

Неалкогольная жировая болезнь печени: современные аспекты этиопатогенеза и лечения

Н.В. Ефименко¹, А.С. Кайсинова¹, Т.Е. Федорова¹, Т.И. Ледовская², Е.Н. Чалая²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ПГНИИК ФМБА России), г. Пятигорск;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский клинический центр» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России), г. Волгоград

Представлен обзор литературы по актуальной проблеме современной медицины – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Современные представления о патогенезе НАЖБП выделяют два этапа её развития («two-hits model»). В качестве основной причины формирования каскада метаболических нарушений рассматривается феномен инсулинорезистентности. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушение поступления глюкозы в клетки приводят к развитию гиперинсулинемии, поступлению увеличенного количества свободных жирных кислот в печень и развитию стеатоза («1 удар»). Липотоксичность приводит к повышению образования свободно-радикальных активных форм кислорода, которые способствуют прогрессированию патологического процесса и переходу стеатоза в стеатогепатит («2 удар» – окислительный стресс). Важную роль играет также нарушение секреции адипоцитокинов.

Наиболее важными задачами лечения неалкогольной жировой болезни печени являются: коррекция метаболических нарушений (снижение массы тела, диета, физические нагрузки); повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы); гиполипидемическая терапия (статины); лечение окислительного стресса (витамин Е, урсоловая/оксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды); восстановление микробиоценоза кишечника. Санаторно-курортное лечение (диета, питьевые минеральные воды, бальнеотерапия, лечебная физкультура) активизирует основные регуляторные системы организма и оказывает влияние на основные патогенетические звенья неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, курортная терапия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является актуальной проблемой современной медицины и представляет собой самостоятельную нозологическую единицу, которая включает в себя спектр клинико-морфологических изменений паренхимы печени: стеатоз (жировая дистрофия), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), естественное течение которых может привести к развитию терминальных стадий заболевания – циррозу и раку печени [2, 5, 9, 31].

Истинная распространённость этого заболевания до сих пор точно неизвестна. Большинство имеющихся данных на момент публикаций основаны на результатах исследований в специализированных клини-

ках. В целом, распространённость НАЖБП в общей популяции Северной Америки и Европы, по данным эпидемиологических исследований, составляет от 23% до 40% населения [29]. У больных, имеющих сочетание сахарного диабета 2 типа и морбидного ожирения, НАЖБП, по некоторым данным, выявляется практически в 100% случаев [10,43].

В зависимости от установленных этиологических факторов выделяют первичную и вторичную НАЖБП. Центральная роль в патогенезе первичного стеатоза принадлежит феномену инсулинорезистентности, поэтому он рассматривается в рамках печёночной манифестации метаболического синдрома [1,42].



Причины вторичной НАЖБП весьма разнообразны и нередко сочетаются между собой и с первичной формой заболевания: лекарственные препараты (глюкокортикоиды, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства и др.); синдром мальабсорбции; синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке; быстрое похудание; полное длительное парентеральное питание (особенно несбалансированное по жирам и углеводам); воспалительные заболевания кишечника; абетапопротеинемия; липодистрофия конечностей; болезнь Вебера – Крисчена; болезнь Вильсона – Коновалова [32].

Современные представления о патогенезе НАЖБП позволяют выделить, как минимум, два этапа её развития (теория «двух ударов» – «two-hits model») [8,34]. В качестве основной первопричины формирования каскада метаболических нарушений рассматривается феномен инсулинорезистентности, проявляющийся снижением чувствительности тканевых рецепторов к инсулину на фоне нормальной или повышенной его выработки [16,44].

Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушение поступления глюкозы в клетки приводят к развитию гиперинсулинемии, повышению скорости липолиза в жировой ткани, поступлению увеличенного количества свободных жирных кислот в печень, снижению скорости их β -окисления и усилению эстерификации, таким образом, избыточному образованию триглицеридов в печени и развитию стеатоза («второй удар») [17,40].

Избыточное накопление свободных жирных кислот в гепатоцитах играет важную роль в патогенезе НАЖБП. Причинами «перегрузки» жирными кислотами могут быть: избыточное поступление после приёма пищи (вследствие гиперлипидемии «пищевых» триглицеридов) и вне её приёма (вследствие активного липолиза в жировой ткани, присущего инсулинорезистентности); снижение активности бета-окисления жирных кислот в гепатоцитах, характерное для инсулинорезистентности или связанное с воздействием лекарств (при вторичной НАЖБП); нарушение транспорта липопротеидов очень низкой плотности из гепатоцитов, нарушение синтеза апопротеинов С, Е и В₁₀₀ [37]. Длительно существующая инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия приводят к развитию атерогенной дислипидемии, которая характеризуется гипертриглицеридемией, повышением уровня липопротеинов низкой плотности и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности [14,25].

На фоне накопления жирных кислот и триглицеридов в клетках печени начинает проявляться эффект «липотоксичности» – важнейшей составляющей теории множественных параллельных толчков, опосредованный несколькими механизмами [3,4].

Свободные жирные кислоты способны оказывать прямое повреждающее действие на гепатоциты, но основной механизм их действия, ведущий к развитию воспалительных изменений, связан с индукцией перекисного окисления липидов (ПОЛ) – важнейшего патогенетического фактора неалкогольного стеатогепатита. Наличие большого количества окисляемого жира может играть роль пускового фактора ПОЛ, так как он сам является индуктором синдрома P450 2E1, генерирующего активные формы кислорода (АФК) [30].

Вместе с тем, у значительной части пациентов с НАЖБП стеатоз никогда не прогрессирует до стадии воспалительно-некротических изменений и образования фиброзной ткани. Этот факт позволяет предположить, что для индукции ПОЛ и образования АФК требуется наличие и других факторов, которые ещё недостаточно изучены [38]. На роль индукторов P450 2E1 у пациентов, не употребляющих алкоголь, помимо свободных жирных кислот, претендуют эндогенные кетоны и альдегиды, а также пищевые нитрозамины. Считается также, что эндотоксины кишечных бактерий и провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8), вырабатываемые под их воздействием, также могут способствовать развитию воспалительных явлений в ткани печени. При этом, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и другие дисбиотические изменения могут выступать в качестве самостоятельной причины развития НАЖБП или служить дополнительным фактором риска.

Немаловажную роль в патогенезе НАЖБП отводят генетическому полиморфизму генов, участвующих в регуляции метаболизма липидов и углеводов. МикроРНК-10b miRNA-10b регулирует накопление липидов и уровень триглицеридов в культуре клеток L02, подавляя синтез α -рецепторов. PPAR- α активируют гены ферментов окисления свободных жирных кислот и подавляют их транспорт в гепатоциты. Блокада этих рецепторов, вероятнее всего, и служит непосредственной причиной развития стеатоза [49]. Полиморфизм генов ENPP1/PC-1 Lys121Gln и IRS-1 Gly972Arg – маркёр повышенного риска фиброза печени и более злокачественного течения заболевания. Полиморфизм гена PNPLA3, кодирующего синтез белка адипонутрина, приводит к снижению активности триацилглицеролгидролаз и увеличению концентрации триглицеридов за счёт снижения диглицеридов, а полиморфизм гена MTP-493 G/T, кодирующего белок-переносчик триглицеридов – в аполипопротеины очень низкой плотности. Нефункциональность этого белка приводит к нарушению утилизации липидов из клеток печени [41].

В любом случае, перегрузка механизма бета-окисления жирных кислот, активация их P450 2E1-зависимого окисления, разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях приводят к повышению образования свободно-



радикальных активных форм кислорода. Активные формы кислорода (АФК) являются мощными факторами, способствующими прогрессированию НАЖБП и переходу стеатоза в стеатогепатит [33]. АФК индуцируют перекисное окисление липидов, что ведёт к повреждению мембран клеточной и митохондриальной стенки, а в конечном итоге, к гибели клетки. [39]. Кроме этого, АФК индуцируют продукцию ряда цитокинов (ФНО- α , ТФР α , ИЛ-8), что ведёт к индукции апоптоза гепатоцитов, воспалительной инфильтрации и фиброзу. И, наконец, АФК вызывают экспрессию на поверхности мембран гепатоцитов Fas-лигандов, где в норме экспрессируется Fas-рецептор. При этом Fas-лиганд одного гепатоцита способен реагировать с Fas-рецептором другого, вызывая Fas-опосредованный апоптоз [26].

В развитии НАЖБП, кроме инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, важную роль играет нарушение секреции адипоцитокинов. При ожирении секретируемые жировой тканью, преимущественно в избытке, адипоцитокины и медиаторы воспаления (лептин, фактор некроза опухолей, адипонектин, интерлейкины-6, -8 и др.) могут способствовать развитию инсулинорезистентности, а также оказывать самостоятельное влияние на процессы ангио- и атерогенеза. При метаболическом синдроме стимулируется повышение уровня лептина, стимулирующего воспаление и фиброз, и снижение уровня адипонектина, который тормозит процессы образования соединительной ткани. В целом эффект таких гормональных изменений – провоспалительный и профибротический [48].

В настоящее время не существует какой-либо общепринятой терапии для НАЖБП или НАСГ. Современное лечение этого заболевания определяется присутствием ассоциирующихся с НАЖБП факторов риска у конкретного пациента. Общей целью должно быть улучшение качества жизни пациента и в перспективе – снижение сердечно-сосудистой и печёночной заболеваемости и смертности [35].

Так как большинство пациентов с НАЖБП страдают ожирением, инсулинорезистентностью и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует снижение веса у этих больных приблизительно на 10%. Важным представляется постепенное снижение веса не более 1,0-1,5 кг в неделю. Более быстрое снижение массы тела может приводить к прогрессированию заболевания [37].

Признаками несбалансированного стеатогенного питания жителей современных городов считается обилие продуктов с высоким содержанием в чистом виде легко усвояемых углеводов, насыщенных жиров, сопутствующий дефицит в рационе питания полиненасыщенных жирных кислот, эссенциальных фосфолипидов (витамин F) и антиоксидантов,

недостаточное количество растительной клетчатки и природных холеретиков. Диетические рекомендации сводятся к ограничению суточной калорийности до 1700 ккал. При этом структура питания должна быть сбалансирована. Количество быстро усвояемых углеводов снижается до 150 г/сут. При питании отдаётся предпочтение с большим содержанием растительной клетчатки и низким гликемическим индексом. Ограничивается потребление животных жиров с переходом на растительные, содержащие омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты, до 30 г/сут. [18].

Отдельное внимание уделяется умеренным аэробным нагрузкам, которые должны длиться как минимум 30-40 минут ежедневно, что составляет около 3000-3500 ккал. Увеличение физической активности способствует снижению уровня глюкозы, а также профилактике сахарного диабета при наличии у больного инсулинорезистентности. По данным ряда исследований, эффективность физической нагрузки сопоставима с применением метформина. Для больных, имеющих сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы, целесообразно дозирование физической активности до 3-5 раз в неделю [47].

Принимая во внимание тот факт, что инсулинорезистентность является основным патофизиологическим звеном при НАЖБП, изучению подверглись два класса средств, повышающих чувствительность клеточных рецепторов к инсулину – бигуаниды и глитазоны. Одним из эффективных лекарственных препаратов из группы бигуанидов является метформин. В результате его применения повышается печёночная и периферическая чувствительность к инсулину за счёт увеличения утилизации глюкозы на периферии, уменьшения скорости образования глюконеогенеза в печени и снижения всасывания углеводов слизистой оболочкой кишечника. Его назначение уменьшает стеатоз и гепатомегалию [7].

Препараты группы тиазолидиндионов (ТЗД) действуют как агонисты PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), позитивно влияя на инсулинорезистентность и метаболизм глюкозы и липидов. Препараты II поколения ТЗД (пиоглитазон и росиглитазон) являются более безопасными. Sanyal и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании показали, что комбинированная терапия витамином E и пиоглитазоном оказывала существенно больший эффект, чем монотерапия витамином E, на показатели степени стеатоза печени, однако по другим гистологическим данным отличий не было [45].

В условиях сочетания атерогенной дислипидемии и НАЖБП используется также гиполипидемическая терапия, которая требует дифференцированного подхода. К настоящему времени выполнено ограниченное число исследований эффективности



и безопасности статинов для лечения НАЖБП. С одной стороны, по мнению некоторых учёных, положительный эффект статинов преодолевает риск побочных печёночных эффектов. К тому же статины могут оказаться эффективными при стеатозе благодаря способности уменьшать доставку свободных жирных кислот в печень. Однако с другой стороны – действие статинов на клетку при НАЖБП до конца не изучено. Например, существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включёнными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальными пролифераторами. Также установлено, что статины могут вызывать дозозависимое повышение уровней трансаминаз более чем в 3 раза [46]. Таким образом, наличие НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии и диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения у данной категории больных.

Доказано, что окислительный стресс способствует воспалению при НАЖБП. В качестве антиоксидантов при НАЖБП применяют витамины. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* у человека и животных были получены противоречивые результаты. Так, Harisson и соавт. при проведении межгруппового анализа не смогли показать позитивного эффекта комбинации витаминов E и C после 6 мес. терапии по сравнению с плацебо [36]. Но некоторые учёные, основываясь на результатах ряда исследований, подтверждают эффективность витамина E в дозе 400–2000 МЕ в сутки как в отношении нормализации трансаминаз, так и улучшения гистологической картины [47].

При лечении НАЖБП широко используются гепатопротекторы, в частности урсодезоксихолевая кислота. Это гидрофильная жёлчная кислота, которая действует посредством конкурентного замещения гепатотоксичных гидрофобных эндогенных желчных кислот, сводя к минимуму их токсичность, подавляя окислительный стресс и уменьшая повреждение печени. В ряде клинических исследований было показано положительное влияние урсодезоксихолевой кислоты как на гистологическую картину при НАЖБП, так и на уровень сывороточных трансаминаз [27].

В последнее время был проведён ряд рандомизированных исследований, показавших эффективность использования эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в лечении НАЖБП. ЭФЛ представляют собой препараты с высоким содержанием высокоочищенного фосфатидилхолина, полученного из бобов сои. Принципиальным отличием 1,2-диолилеоил-фосфатидилхолина – главного компонента ЭФЛ – от обычных фосфолипидов, является наличие дополнительной молекулы линолевой кислоты в 1-й позиции, что позволяет ему заполнять дефекты мембраны, увеличивая тем самым ее гибкость и текучесть. Таким

образом, препараты ЭФЛ являются мембранотропными, в механизме их действия важная роль принадлежит заместительному эффекту. За более чем полувековую историю тщательным образом были изучены фармакологические свойства ЭФЛ и их терапевтические эффекты в экспериментальных и многочисленных клинических исследованиях и в широкой медицинской практике. Наиболее изучен гепатопротективный эффект ЭФЛ. Экзогенные ЭФЛ, поступающие в организм в составе лекарственных препаратов, оказывают позитивное влияние на метаболизм липидов и белков, дезинтоксикационную функцию печени, восстановление и поддержание клеточной структуры гепатоцитов, подавляют жировое перерождение и образование соединительной ткани в печени. При повреждениях печени ЭФЛ ускоряют процесс регенерации гепатоцитов. Таким образом, предпосылками для использования ЭФЛ при НАЖБП являются их комплексное влияние на процессы восстановления клеточных мембран, антиоксидантное, противовоспалительное, антифибротическое и липидкорректирующее действие [1, 11].

Таким синдром избыточного бактериального роста играет важную роль в формировании стеатоза печени, то его необходимо диагностировать и проводить коррекцию. Антибиотики рекомендуются только при наличии верифицированной чувствительной условно-патогенной флоры в кишечнике. Преимуществом выбора при этом принадлежит препаратам, обладающим способностью хорошо накапливаться в жёлчи с эффектом вторичного прохождения через желудочно-кишечный тракт, к которым относятся фторхинолоны первого поколения (ципрофлоксацин). Также могут использоваться кишечные антисептики, типа метронидазола или нифуроксазид (эрсефурил), и не всасывающиеся в кишечнике препараты, например рифаксимин [19].

Не существует медикаментозного средства, однозначно улучшающего течение НАЖБП, в связи с чем продолжается поиск перспективного терапевтического метода. Кроме того, нельзя забывать о возможности побочных эффектов медикаментозных средств, в том числе и неблагоприятного воздействия на функции печени. В этом отношении актуальным представляется поиск новых методов коррекции жирового обмена и инсулинорезистентности в сфере немедикаментозных способов воздействия.

Санаторно-курортное лечение (диетотерапия, питьевые минеральные воды, бальнеотерапия, лечебная физкультура), активизирующее саногенетические процессы в организме путём влияния на регуляторные системы – гастроэнтеропанкреатическую, иммунную, нейроэндокринную, способно оказать значимое влияние на основные патогенетические звенья НАЖБП. В настоящее время ведутся активные исследования в этом направлении.



Питьевое лечение является одним из ведущих компонентов санаторно-курортного лечения заболеваний органов пищеварения, в том числе и НАЖБП. Питьевые минеральные воды, поступив в полость ЖКТ, воздействуют на многочисленные рецепторы, оказывая влияние на нервную и гуморальную регуляцию организма. Минеральные воды оказывают воздействие на секрецию гормонов гастроэнтеропанкреатической системы (гастрина, глюкагона, инсулина, секретина, холецистокинина), а также на секрецию гормонов надпочечников, щитовидной железы и др. При этом происходят приспособительные процессы, направленные на сохранение энтерального гомеостаза, активируются восстановительные механизмы, что лежит в основе терапевтического эффекта питьевого лечения [12,15]. Установлено благоприятное действие минеральных вод на функции печени. Под их воздействием происходит нормализация обменных процессов в гепатоцитах, усиливается синтез белка, РНК, ДНК, улучшается метаболизм жиров, реологические и ферментные свойства жёлчи, внутривенная гемодинамика [13,22].

Бальнеологическое лечение в виде общих ванн в большинстве случаев является одним из обязательных компонентов курортного лечения при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы. Это лечение направлено, главным образом, на коррекцию процессов нейрогуморальной регуляции, тканевого метаболизма, иммунного гомеостаза и регионарного кровообращения и других функций организма, что безусловно важно при патологии печени [22]. Большой интерес в комплексной терапии НАЖБП представляют слабосульфидные минеральные воды, которые являются донаторами сульфид-триплетных соединений, входящих в структуру основных антиоксидантных ферментов: глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, восстановленного глутатиона, что значительно тормозит свободнорадикальные процессы и повышает активность антиоксидантной защиты организма [20]. Благоприятное действие сульфидных вод на функции печени и деятельность печени нашло подтверждение в экспериментальных работах Л.А. Терентьевой (1972), Л.Г.Чепик (1972), Ю.С.Осипова, И.В.Ефименко, Т.М. Симоновой (1992-2003) на моделях токсического гепатита. Исследования последних проведенные на базе Эссентукской и Пятигорской клиник ФГБУ ПГНИИ ФМБА России, показали, что комплексная курортная терапия метаболических поражений печени с применением питьевых минеральных вод и слабосульфидных минеральных ванн приводит к регрессии основных клинических проявлений заболевания, значительному улучшению основных функций печени и состояния её гемодинамики, способствует нормализации гормонального статуса, восстановлению содержания продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, замедляет развитие оксидативного стресса,

стабилизирует углеводный и липидный обмен [23]. В настоящее время также проводятся исследования влияния преформированных физических факторов при НАЖБП. В частности, имеются публикации о благоприятном действии магнитотерапии при НАЖБП. В Эссентукской клинике разработана методика магнитофореза даларгина на область печени при неалкогольных стеатогепатитах, способствующая нормализации перекисного гомеостаза и уменьшению проявлений оксидативного стресса, повышающая эффективность курсового лечения НАЖБП на 20% [21].

В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время проблема НАЖБП сохраняет несомненную актуальность, что диктует необходимость более глубокого изучения механизмов повреждения печени и поиска новых эффективных методов лечения и профилактики данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балухова Е.В. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени / Е.В. Балухова, Ю.П. Успенский // РМЖ. Болезни органов пищеварения. - 2011. - №28. - С. 1766-1769.
2. Богомолов П.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. Болезни печени и желчевыводящих путей / И.О. Богомолов, Ю.О. Шульпекова; под ред. В.Т. Ивашкина.- Изд-е 2-е, испр. и доп. – М.: М-Вести. - 2005. - С. 205-216.
3. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клин. перспективы гастроэнтерол. и гепатол. - 2009. - № 1. - С. 3-9.
4. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? / Е.И. Вовк // РМЖ. Болезни органов пищеварения. - 2011. - № 11. - С. 1038-1046.
5. Вялов С.С. Клинико-патологические аспекты гепатопротективной терапии у лиц молодого возраста / С.С. Вялов // Доктор.ру.- 2011. - № 5(64). - С. 42-48.
6. Вялов С.С. Использование скрининговых методов для выявления стеатогепатоза // Гепатология сегодня: тез. XVII конгр. - М. - 2012. - С. 40.
7. Гейвандова Н.И. Влияние инсулиновых сенситайзеров на некоторые показатели воспаления при неалкогольной жировой болезни печени / Н.И. Гейвандова, Н.Г. Белова, О.В. Фалеева, Г.А. Александрович // Мед. вестник Северного Кавказа. - 2011. - № 3(14). - С. 106-107.



8. Голофеевский В.Ю. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом / В.Ю. Голофеевский // Врач. - 2012. - № 8. - С. 8-11.
9. Гундерманн К.Й. Неалкогольная жировая болезнь печени: от определения к лечению / К.Й. Гундерманн // Рос. мед. вести. - 2009. - Т. XIV. - № 2. - С. 1-7.
10. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Д.С. Гацзолаева, В.Т. Ивашкин // Рос. мед. вести. - 2010. - № 2. - С. 72-78.
11. Драпкина О.М. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза / О.М. Драпкина // Consilium medicum (прилож. Гастроэнтерология). - 2009. - № 2. - С. 3-5.
12. Ефименко Н.В. Минеральные воды в реабилитации больных с неалкогольными поражениями печени на стационарном этапе / Н.В. Ефименко, А.С. Кайсинова, З.В. Мецаева [и др.] // Вопросы курортол., физиотерапии и леч. физкультуры. - 2012. - Т. 89, № 1. - С. 17-20.
13. Ефименко Н.В. Минеральная вода Тиб-2 в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом / Н.В. Ефименко, А.С. Кайсинова, З.В. Мецаева // Вестник Юга России. - 2012. - № 3. - С. 67-69.
14. Ефименко Н.В. Эффективность курортной терапии с применением питьевых минеральных вод Эссентукского типа при лечении неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа / Н.В. Ефименко, А.С. Кайсинова, Т.Е. Федорова, Л.А. Ботвинина // Вопросы курортол., физиотерапии и леч. физкультуры. - 2015. - № 3. - С. 14-17.
15. Козлова В.В. Физиологические механизмы действия различных питьевых минеральных вод / В.В. Козлова, М.Е. Котова // Инновационные факторы устойчивого развития туристско-рекреационных территорий: матер. VI Межд. конгр. - Пятигорск, 2011. - Т. 1. - С. 104-105.
16. Корочина И.А. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. / И.А. Корочина // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2008. - № 1. - С. 26-37.
17. Красильникова Е. Н. Синдром инсулинорезистентности и печень / Е.Н. Красильникова, А.А. Быстрова // Эффективная фармакотер. - 2011. - № 2. - С. 24-28.
18. Мехтиев С.Н. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной болезни печени / С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева // Эффект. фармакотерапия. - 2011. - № 2. - С. 50-56.
19. Минушкин О.Н. Неалкогольный стеатоз печени: диагностика, лечебные подходы / О.Н. Минушкин // Лечащий врач. - 2012. - № 2. - С. 45-49.
20. Осипов Ю.С. Применение сульфидных минеральных вод в комплексном курортном лечении больных хроническим антральным гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на стадии предраковой патологии желудка / Ю.С. Осипов, Н.В. Ефименко, И.Г. Эрешова [и др.] // Медицинская. - 2008. - 23 с.
21. Фёдорова Т.Е. Курортная терапия метаболических и токсико-химических поражений печени с применением магнитофореза даларгина / Т.Е. Фёдорова, Н.В. Ефименко // Курортная медицина. - 2013. - № 4. - С. 45-49.
22. Фёдорова Т.Е. Курортная терапия неалкогольной жировой болезни печени с применением питьевых минеральных вод эссентукского типа / Т.Е. Фёдорова, Н.В. Ефименко, А.С. Кайсинова // Вопросы курортол., физиотерапии и леч. физкультуры. - 2012. - Т. 89, № 3. - С. 21-23.
23. Фёдорова Т.Е. Медицинская реабилитация больных с метаболическими и токсико-химическими поражениями печени на санаторно-курортном этапе / Т.Е. Фёдорова, Н.В. Ефименко, Л.А. Ботвинина // Курортная медицина. - 2015. - № 1. - С. 30-35.
24. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины / В.В. Чернявский // Новости медицины и фармации. - 2011. - № 4 (354). - С. 11-14.
25. Шилов А.М. Инсулинорезистентность, нарушения толерантности к глюкозе и их коррекция у пациентов с метаболическим синдромом / А.М. Шилов, А.О. Осия, И.В. Еремина [и др.] // Врач. - 2011. - № 2. - С. 16-20.
26. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени / Ю.О. Шульпекова // РЖГГК. - 2012. - № 1. - С. 45-55.
27. Cheung O. Recent Advances in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis / O. Cheung, A.J. Sanyal // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2010. - № 26(3). - P. 202-208.
28. Chiang J.Y.L. Bile acid metabolism / J.Y.L. Chiang // Joint EASLAASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. - Program and Abstracts. - P. 24.
29. Clark J.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States / J.M. Clark // Am. J. Gastroenterol. - 2003. - № 98. - P. 955-956.
30. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis / K. Cusi // Clin Liver Dis. - 2009. - № 13(4). - P. 545-563.
31. De Alwis N.M. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears / N.M. De Alwis, C.P. Day // J. Hepatol. - 2008. - № 48 (suppl 1). - P. 104-112.



32. Diche A.M. NaSH: lessons from animals models // Presentation at the Session Falk Symposium. - 2006. - №35(2). - P.157-159.
33. Foretz M. Regulation of hepatic metabolism by AMPK / M. Foretz, B. Viollet // J Hepatol. - 2011. - №54(4). - P. 827-829.
34. Garca, M.C. Non-alcoholic steatohepatitis / M.C.Garca // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2001. - № 24. - P. 395-402.
35. Ghouri, N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data / N. Ghouri, D. Preiss, N. Sattar. // Hepatology. - 2010. - №52. - P.1156-1161.
36. Harrison, S.A. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / S.A. Harrison, S. Torgerson, P.Hayashi [et al.] // Am J Gastroenterol. - 2003. - № 98. - P.2485-2490.
37. Hojo M. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis / M. Hojo, S. Watanabe. // Hepatol Res. - 2011. - № 41(3). - P. 209-216.
38. Kimura Y. Postprandial insulin secretion pattern is associated with histological severity in non-alcoholic fatty liver disease patients without known diabetes mellitus / Y. Kimura, H. Hyogo, Ishitobi, Y. Nabeshima, K. Arihiro-Chayama // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2011. - № 26. - P. 517-522.
39. Lewis J.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update / J.R. Lewis, S. Chhabra. // Digestive Diseases and Sciences. - 2010. - № 55. - P.560-578.
40. Musso G. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader. // Obesity Reviews. - 2010. - № 11(6). - P. 430-445.
41. Oliveira Claudia Pinto Marques Souza. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease / Oliveira Claudia Pinto Marques Souza, Stefano Jose Tadeu, Ana Mercedes Cavaleiro Ana Mercedes [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2010. - № 25. - P. 357-361.
42. Permana, P.A. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance / P.A.Permana, C. Menge, P.D. Reaven // Biochem Biophys Res Commun. - 2006. - № 341(2). - P. 507-514.
43. Ratziu V. A proposal for current and future therapeutic strategies for NAFLD. EASL Special Conference NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease. Bologna, Italy 2009. - Program and Abstracts. - P. 29.
44. Rizza R. Pathogenesis of Fasting and Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: Implications for Therapy / R. Rizza. // Diabetes. - 2010. - № 59(11). - P.2697-2707.
45. Sanyal A.J. Pioglitazone, Vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. / A.J. Sanyal, N.Chalasani, K.V. Kowalewski et al. // N Engl J Med. - 2010. - № 362(18). - P. 1675-1685.
46. Souza O. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in nonalcoholic fatty liver disease / O. Suoza, S. Tadeu, A. Cavaleiro // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2010. - № 25. - P. 357-361.
47. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease risk / G. Targher. // Curr. Cardio Risk. Rep. - 2010. - № 4. - P.32-39.
48. Tolman K.G. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease / K.G. Tolman, V. Fonseca, A. Dalpiaz, M.H. Tan // Diabetes Care. - 2007. - № 30. - P. 734-743.
49. Zheng L. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD / L. Zheng, L. Guo-cai, J. Sheng, Y. Yang // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2010. - № 25. - P. 156-163.



Summary

Nonalcoholic fatty liver disease: modern aspects etiopathogenesis and treatment

N.V. Efimenko¹, A.S. Kaysinova¹, T.E. Fedorova¹, T.I. Ledovskaya², E.N. Churina¹

¹ Federal State Budget Institution «Pyatigorsk State Research Institute of Balneology of the Federal Medical and Biological Agency», Pyatigorsk;

² Federal State Budget Institution «Volgograd Medical Clinical Centre» of the Federal Medical and Biological Agency, Volgograd

A review on the actual problem of modern medicine - nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Current views on the pathogenesis of NAFLD allocate two stages of its development («two-hits model»). As the main reasons for the formation of a cascade of metabolic disorders is considered a phenomenon of insulin resistance. Reduced sensitivity of peripheral tissues to insulin and impaired glucose entering the cells lead to the development of hyperglycemia, increased flow of free fatty acids in the liver and development of steatosis («one hit»). Lipid toxicity leads to increased formation of free-radical reactive oxygen species. Reactive oxygen species contribute to the progression of the pathological process and the transition of steatosis to steato-hepatitis («2 hit» – oxidative stress). An important role is also played by a violation of adipocytokines secretion.

The most important tasks of the treatment of non-alcoholic fatty liver disease are: correction of metabolic disorders (weight loss, diet, exercise); increased sensitivity of cell receptors to insulin (metformin, thiazolidinediones); lipid-lowering therapy (statins); treatment of oxidative stress (vitamin E, ursodeoxycholic acid, essential phospholipids); recovery of bowel microbiocenosis. Sanatorium treatment (diet, drinking mineral water, balneotherapy, physiotherapy) activates the main regulatory systems of the body and influences on the basic pathogenetic links of non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, sanatorium therapy

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ефименко Наталья Викторовна – директор
Федерального государственного учреждения
«Пятигорский государственный научно-
исследовательский институт курортологии
Федерального медико-биологического агентства»;
Россия, г.Пятигорск, пр.Кирова, д.30
E-mail: orgotdel@fmbamail.ru