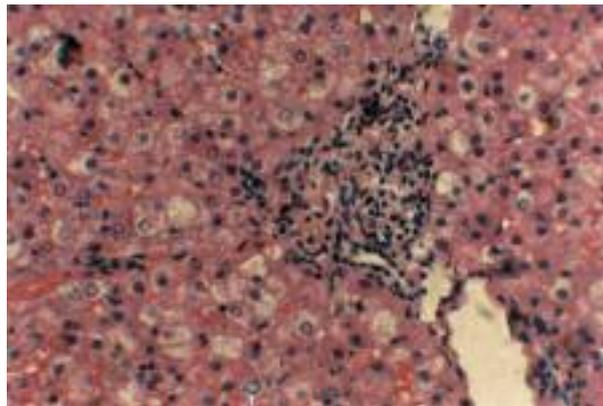
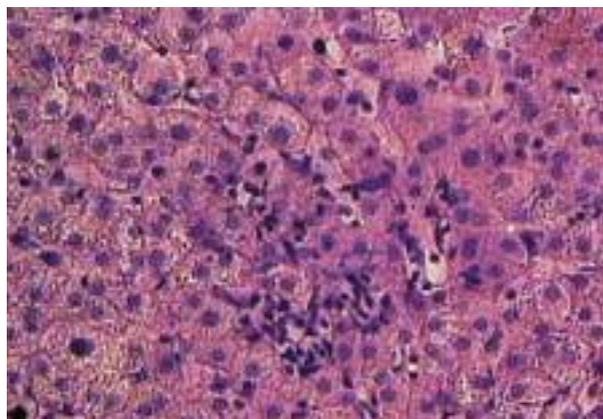


Рис. 3. Внутривенная лимфоцитарная инфильтрация, ×400.

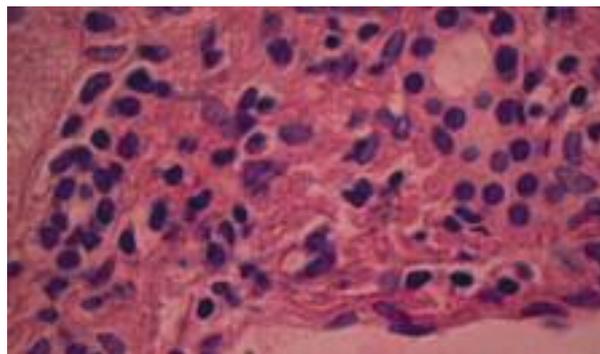


ми развития ишемической болезни сердца и ее осложнений [2, 3, 12–14].

В 1995 г. высказано предположение об «общем корне» для атеросклероза, НАЖБП и СД, что позволило экспертам Национального института здоровья США считать НАЖБП одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и одним из компонентов МС [2, 3, 5, 11, 12, 21, 22]. Важно подчеркнуть, что НАЖБП является потенциально обратимым состоянием. Воздействуя на различные звенья патогенеза этого заболевания, в ряде случаев удается добиться стабилизации процесса [8, 9, 17, 18].

Термин НАСГ впервые сформулировал в 1980 г. J.Ludwig и соавт., изучая характер изменений в печени больных ожирением и СД типа 2 (СД 2), у которых в анамнезе не было указаний на прием алкоголя в гепатотоксических дозах, однако при морфологическом исследовании ткани печени были выявлены признаки, характерные для алкогольной болезни печени [2, 5]. Сочетание двух основных диагностических критериев – признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкогольного

Рис. 4. Проплиферация дуктул, перигепатоцеллюлярный фиброз на фоне жировой дистрофии печени, ×1200.

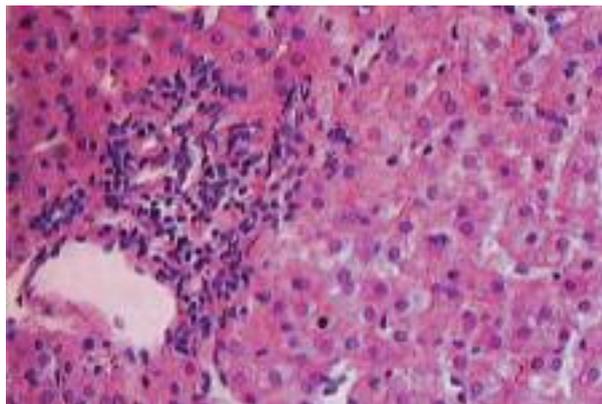
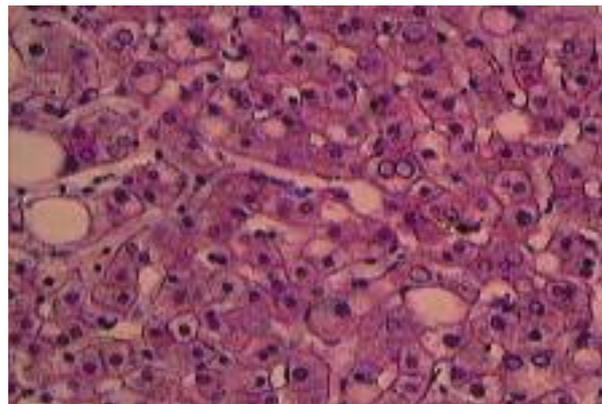


анамнеза дало основание предложить для таких случаев термин НАСГ. До тех пор для обозначения подобных изменений в печени длительное время использовали термины «псевдоалкогольный гепатит», «диабетический гепатит», «стеатонекроз», «гепатит с жировой дистрофией печени».

Распространенность НАЖБП составляет 14–25% в общей популяции (E.Powell, 1990; S.Bellentani и соавт., 2000; M.Namaguchi и соавт., 2005), при этом у 10% больных обнаруживаются гистологические признаки НАСГ (G.Marchesini и соавт., 2001; B.Neuschwander-Tetri, S.Caldwell, 2002; S.Harrison, 2003) [5, 7]. Согласно последнему метаанализу, мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% [5, 6]. Недавние исследования, проведенные в США, демонстрируют, что НАЖБП страдают от 20 до 46% асимптоматичных пациентов [6, 20–25]. В Европе НАЖБП выявляется у 20–30% лиц [6]. Популяционные когортные исследования в странах Азии также выявили высокую распространенность НАЖБП среди населения этого региона, варьирующую от 12 до 27,3% [6–21]. Распространенность НАЖБП среди детей и подростков также неуклонно растет в силу увеличения числа детей, страдающих ожирением. В настоящий момент распространенность НАЖБП у детей достигла 10%, включая 17% у подростков и 40–70% у детей с ожирением [21]. Общемировые тенденции характерны и для Российской Федерации. Так, прирост частоты НАЖБП в период с 2007 по 2014 г. составил более 10% (2007 г. – 27%, 2014 г. – 37,1%). Максимальная распространенность стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26%), НАСГ – у пациентов 50–59 лет (10,95%) [5].

В РФ до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП. В 2007 г. при поддержке одной из фармацевтических компаний проводилось открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG\_L\_01903 (обследованы 30 787 пациентов), однако данное исследование не позволило получить исчерпывающую информацию об эпидемиологии заболевания в России [5]. Исследование DIREG представило доказательную базу, что проблема НАЖБП – это проблема №1 в России: 27% всех пациентов, которые обратились к врачам общей практики, имели это заболевание. У подавляющего большинства больных (80%) выявлялась НАЖБП в стадии стеатоза, а у 17% выявлялся НАСГ. У 8% больных обнаружили признаки цирроза печени. У больных старше 48 лет практически более чем у 50% выявлялись признаки НАЖБП.

Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) также является фактором риска развития НАЖБП [28–30]. Согласно литературным данным, морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии большинство авторов описывают как жировую дистрофию (рис. 2, 3) [12, 15] или жировой гепатоз, однако в 20–81% случаев выявляются и воспали-

Рис. 5. Портальный гепатит умеренной активности,  $\times 400$ .Рис. 6. Стеатогепатит. Вакуолеподобные ядра,  $\times 400$ .

тельные изменения – НАСГ (рис. 3, 5, 6) [19–27, 30]. В 16% случаев у больных СД 2 и НАЖБП на фоне воспалительной инфильтрации отмечается пролиферация дуктул (см. рис. 4). Проплиферация дуктул является ранним диагностическим маркером поражений билиарного тракта у больных НАЖБП.

В развитии НАЖБП важную роль играют провоспалительные цитокины – интерлейкины-6 и 8 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ).

ФНО- $\alpha$  является многофункциональным провоспалительным цитокином, секретирующимся в основном макрофагами преимущественно жировой ткани и обладающим ауто- и паракринными эффектами. Многие исследователи рассматривают ФНО- $\alpha$  как медиатор ИР при ожирении [26, 27]. У пациентов с НАСГ обнаружена экспрессия ФНО- $\alpha$  не только в жировой ткани, но и печени, что проявляется более высокими плазменными концентрациями ФНО- $\alpha$  [26, 27].

ФНО- $\alpha$  активирует ядерный транскрипционный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к усилению фосфорилирования инсулинового рецептора 1-го типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности ГЛЮТ-4 и фосфоинозитол-3-киназы и, таким образом, снижению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию ИР. Активация NF- $\kappa$ B стимулирует также продукцию индуцибельной NO-синтазы (iNOS), способствуя развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО- $\alpha$  гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), играющего важную роль в патогенезе атеросклероза [11]. Также ФНО- $\alpha$  способствует повышению экспрессии и синтеза белка Bcl-2, активирующего апоптоз гепатоцитов [19, 30].

Таким образом, ФНО- $\alpha$  оказывает многоплановое воздействие на метаболизм, ведущее к развитию целого ряда нарушений, ассоциированных с НАЖБП и СД.

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [26, 27]. Важное значение в развитии НАЖБП имеют гены, участвующие в метаболизме глюкозы и липидов, а полиморфизм гена PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3), кодирующего синтез белка адипонутрина, участвующего в транспорте свободных жирных кислот, может способствовать повышению риска развития НАЖБП, независимо от наличия ожирения и СД.

Его предположительное действие – снижение активности триацилглицерол гидролаз и увеличение концентрации триглицеридов, а также влияние на дифференцировку адипоцитов посредством активации PPAR-g [28, 29]. В последние годы интенсивно изучаются молекулярно-клеточные механизмы развития НАЖБП, в первую очередь связанные с функциональной активностью печеночных рецепторов, в частности, печеночного фарнезоидного X-рецептора (FXR). FXR – рецептор желчных кислот, который экспрессируется в печени, кишечнике, почках и жировой ткани. Он является регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. FXR также контролирует метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, «метаболическую память» гепатоцита, чувствительность к инсулину периферических тканей (поперечно-полосатых мышц и жировой ткани) [4, 8, 9].

Изучение ядерных рецепторов в патогенезе НАЖБП станет ключевым звеном в выборе новых лекарственных препаратов для лечения больных НАЖБП [8, 9].

В настоящее время строго регламентированных схем лечения НАЖБП не существует [1, 6]. Ни один лекарственный препарат не получил одобрения Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration – FDA, США) как средство лечения НАЖБП.

### Стратегия фармакотерапии НАЖБП

Лечение больных НАЖБП проводится препаратами, сочетающими в себе антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность, гиполипидемическую терапию и ИР.

Главная цель лечения состоит в том, чтобы предотвратить развитие цирроза печени и его осложнений. Большинство мероприятий направлено на коррекцию МС (особенно преодоление ИР). Однако этого недостаточно для полноценного лечения НАЖБП и требуется дополнительное введение антиоксидантных или цитопротективных агентов, необходимых для регресса некровоспалительных повреждений гепатоцитов и фиброза.

Ведение пациента необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и СД. Снижение массы тела (500–1000 г в неделю) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и уменьшением индекса гистологической активности. Но быстрая потеря массы тела может привести к ухудшению течения заболевания. При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, используемые для лечения морбидного ожирения. В некоторых случаях при наличии

показаний возможно применение хирургических методов лечения ожирения.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO), фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ( $\geq F2$ ). Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, однако с наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (СД, МС, устойчивое повышение аланинаминотрансферазы – АЛТ), также могут потребоваться назначение фармакотерапии [11–16] и обязательная коррекция массы тела. Согласно Американским рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП от 2012 г., у этого положения был самый высокий уровень доказательности – 1А, где «1» означает сильную доказательность и «А» означает, что данная рекомендация вряд ли будет изменена с учетом накопления каких-то новых сведений и получения новых данных в результате проведения новых исследований. Для того чтобы выраженность стеатоза была уменьшена, необходимо снизить массу тела на 3–5%, а для того чтобы уменьшить выраженность некрвоспалительных изменений, необходимо более выраженное снижение массы тела – на 10%. Уровень доказательности данного положения – 1В.

Хорошо известны и давно с успехом применяются в лечении НАЖБП препараты *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК), которые показали свою эффективность в терапии НАСГ в отношении снижения уровня АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также уровня  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) [1, 3, 6, 24, 25]. Важно, что препараты УДХК могут корректировать и повышенный уровень липидов, снижать уровень холестерина (ХС), триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Важным эффектом УДХК является выраженный мембранопротективный эффект, выявлена базисная связь молекулы УДХК с метаболизмом липидов и углеводным гомеостазом, что является показанием для применения этого препарата у больных с нарушением толерантности к глюкозе и СД [24, 25].

Исходя из патогенетических особенностей развития НАЖБП и НАСГ, безусловно, логично использование антиоксиданта, которым является *витамин Е*. Было показано в исследовании A.Sanyal и соавт. [20], что витамин Е в дозе 800 МЕ в день улучшает гистологическую картину больных НАСГ, у которых не было СД. Уровень доказательности данного положения составил 1В. В то же время Американская ассоциация по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), по данным 2012 г., не дает рекомендаций о безусловном и стопроцентном использовании данного препарата. До получения новых данных об эффективности витамина Е препарат не может быть рекомендован для лечения НАСГ у больных диабетом, жировой болезнью печени без биопсии печени и циррозе в исходе НАСГ.

Это связано с тем, что в ряде исследований было показано: на фоне приема данного препарата у ряда пациентов без каких-либо предшествующих факторов риска было отмечено развитие рака предстательной железы, что, безусловно, насторожило исследователей и заставило воздержаться от широкой рекомендации витамина Е.

В лечении больных НАЖБП применяются препараты *S-аденозилметионина*. По механизму действия S-аденозилметионина, который является донором метильных групп и предшественником глутатиона, важного внутриклеточного антиоксиданта, можно предположить, что это является доказательной базой для его применения при НАЖБП. В ряде работ отечественных и зарубежных авто-

ров показаны снижение уровня трансаминаз и уменьшение выраженности стеатоза у больных НАЖБП на фоне приема S-аденозилметионина [1, 3, 30].

Широко применяются в лечении НАЖБП инсулиносенситайзеры, такие как *метформин*, уменьшающие ИР [17, 18]. Также в одном из исследований, данные которого были опубликованы в 2011 г., показано, что метформин одинаково эффективен в отношении трансаминаз и в отношении гистологической картины у больных НАЖБП в комбинации с изменением образа жизни, по сравнению с изменением только образа жизни. Однако в отношении этого препарата пока не существует универсальной доказательной платформы, которая бы говорила о доказанной эффективности данного препарата у больных НАЖБП [34–37].

В связи с тем, что у больных НАЖБП в подавляющем большинстве случаев – 80%, имеется различная степень выраженности дислипидемии, целесообразно применение *статинов* [6, 11, 12]. В то же время ряд исследователей очень осторожно относятся к назначению статинов, поскольку есть сообщения об их гепатотоксичности [1, 3]. Существуют различные точки зрения, насколько безопасно применение статинов: можно ли назначить больным статины, если уже имеет место повышение уровня трансаминаз, и до какого уровня может быть это повышение.

Согласно рекомендациям AASLD по диагностике и лечению НАЖБП, статины могут быть использованы для лечения дислипидемии при стеатозе и НАСГ, если уровень трансаминаз не превышает 3 норм. Уровень доказательности данного положения – 1В. При повышении АСТ и АЛТ более 3 норм возможна комбинация препаратов, в частности, комбинация статинов с препаратами УДХК. При повышении уровня трансаминаз на фоне приема статинов гепатотоксический эффект может быть нивелирован за счет дополнительного назначения препаратов УДХК (в дозе 15 мг/кг массы тела).

В настоящее время разрабатываются новые препараты для лечения НАЖБП. Среди них можно отметить: *GS 9450, пероральный ингибитор каспаз – ферментов*, обеспечивающих апоптоз; ингибитор апоптоза – TRO19622, лекарственного средства, способного увеличивать продолжительность жизни кардиомиоцитов, нейронов и гепатоцитов. Предположительным механизмом действия препарата является связывание с белками мембраны митохондрий, регулирующих апоптоз; ингибитор фосфодиэстеразы – ASP9831, антагонист каннабиноидных рецепторов 1-го типа CP-945598 и рекомбинантный лептин.

Обоснованным и перспективным является применение препарата таурина, обладающего гиполлипидемическим действием, улучшающим микроциркуляцию и повышающим чувствительность к инсулину [3].

Предположительно эффективным препаратом в лечении НАЖБП является *обетихоловая кислота* – агонист FXR [8, 9]. Обетихоловая кислота обладает антихолестатическими и гепатопротективными свойствами. В многоцентровом рандомизированном исследовании применение обетихоловой кислоты у больных НАСГ приводило к значительному регрессу воспалительных явлений в печени по данным биопсии [4, 9]. Тем не менее, терапия обетихоловой кислотой была ассоциирована со значительным увеличением уровней триглицеридов и ХС ЛПНП в крови, а также снижением концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Учитывая, что большинство пациентов с НАСГ находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, данные побочные явления клинически релевантны. В настоящее время препарат и его аналоги проходят дальнейшие исследования.

*Ингибиторы НАДФН-оксидазы (доклинические исследования)*. НАДФН-оксидазы экспрессируются в звездчатых клетках печени и играют значимую роль в индукции

воспаления и фиброгенеза. Гиперэкспрессия данного ферментного комплекса (преимущественно 1 и 4-го типа) наблюдается у пациентов с НАСГ и циррозом печени. В доклинических исследованиях GKT137831 – селективный ингибитор НАДФН-оксидазы 1 и 4-го типа – продемонстрировал свою эффективность в регрессии некровоспаления и фиброза у животных. В ближайшее время ожидается инициация первых этапов клинического исследования этого препарата у пациентов с патологией печени.

Патогенетически обоснованными и перспективными препаратами в лечении НАЖБП являются *пробиотики* [3, 22], которые сейчас довольно часто применяются при различных метаболических заболеваниях, в том числе у больных СД; а также *шапероны* – белки, участвующие в формировании человеческих протеинов, при этом сами не входящие в структуру белка; *агонисты рецепторов*, активируемых пероксисомными пролифераторами  $\alpha$  и  $\delta$ ; *ингибиторы каспаз*, которые оказывают положительные биохимические эффекты ингибирования ферментов, участвующих в реализации программы апоптоза; *блокаторы каннабиноидных рецепторов 1-го типа*, ответственных за пищевое поведение и пищевую аддикцию, *модуляторы аутофагии* (феномена клеточной гибели в неблагоприятных условиях путем самопереваривания лизосомальными ферментами).

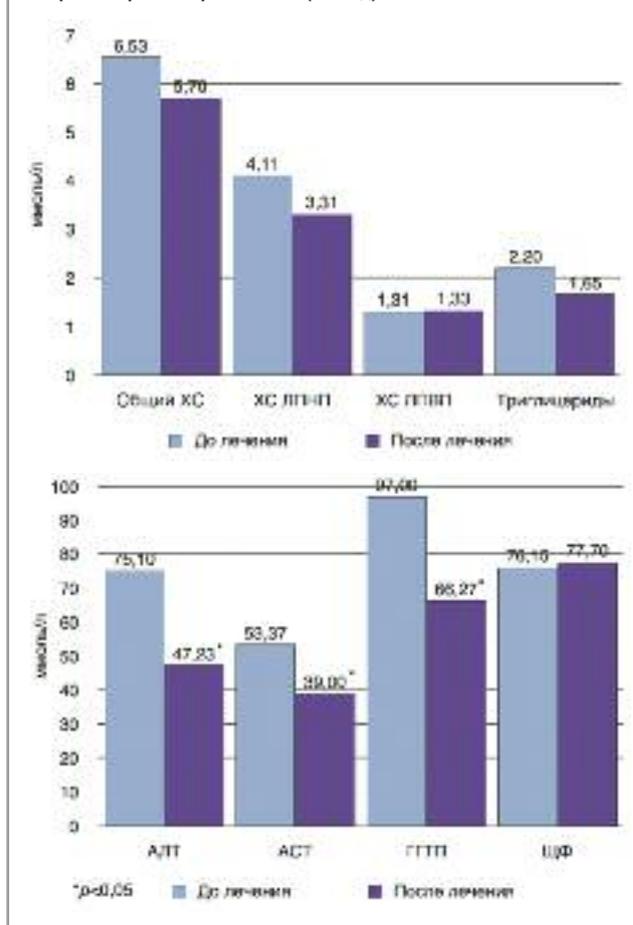
Некоторые производные желчных кислот в пилотных и экспериментальных исследованиях демонстрируют свою вероятную нишу при лечении НАЖБП. Речь идет о тауроуродезоксихолевой кислоте, которая представляет собой ингибитор стресса эндоплазматического ретикула. Пока для нее имеются только экспериментальные данные при НАЖБП. Есть некоторые пилотные работы, посвященные ингибиторам всасывания ХС (эзетимиб), но они малочисленны и не позволяют судить об их эффективности в лечении НАСГ. В лечении больных СД 2 и НАЖБП применяются ингибиторы натрия-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) – например канаглифлозин.

Комитет по лекарственным средствам для применения у людей (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Европейского агентства по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, EMA) рекомендовал к одобрению препарат канаглифлозин (canagliflozin), предназначенный для лечения СД 2. Препарат рекомендуется использовать в качестве средства для улучшения гликемического контроля у пациентов, страдающих данным заболеванием. Клинические исследования канаглифлозина III фазы включали 9 испытаний с участием 10 300 пациентов. Ранее препарат уже получил одобрение FDA для применения пациентами с СД 2 [38–40]. Ингибируя SGLT2, канаглифлозин уменьшает реабсорбцию прошедшей фильтрацию глюкозы и снижает почечный порог для глюкозы, тем самым повышая выведение глюкозы почками, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови при помощи инсулинонезависимого механизма у пациентов с СД 2. Увеличение выведения глюкозы почками посредством ингибирования SGLT2 также приводит к осмотическому диурезу, мочегонный эффект – к снижению артериального давления; увеличение выведения глюкозы почками – к потере калорий и, как следствие, снижению массы тела.

Медикаментозная коррекция массы тела включает и препараты периферического действия.

Препарат периферического действия *орлистат* – блокатор кишечных липаз, подавляя активность желудочно-кишечных липаз, уменьшает всасывание жиров, вызывая дефицит энергии и снижение массы тела. Уменьшая количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишки, данный препарат снижает растворимость и всасывание ХС и гиперхолестеринемии. Преимущество ор-

Рис. 7. Динамика липидного спектра и печеночных ферментов на фоне терапии орлистатом (12 нед).



листата заключается в том, что его можно использовать больным с ожирением разных возрастных групп, так как данный препарат работает изолированно в кишке, не воздействуя на другие органы и системы [19]. Препарат назначается в дозе 120 мг до 3 раз в сутки после приема пищи. Препарат, ингибируя желудочную и панкреатическую липазы, способствует уменьшению всасывания жиров в тонкой кишке примерно на 30%. Показанием к его применению являются индекс массы тела не менее 30 кг/м<sup>2</sup>, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Применение орлистата при НАЖБП вызывает значительный интерес, в особенности из-за способности снижать количество висцерального и абдоминального жира. Показано, что при снижении массы тела на 5% улучшается профиль ИР, уменьшается степень стеатоза печени [19]. При снижении более чем на 9% к этим изменениям прибавляются уменьшение степени воспаления печени, баллонной дегенерации, а также повышение уровня адипонектина. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности орлистата при НАЖБП выявило, что помимо снижения массы тела было достигнуто уменьшение размеров печени и признаков стеатоза по данным ультразвукового исследования. Применение орлистата статистически значимо способствует обратному развитию фиброза и стеатоза печени [19].

По данным Всемирной гастроэнтерологической организации [41]:

- орлистат умеренно эффективен в снижении массы тела и обладает противоречивыми данными о риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и профилях различных побочных действий;
- у пациентов с эссенциальной гипертензией диетотерапия или применение орлистата снижает массу тела и уровень артериального давления;

Показатели липидного спектра крови у больных НАЖБП и ИР до и после лечения орлистатом, М±m (ммоль/л)				
	Общий ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	Триглицериды
<b>Больные с нарушенной толерантностью к глюкозе, получавшие терапию орлистатом</b>				
До лечения	7,25±0,84	4,84±0,93	1,67±0,07	2,2±0,12
16 нед лечения	7,20±0,75*	4,26±0,76	1,15±0,10*	1,73±0,048*
<b>Больные СД 2, получавшие терапию орлистатом</b>				
До лечения	6,02±0,09	3,94±0,46	1,84±0,23	2,42±0,07
16 нед лечения	5,3±0,18*	3,4±0,57	1,80±0,15	1,74±0,20*

\* $p < 0,05$ .

- одно из исследований действия орлистата в комбинации с изменением жизненного стиля показало, что снижение массы тела на 3% больше, чем при одном только изменении образа жизни;
- орлистат представляет собой ингибитор триглицерол липазы и вызывает сокращение всасывания жира в просвете кишечника на 30%;
- доступен в безрецептурной форме (ОТС) в малых дозировках в США (60 мг 3 раза в день); Орсотен® Слим, зарегистрированный в России, также представлен в дозировке 60 мг;
- была доказана эффективность орлистата в снижении массы тела на 2% больше по сравнению с плацебо в срок от 4 до 24 мес применения;
- эффективность орлистата зависит от наличия в диете жиров, поэтому пациенты, принимающие орлистат, должны ограничивать их потребление.

К побочным действиям препарата относят маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, стеаторею, учащение дефекации и недержание кала. Данные побочные действия, с одной стороны, являются показателем «работы» препарата, но, с другой – могут служить поводом для отказа от его приема, в частности у молодых пациентов, по причине возникновения физического неудобства и эмоционального дискомфорта.

В некоторых случаях могут возникать болевые ощущения в кишке (по типу кишечной колики), что является причиной отмены препарата.

### Собственные данные

Эффективность орлистата (Орсотен®, КРКА) в дозе 120 мг 3 раза в сутки по результатам собственных исследований оценивалась в группе из 76 пациентов (43 женщины и 33 мужчины). Средний возраст больных составил  $39 \pm 2,55$  года. Переносимость препарата оценена как удовлетворительная, без значимых побочных эффектов. В группе орлистата наблюдалось статистически значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ ( $p < 0,05$ ). Отмечено снижение общего ХС ЛПНП, триглицеридов (рис. 7, см. таблицу). Индекс массы тела снизился на 5,34% ( $p < 0,001$ ).

### Заключение

Коррекция массы тела: соблюдение низкокалорийной диеты, подвижный образа жизни, увеличение физической активности, модификация пищевого поведения, изменение пищевой аддикции – является залогом успешного лечения НАЖБП и предотвращения развития метаболических заболеваний, снижения сердечно-сосудистых рисков и потребности в бариатрических операциях.

Если снижение массы тела на 5–10% не достигнуто в течение 6 мес, следующим этапом является та же самая базовая тактика в сочетании с медикаментозной терапией.

Препаратом выбора медикаментозной коррекции массы тела является орлистат 120 мг.

Ожирение требует проведения длительного лечения и пожизненного наблюдения. Очень важно, чтобы ведение па-

циента осуществлялось мультидисциплинарно – с участием терапевтов, диетологов, педиатров и эндокринологов.

Таким образом, на сегодняшний день можно сделать вывод, что пациентам с НАЖБП необходим комплекс лечебных мер с учетом индивидуальных особенностей болезни и коморбидности. Для оценки эффекта того или иного препарата и их комбинаций, по-видимому, требуются многолетние исследования.

### Литература/References

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. *Терапевт. арх.* 2007; 79 (8): 1–4. / Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Maevskaia M.V. Patogeneticheskoe lechenie nealkogol'nogo steatogepatita: obosnovanie, effektivnost', bezopasnost'. *Terapevt. arkh.* 2007; 79 (8): 1–4. [in Russian]
2. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Рос. мед. вести.* 2010; 2: 72–8. / Drapkina O.M., Gatsolaeva D.S., Ivashkin V.T. Nealkogol'naiia zhirovaia bolezn' pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma. *Ros. med. vesti.* 2010; 2: 72–8. [in Russian]
3. Звенигородская Л.А. Органы пищеварения и атеросклероз. М.: Медпрактика-М, 2011; с. 149–76. / Zvenigorodskaya L.A. Organy pishchevarenia i ateroskleroz. M.: Medpraktika-M, 2011; s. 149–76. [in Russian]
4. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в патологии печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010; 4: 7–15. / Ivashkin V.T. Iadernye retseptory v patologii pecheni. *Roc. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2010; 4: 7–15. [in Russian]
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в РФ: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 6: 31–41. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezn' pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v RF: rezul'taty issledovaniia DIREG 2. *Roc. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2015; 6: 31–41. [in Russian]
6. 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; 64 (6): 1388–402.
7. Dajani A, Abu Hammour A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22 (2): 91–105.
8. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9972): 956–65.
9. Fang S, Suh JM, Reilly SM et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015; 21 (2): 159–65.
10. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 58 (6): 1941–52.
11. Athyros VG 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; 376 (9756): 1916–22.
12. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009; 51: 548–56.
13. Park H, Shima T, Yamaguchi K et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 101–7.
14. Loomba R, Sirlin CB, Ang B et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 2015; 61 (4): 1239–50.

15. Charlton MR, Burns JM, Pederson RA et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249–53.
16. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintman GB et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transplant* 2010; 16: 431–9.
17. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 853–60.
18. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R et al. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (7): 2347–53.
19. Hussein O et al. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Digestive diseases and sciences* 2007; 20. 10: 2512–9.
20. Sanyal AJ et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (12): 1107–15.
21. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64 (1): 73–84.
22. Solga SF, Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol* 2003; 38: 681–7.
23. Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int* 2012; 32: 701–11.
24. Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140.
25. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54 (5): 1011–19.
26. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; Aug 10 [Epub ahead of print].
27. Hallsworth K, Fattakova G, Hollingsworth KG et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011; 60: 1278–83.
28. Fang S, Suh JM, Reilly SM et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015; 21 (2): 159–65.
29. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003; 115 (Suppl. 8A): 24S–28S.
30. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol* 1998; 4: 246–58.
31. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K et al. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23 (2): 201–29.
32. Azzout-Marniche D, Becard D, Guichard C et al. Insulin effects on sterol regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) transcriptional activity in rat hepatocytes. *Biochem J* 2000; 350: 389–93.
33. Namikawa C, Shu-Ping Z, Vyselaar JR et al. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and manganese su-peroxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2004; 40: 781–6.
34. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (2): 172–82.
35. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (7): 853–60.
36. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2009; 46 (2): 113–8.
37. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemp Clin Trials* 2010; 31 (1): 62–70.
38. Babu A. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2013; 49 (6): 363–76.
39. Nisly SA, Kolanczyk DM, Walton AM. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70 (4): 311–19.
40. INVOKANATM [prescribing information]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; March 2013.
41. James Toouli, Michael Fried et al. Obesity. *World Gastroenterology Organisation Global Guideline*. 2009. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-russian-2009.pdf>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Звенигородская Лариса Арсентьевна** – д-р мед наук, проф. вед. науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ МКНЦ. E-mail: msl@rambler.ru  
**Шинкин Михаил Викторович** – мл. науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ МКНЦ. E-mail: jendis@yandex.ru