

Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»



Обзор



Review

Цель обзора: анализ существующих методов лечения и ближайших перспектив фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. Эпидемия ожирения и быстрый рост частоты сахарного диабета привели к тому, что НАЖБП сейчас является самым распространенным заболеванием печени. Основные нелекарственные методы лечения НАЖБП — низкокалорийная диета с достаточным содержанием полиненасыщенных жиров и дозированные физические нагрузки с целью снижения веса. Среди лекарственных препаратов ведущие позиции занимают инсулиновые сенситайзеры, антиоксиданты (витамин Е) и препараты полиненасыщенных жирных кислот (Эссенциале форте Н). Ряд новых препаратов для лечения НАЖБП находится в процессе клинических испытаний.

Заключение. В связи с высокой распространенностью НАЖБП сейчас активно разрабатываются новые методы диагностики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, лечение, метаболический синдром.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 11–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14

Modern Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3g Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

Objective of the Review: To analyse existing methods of treatment and short-term perspectives in drug treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key Points: Obesity epidemic and the high rates of diabetes mellitus morbidity have caused NAFLD to be the most common hepatic condition. The main non-drug methods of NAFLD treatment are low-carb diet with sufficient polyunsaturates and controlled physical exercises to lose weight. Drugs used for management are insulin-sensitizing agents, antioxidants (vitamin E) and drugs containing polyunsaturated fatty acids (Essentiale Forte N). A number of novel drugs to treat NAFLD are currently investigated in clinical trials.

Conclusion: Due to high NAFLD prevalence rate, new methods of diagnostics and treatment of this disease are currently being developed.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, treatment, metabolic syndrome.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 11–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время относится к самым частым заболеваниям печени. Причиной этого является эпидемия ожирения. По данным ВОЗ, распространенность ожирения увеличилась в мире с 1980 г. в 2 раза. Общее количество пациентов с ожирением в мире — более 600 млн человек. Глобальная распространенность СД за тот же период выросла с 4,7% до 8,5% в 2014 г. [1]. Это привело к тому, что НАЖБП встречается у 25% жителей планеты [2].

В последние годы доказано, что НАЖБП может характеризоваться неблагоприятным течением. В США неалко-

гольный стеатогепатит (НАСГ) вышел на третье место среди причин цирроза печени [3] и на второе место среди причин трансплантации печени [4]. В связи с этим принципам ведения пациентов с НАЖБП уделяется огромное внимание. **Цель обзора** — анализ не только существующих методов лечения, но и ближайших перспектив фармакотерапии данной патологии.

НАЖБП определяется в настоящее время как заболевание, при котором происходит накопление жира в печени (более 5% от массы гепатоцитов) при отсутствии вторичных причин этого явления. Выделяют три основных фенотипа заболе-

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. E-mail: tjulia@bk.ru

Цуканов Владислав Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. E-mail: gastro@imprn.ru

вания: стеатоз, НАСГ, цирроз печени [5]. Важным аспектом диагностики НАЖБП является ограничение употребления алкоголя до 20–30 г этанола в сутки [6]. Следует учитывать, что «золотого стандарта» неинвазивной диагностики НАЖБП нет [1], то есть она по-прежнему остается диагнозом исключения. Для определения этой патологии у пациента необходимо провести дифференциальную диагностику с алкогольной болезнью печени, гепатитом С, болезнью Вильсона — Коновалова, гемохроматозом, аутоиммунными заболеваниями печени, лекарственным гепатитом [7].

Скрининг целесообразно проводить среди пациентов с факторами риска, к которым относят наличие метаболического синдрома, ожирения, СД 2 типа и/или ненормальных печеночных проб в анализе крови [8]. В трех современных международных гайдлайнах по НАЖБП постулируется,

Рис. 1. Алгоритм диагностики неалкогольной жировой болезни печени [6]



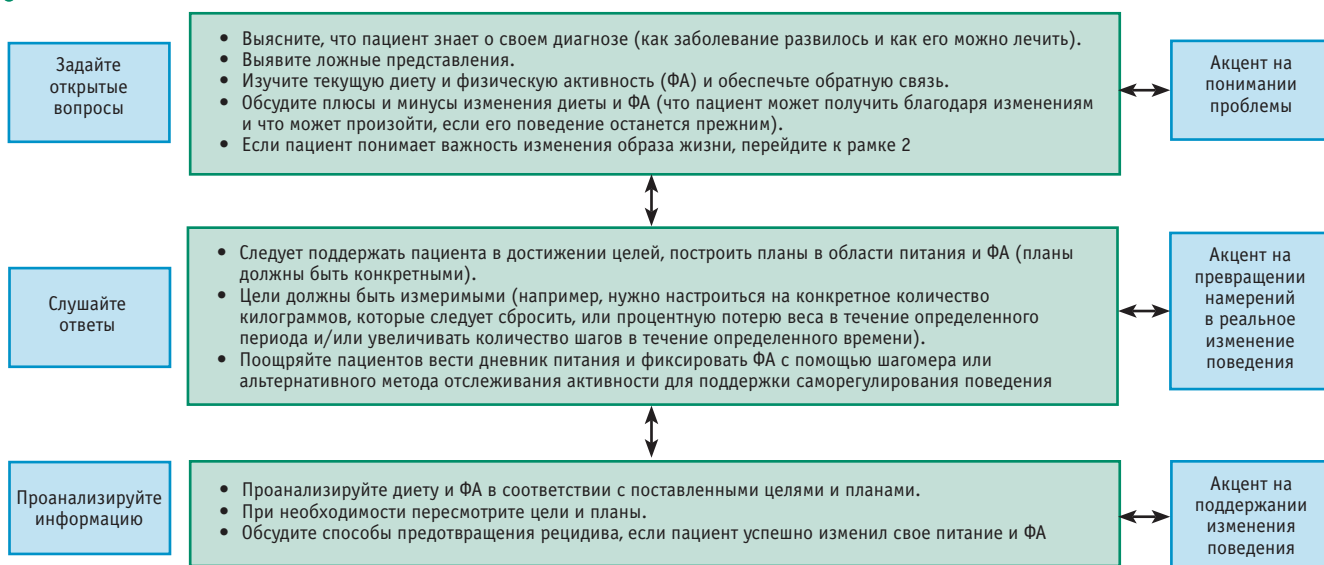
что для диагностики патологии следует использовать комплексную оценку результатов биохимического анализа крови и данных, полученных с помощью лучевых методов визуализации печени (ведущими из них являются транзитная эластография и магнитно-резонансная спектроскопия), а также, при необходимости, биопсии печени [6, 9, 10]. Алгоритм диагностики НАЖБП адекватно представлен в европейском гайдлайне по этой патологии (рис. 1) [6].

К показаниям для медикаментозного лечения НАЖБП в настоящее время принято относить НАСГ, сочетание с фиброзом печени и/или наличием нескольких компонентов метаболического синдрома [7, 8]. Современные европейские [6], американские [9], азиатские [10] и российские [11] гайдлайны содержат рекомендации по модификации образа жизни, повышению физической активности и снижению веса у пациентов с НАЖБП в качестве терапии первой линии. Рекомендации включают снижение калорийности диеты (уменьшение в день на 500–1000 ккал в сравнении с привычным режимом), увеличение доли продуктов, содержащих ω3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (морепродукты), снижение доли рафинированных углеводов, систематические физические упражнения средней интенсивности и в целом повышение физической активности, снижение веса в случае его избыточности на 7–10% от исходных величин.

М. Romero-Gomez и соавт. справедливо отмечают, что изменение образа жизни и уменьшение веса представляют собой трудную задачу [12]. Неоднократно устанавливалось, что снижение веса в результате изменений диеты происходит его восстановление [13]. В связи с этим важно не только решать частные задачи по изменению диеты, повышению физической активности и снижению веса, но в целом менять поведенческие стереотипы пациента. На рисунке 2 показано направление необходимых изменений в поведении больного с НАЖБП. Целесообразно не только декларировать намерения, но и разрабатывать конкретные планы модификации образа жизни и контролировать характер изменений. Врач и пациент должны понимать, что подобная работа должна быть постоянной.

Большое внимание сейчас уделяется новым методам лечения НАЖБП. В третьей фазе клинических исследований

Рис. 2. Рекомендации по модификации поведенческих стереотипов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (адаптировано по [12])



в настоящее время находится ряд препаратов. Обетихоловая кислота (ОХК) представляет собой полусинтетический дери- ват хенодезоксихолевой кислоты и является агонистом фар- незоидных рецепторов. ОХК принимает участие в регуляции содержания глюкозы в печени и липидного метаболизма, изменяет эндогенную продукцию желчных кислот, лимитируя ферменты, преобразующие холестерин в желчные кисло- ты. В плацебо-контролируемом трайле FLINT 283 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом НАСГ без цир- роза были рандомизированы на 2 равные группы, одна из которых получала ОХК в дозе 25 мг в день, вторая — плацебо в течение 70 недель. В конце исследования положительная морфологическая динамика отмечена у 45% получавших ОХК и только у 21% пациентов в группе плацебо ($p = 0,0002$). У 23% принимавших ОХК регистрировали зуд и неблаго- приятные изменения липидного профиля в крови [14].

В другом плацебо-контролируемом исследовании, кото- рое в настоящее время не завершено, 2000 пациентов с мор- фологически подтвержденным НАСГ и фиброзом в стадии 1–3 по METAVIR были рандомизированы на 3 равные группы: получавшие ОХК в дозе 25 мг в день, ОХК в дозе 10 мг в день и плацебо. В ближайшие 1–2 года ожидается получение результатов работы [15].

Элафибранор является агонистом α/δ -рецепторов, акти- вируемых пролифератором пероксисом (PPARs), и регулирует метаболический гомеостаз, воспаление, рост и дифферен- циацию клеток за счет влияния на транспорт и β -оксидацию жирных кислот. В плацебо-контролируемом исследовании 276 пациентов с морфологически подтвержденным НАСГ без цирроза были рандомизированы на 3 группы: полу- чавшие 80 мг элафибранора в сутки, 120 мг препарата в сутки и плацебо в течение 52 недель. После введения строгих дефиниций морфологического ответа конечная точка рабо- ты была достигнута у 13% участников первой группы, у 19% во второй группе и у 12% получавших плацебо ($p = 0,045$ для сравнения второй группы и плацебо) [16]. В настоящее время выполняется исследование 2000 пациентов с НАСГ, рандомизированных на группы принимающих элафибра- нор в дозе 120 мг в сутки и плацебо [3]. Окончательные результаты работы пока не опубликованы.

Активно изучаются цениквивирок — антагонист хемо- киновых рецепторов CCR2/CCR5, играющий ключевую роль в развитии воспаления и фиброза печени, а также селон- сертиб, ингибирующий киназу 1 (ASK-1), которая определяет выраженность апоптоза, оксидативного стресса и фиброза, и другие препараты [3, 7, 17].

Современные международные рекомендации указывают на целесообразность применения для лечения НАЖБП вита- мина Е, инсулиновых сенситайзеров, статинов (при наличии гиперлипидемии) [6, 8–10].

Авторы рекомендаций Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации считают возможным из препаратов с цитопротективной актив- ностью использовать для лечения НАЖБП эссенциальные

фосфолипиды, уродезоксихолевую кислоту, адеметионин, глицерризиновую кислоту и препараты, содержащие сили- бинин [11]. Необходимо достаточно длительно, по крайней мере в течение года, непрерывно проводить терапию пато- логии. Z.M. Younossi и соавт. объясняют такой подход тесной ассоциацией НАЖБП с метаболическим синдромом, который в большинстве случаев требует многолетнего лечения [18].

Очень важна профилактика гастроэнтерологических забо- леваний [19]. Первичная профилактика НАЖБП заключается в предупреждении действия и недопущении развития фак- торов риска — ожирения, СД и метаболического синдрома.

Определенное внимание при лечении НАЖБП уделяется препаратам ПНЖК [20]. В официальном положении гайд- лайна Европейской ассоциации по изучению печени, опубликованного в *Journal of Hepatology* в 2016 г., указывается, что препараты ПНЖК снижают содержание липидов в крови и печени и могут использоваться для лечения НАЖБП [6]. В положении 33 гайдлайна Американской ассоциации по изучению печени постулируется, что препараты ПНЖК можно применять для терапии гипертриглицеридемии у пациентов с НАЖБП [9]. В положении 7.11 Азиатско-тихоокеанских рекомендаций 2018 г. утверждается, что препараты ПНЖК уменьшают содержание жира в печени и улучшают показа- тели липидов в крови у пациентов с НАЖБП [10].

Действие современных препаратов ПНЖК заключает- ся в том, что длинноцепочечные ω 3-ПНЖК благотворно влияют на биологически активные метаболиты, участво- ющие в воспалении, и на изменение активности ядерных факторов транскрипции, участвующих в воспалительных процессах и метаболизме липидов в печени, таких как PPARs, стерол-регуляторный элемент-связывающий белок 1с (SREBP-1с) и углевод-реагирующий элемент-связываю- щий белок (ChREBP) [21].

Одним из наиболее изученных препаратов ПНЖК является Эссенциале форте Н. Его можно назначать как парентераль- но, так и перорально. Парентерально Эссенциале форте Н назначают в дозе 1–4 ампулы (5–20 мл) в сутки в течение 10–30 дней. Одновременно или после курса внутривенного введения рекомендуют начать прием препарата внутрь в дозе 6 капсул в сутки в 3 приема. Длительность лечения и крат- ность курсов устанавливается индивидуально, их оптималь- ная минимальная продолжительность составляет 3 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой распространенностью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) сейчас активно раз- рабатываются новые методы диагностики и лечения этого заболевания. Нелекарственными методами лечения НАЖБП являются низкокалорийная диета с достаточным количеством полиненасыщенных жиров и дозированные физические нагрузки с целью снижения веса. Среди лекарственных препаратов ведущие позиции занимают инсулиновые сенси- тайзеры, антиоксиданты (витамины Е) и препараты полинена- сыщенных жирных кислот (Эссенциале форте Н).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Sharma B.C., Mostafa I., Bugianesi E. et al. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2018. DOI: 10.1002/hep.30251. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30251> (дата обращения — 15.12.2018).
2. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta- analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431

3. Konerman M.A., Jones J.C., Harrison S.A. Pharmacotherapy for NASH: current and emerging. *J. Hepatol*. 2018; 68(2): 362–75. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.015
4. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015; 148(3): 547–55. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.039
5. Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В., Самсонов А.А., Васютин А.В., Никушкина И.Н. Распространенность, пато-

- генез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*. 2011; 12: 12–15. [Maev I.V., Tsukanov V.V., Lukicheva E.V., Samsonov A.A., Vasyutin A.V., Nikushkina I.N. Rasprostranennost', patogenez i printsipy lecheniya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. *Farmateka*. 2011; 12: 12–15. (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); Marchesini G., Day C.P., Dufour J.F. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64(6): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
 7. Rotman Y., Sanyal A.J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2017; 66(1): 180–90. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431
 8. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., Serio I., Ferri S., Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24(30): 3361–73. DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
 9. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67(1): 328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
 10. Chitturi S., Wong V.W., Chan W.K., Wong G.L., Wong S.K., Sollano J. et al. The Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 2: management and special groups. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33(1): 86–98. DOI: 10.1111/jgh.13856
 11. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 2: 19–23. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2016; 2: 19–23. (in Russian)]
 12. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* 2017; 67(4): 829–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
 13. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., Ard J.D., Comuzzie A.G., Donato K.A. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(25 Pt B): 2985–3023. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.004
 14. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
 15. Ratziu V., Sanyal A.J., MacConell L., Shringarpure R., Marmon T., Shapiro D. et al. Regenerate: a Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of obeticholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2016; 64(2 suppl.): S294–5. DOI: 10.1016/S0168-8278(16)00372-X
 16. Ratziu V., Francque S., Harrison S., Anstee Q.M., Bedossa P., Brozek J. et al. Improvement in NASH histological activity highly correlates with fibrosis regression. *Hepatology.* 2016; 64(6): 1118A–40A. DOI: 10.1002/hep.28909
 17. Townsend S.A., Newsome P.N. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46(5): 494–507. DOI: 10.1111/apt.14210
 18. Younossi Z.M., Reyes M.J., Mishra A., Mehta R., Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis — a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(1): 3–14. DOI: 10.1111/apt.12543
 19. Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Каспаров Э.В., Буторин Н.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. и др. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка. *Терапевт. архив.* 2014; 8: 124–7. [Tsukanov V.V., Amel'chugova O.S., Kasparov E.V., Butorin N.N., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. i dr. Rol' eradikatsii *Helicobacter pylori* v profilaktike raka zheludka. *Terapevt. arkhiv.* 2014; 8: 124–7. (in Russian)]
 20. Jump D.B., Lytle K.A., Depner C.M., Tripathy S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacol. Ther.* 2018; 181: 108–25. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.07.007
 21. Scorletti E., Byrne C.D. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol. Aspects Med.* 2018; 64: 135–46. DOI: 10.1016/j.mam.2018.03.001 