



М. А. Осадчук

Невирусные заболевания печени: патогенетические подходы к терапии

М. А. Осадчук, д.м.н., проф., зав. кафедрой, заслуженный деятель науки России
Е. Д. Миронова, врач-ординатор

Кафедра поликлинической терапии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва



Е. Д. Миронова

Non-viral liver diseases: pathogenetic approaches to therapy

M. A. Osadchuk, E. D. Mironova

Fist Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени — хронические неинфекционные заболевания с крайне высокой распространенностью среди населения Земли. В настоящее время прослеживается тенденция к стремительному росту их количества с нередкой инвалидизацией больных и высокой потребностью в трансплантации печени. Нарушения основных обменных процессов в печени под влиянием экзогенных и эндогенных факторов являются отправной точкой в развитии алкогольной и неалкогольной патологии печени. В данном обзоре рассмотрены основные рекомендации по немедикаментозной и медикаментозной тактике ведения больных с заболеваниями печени невирусной этиологии с детальной характеристикой основных гепатопротекторов с акцентом на универсальные свойства силимарина.

Ключевые слова: *алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, немедикаментозная и медикаментозная терапия, силимарин.*

Summary

Alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease are chronic non-communicable diseases with an extremely high prevalence among the world's population. Currently, there is a tendency to a rapid increase in their number with frequent disability of patients and a high need for liver transplantation. Violations of the main metabolic processes in the liver under the influence of exogenous and endogenous factors are the starting point in the development of alcoholic and nonalcoholic liver pathology. This review discusses the main recommendations for non-drug and drug management of patients with liver diseases of non-viral etiology with a detailed description of the main hepatoprotectors with an emphasis on the universal properties of silymarin.

Key words: *alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, non-drug and drug therapy, silymarin.*

На современном этапе развития общества алкогольная болезнь печени (АБП) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) относятся к наиболее распространенным формам хронической патологии гепатобилиарной системы, которая наносит значительный финансовый ущерб системе здравоохранения. Так, прогнозируемая годовая экономическая потеря от болезней печени оценивается в 103 млрд долл. в США и 35 млрд евро в Великобритании, Германии, Франции и Италии вместе взятых [1]. Злоупотребление алкоголем не только приводит к развитию АБП [2, 3], но и определяет основную причину смертности среди всех заболеваний печени [3]. Так, ежедневное употребление от 30 до 50 г чистого алкоголя в течение 5 лет значительно увеличивает риск развития АБП. Стеатоз печени развивается у 90 % пациентов, которые

употребляют более 60 г, а цирроз печени — у 30 % пациентов с длительным употреблением более 40 г чистого алкоголя в день [4]. Только в США с 2004 по 2013 год число заболевших АБП увеличилось на 45 % [5], а число летальных случаев, вызванных злоупотреблением спиртных напитков, превысило число смертей от хронических заболеваний любой этиологии [6].

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением и метаболическим синдромом (МС) [7–9] и занимает одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний печени во всем мире [10]. В последние годы отмечается стремительный рост числа пациентов с НАЖБП: с 15 % в 2005 году до 25 % в 2010-м [11]. Это связано с резким ростом заболеваемости МС, ожирением и сахарным диабетом (СД) [12], а также с растущим потреблением

высококалорийной пищи и малоподвижным образом жизни [13]. Данная тенденция прослеживается не только в развитых странах, но и развивающихся. По современной оценке, в среднем около 25 % населения планеты заболевают НАЖБП. Их число варьирует от 13 % в Африке до 23 % в Европе и 32 % — на Ближнем Востоке [11]. В России НАЖБП имеет крайне широкое распространение и верифицируется у 37 % взрослого населения [14].

Клинико-гистологический фенотип заболевания простирается от неалкогольной жировой дистрофии печени (жировая инфильтрация в более чем 5 % гепатоцитов) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [15]. Приблизительно у 10–25 % пациентов с НАЖБП и АБП заболевание трансформируется в НАСГ, из них у 5–8 % в течение ближайших 5 лет развивается цирроз печени [16–18].

В конечном итоге на протяжении последующих 3 лет у 12,8% пациентов с циррозом печени будет обнаружена гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [11, 19]. Mittal Set *et al.* высказали опасения, что НАЖБП может predispose пациентов к развитию ГЦК, минуя стадию цирроза [20]. Современное медицинское научное сообщество отмечает быстро растущее число пациентов с терминальной стадией НАЖБП. Так, в США зафиксировано увеличение количества пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями печени, зарегистрированных в списке ожидания трансплантации, на 170% с 2004 по 2013 год, а НАЖП стала второй ведущей причиной пересадки печени после цирроза печени, ассоциированного с вирусом гепатита С [5]. В связи с этим прогнозируется, что в ближайшее десятилетие НАЖБП станет основной причиной трансплантации печени [21–23].

В последние годы ученые ищут объяснение причин развития поражения печени среди злоупотребляющих алкоголем и потребляющих чрезмерное количество калорий при помощи изучения генетических особенностей заболеваний. Появляется все больше исследований, направленных на изучение ассоциации НАЖБП и АБП с полиморфизмом rs 738409 пататин-подобного фосфолипидного домена, содержащего аллель 3 гена *PNPLA3*. D. F. Mazo *et al.* сделали вывод, что у лиц с фенотипом GG *PNPLA3* в 3,29 раза повышен риск развития НАЖБП по сравнению с субъектами с фенотипом CC [24]. S. Grimaudo *et al.* выявили, что пациенты с НАЖБ, несущие *PNPLA3* rs738409 с вариантом фенотипа G>C, подвергаются большему риску смерти в результате развития фибротических изменений в печени [25]. Наличие аллеля *PNPLA3* GG тесно ассоциируется с тяжестью стеатоза и развитием фиброза печени. У данных лиц зафиксирована положительная корреляция с повышением уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), наличием дислипидемии и инсулинорезистентности [24, 26].

НАЖБП и АБП тесно взаимосвязаны с развитием холелитиаза, поскольку имеют общие факторы риска. Достоверно известно, что МС и его проявления [27], а также употребление алкоголя [28, 29] влияют на развитие желчнокаменной болезни (ЖКБ). На фоне развития жирового и фиброзного поражения печени отмечаются различной степени выраженности нарушения функционирования гепатобилиарной системы. Y. Vakhruhev *et al.* при проведении сравнительного анализа спектра желчных кислот у лиц с НАЖБП и ЖКБ сделали вывод, что пусковой механизм в нарушении метаболизма желчных кислот заключен в печени. У заболевающих с НАЖБП было зафиксировано уменьшение общего количества свободных желчных кислот, увеличение содержания конъюгированной желчной кислоты и повышение уровня холестерина в желчи, в результате чего происходит нарушение стабилизации желчи, что способствует формированию конкрементов в протоках и желчном пузыре [30].

Несмотря на огромное количество работ по изучению факторов риска, морфофункциональных и генетических особенностей при НАЖБП и АБП, до сих пор остается открытым вопрос о поиске наиболее эффективных методов терапии у пациентов с данной патологией. В исследовании, проведенном I. V. Maev *et al.*, которое включало в общей сложности 2843 взрослых пациентов с недавно диагностированным НАЖБП из 174 медицинских учреждений шести федеральных округов России, было установлено, что приблизительно 62% пациентов с НАЖБП и одним метаболическим компонентом не получали базовой терапии. Это крайне высокий показатель, который подчеркивает необходимость повышения знаний врача о лечении метаболической коморбидности у пациентов с НАЖБП [31].

Современные методы лечения НАЖБП в основном направлены на профилактику компонентов МС, которые обязательно должны учитывать исключение вредных привычек питания и увеличение физической нагрузки, что способствует нивелированию

стеатоза, снижению уровня ферментов печени и улучшению гистологических показателей [32–34]. В дополнение к изменению образа жизни для лечения пациентов с НАЖБП существуют специальные медикаментозные методы лечения.

Помимо естественной потери веса при помощи физических нагрузок и диеты, используют лекарственный препарат, способствующий снижению веса, — орлистат. Он является ингибитором липазы, который предотвращает всасывание жира в печени и кишечнике, что приводит к потере веса, снижению уровня АЛТ и нивелированию стеатоза у пациентов с НАЖБП [35]. В случае, если пациенты не смогли уменьшить по меньшей мере 5% массы тела через 12 недель после начала терапии, необходимо отменить препарат. Важно, что продолжительность лечения не должна превышать года, так как существует вероятность развития дефицита жирорастворимых витаминов при продолжительной терапии [36].

Пациенты со стеатозом печени при наличии СД, как правило, нуждаются в коррекции уровня глюкозы крови. Метформин улучшает печеночную и периферическую резистентность к инсулину, уменьшает печеночный глюконеогенез, липогенез и реабсорбцию глюкозы из кишечника и увеличивает окисление жирных кислот [37, 38]. Однако препарат может вызывать некоторые незначительные желудочно-кишечные побочные эффекты, и иногда у пациентов с почечной недостаточностью наблюдается лактоацидоз. Использование метформина в качестве монотерапии носит дискуссионный характер и рассматривается в качестве составляющего компонента мультитерапии при лечении пациентов с НАЖБП.

Липидоснижающие препараты необходимы многим пациентам с НАЖБП, поскольку они имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [39–41]. Статины входят в число наиболее часто используемых липидоснижающих лекарственных препаратов и эффективны при длительном приеме с целью снижения риска возникновения коронарных

и сосудистых осложнений у пациентов с дислипидемией [42, 43]. В проведенных исследованиях зафиксирован гепатопротективный эффект статинов у пациентов с НАЖБП [44–46]. С другой стороны, в ряде случаев назначение статинов лицам с хроническими заболеваниями печени может приводить к повышению уровня АЛТ и АСТ, а пациенты, имеющие заболевания печени, могут подвергаться повышенному риску гепатотоксичности [47, 48].

Антиоксиданты снижают окислительный стресс и применяются в качестве одного из компонентов терапии пациентов с НАЖБП. В многочисленных работах продемонстрировано как улучшение функции печени при назначении витамина Е, так и снижение уровня маркеров окислительного стресса [49–51]. Однако такая терапия пациентов со стеатозом и фиброзом печени требует дальнейшего изучения, поскольку эффективность витамина Е у лиц с заболеваниями печени имеет недостаточную доказательную базу [52].

Обетихоловая кислота представляет собой модифицированные желчные кислоты, которые улучшают чувствительность к инсулину [53, 54] и снижают уровень триглицеридов в сыворотке [54]. Однако данная кислота у значительного числа пациентов вызывает кожный зуд, что ограничивает ее применение в клинической практике.

В литературе приводятся данные о применении пиоглитазона у пациентов с НАЖБП. Предполагается, что комбинированная терапия пиоглитазоном с рофлумиластом дает аддитивные противовоспалительные и гепатопротекторные эффекты. Однако возможные побочные проявления пиоглитазона связаны с развитием остеопении, задержкой жидкости и увеличением массы тела, а при применении данного препарата более 2 лет возрастает риск развития рака молочной железы [55].

Таким образом, в настоящее время многие перспективные методы лечения НАЖБП находятся в стадии разработки и требуют дальнейшего изучения с целью выявления как положительных, так и нежелательных эффектов.

При АБП также необходима коррекция образа жизни, а именно диетотерапия и воздержание от употребления алкоголя [56]. Отказ от приема алкоголя может уменьшить степень токсического поражения печени и улучшить выживаемость пациентов с циррозом или декомпенсированной печеночной недостаточностью. В случае развития острого алкогольного гепатита, который является наиболее серьезным проявлением АБП, необходимо назначение стероидов [56, 57], при отсутствии ответа на данную терапию смертность достигает 50% [58].

У лиц, инфицированных вирусным гепатитом С, изменяется клеточный иммунитет, усиливаются окислительные повреждения свободных радикалов. Взаимодействие с алкоголем стимулирует репликацию вируса [59, 60], в результате происходит стремительное развитие повреждения печени, что приводит к развитию ГЦК [61, 62]. К сожалению, комбинация вирусного гепатита С и АБП с тяжелыми гистологическими признаками часто встречается у лиц молодого возраста.

Как правило, пациенты с АБП недостаточно потребляют пищевые продукты с нормированным содержанием белка, и тяжесть заболевания часто коррелирует со степенью истощения [63]. Согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологии и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, пациентам с АБП необходимо потреблять от 1,2 до 1,5 г белка на кг веса пациента в день и от 35 до 40 ккал/кг веса пациента в день [65]. Стоит отметить, что этот тип истощенных пациентов предрасположен к инфекциям, поэтому рекомендуется эмпирическое лечение антибиотиками.

Алкоголь вызывает окислительный стресс, увеличивает количество активных форм кислорода и снижает уровень эндогенных антиоксидантов [66]. Однако в настоящее время все исследования у больных с АБП по использованию антиоксидантов (таких как лецитин, β-каротин, витамин С, витамин Е, аллопуринол, десферидоксамин и N-ацетилцистеин), взятых

отдельно или в комбинации со стероидами, свидетельствуют об их неэффективности [67, 68].

Под влиянием алкоголя изменяется кишечная микрофлора, которая играет определенную роль в патогенезе АБП. В связи с повышенной проницаемостью кишечника, вызванной приемом алкоголя, кишечные антигены достигают печени и стимулируют синтез и секрецию основных воспалительных цитокинов [69]. Это дало основание использовать пробиотики и антибиотики для восстановления нормальной флоры кишечника у пациентов с АБП [70, 71, 72]. Среди антибиотиков чаще используют рифаксимин, биохимическое производное рифамицина, который уменьшает уровень кишечного эндотоксина и системного воспаления и способствует снижению венозного давления у пациентов с алкогольным декомпенсированным циррозом печени [72]. Таким образом, нормализация микрофлоры кишечника пробиотиками и антибиотиками может стать потенциальным терапевтическим подходом в лечении пациентов с АБП.

Результаты нескольких исследований дают обнадеживающий эффект при терапии АБП стволовыми клетками, что может стать потенциальным прорывом в данном направлении [73–78]. Тем не менее преимущества и безопасность применения стволовых клеток у данных пациентов должны быть подтверждены в крупномасштабных рандомизированных исследованиях.

Для лечения неинфекционных заболеваний печени активно применяют растительные препараты. Одним из наиболее перспективных в этом направлении считается гепатопротектор силимарин (Силимар®). Препарат выпускается в форме 100 мг (активное вещество — силимар экстракт сухой [расторопши экстракт сухой] с содержанием суммы флаволигнанов в пересчете на силибинин и абсолютно сухое вещество 65%). Высокое содержание силибинина благодаря запатентованной технологии его производства в лекарственном субстрате Силимар® позволяет достигнуть большей лекарственной эффективности по сравнению с аналогичными

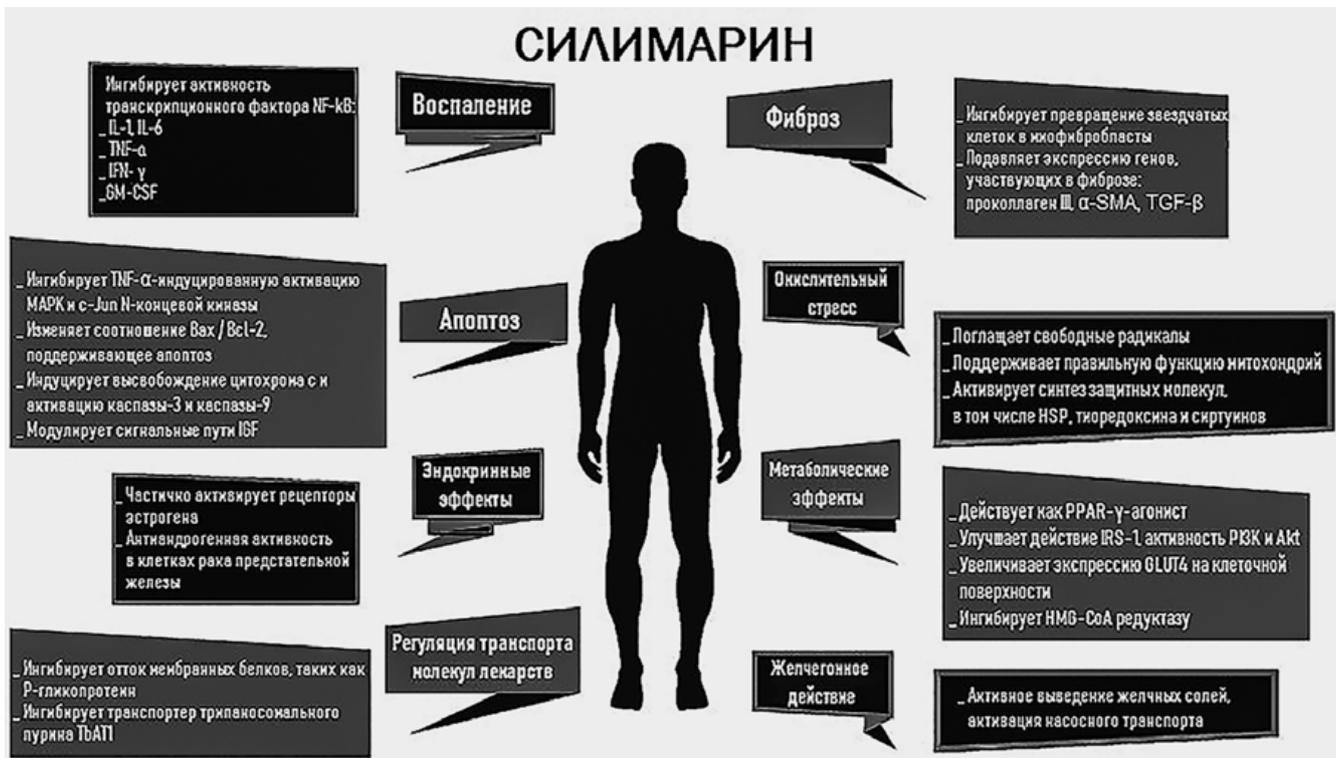


Рисунок. Различные терапевтические эффекты силимарина [93].

Примечание: IL-1/6 — интерлейкин 1/6; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; IFN-γ — интерферон-γ; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; Bax — bcl-2-подобный белок 4; Bcl-2 — В-клеточная лимфома 2; IGF — инсулиноподобный фактор роста; α-SMA — актин α-гладких мышц; TGF-β — трансформирующий фактор роста-β; HSP — белки теплового шока; PPAR-γ — рецептор, активируемый пролифератором пероксисомы; PI3K — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа; Akt — протеинкиназа B; IRS-1 — субстрат-рецептор инсулина-1, HMG-CoA — 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А; GLUT 4 — транспортер глюкозы типа 4.

препаратами, что в максимальной степени удовлетворяет большинству требований, предъявляемых к гепатопротекторам. Вот почему препараты силимарина принимают до 30–40% пациентов с заболеваниями печени в большинстве стран мира. Результаты научных исследований позволяют понять механизмы, посредством которых силимарин (Силимар®) взаимодействует с различными тканями. Силимарин (Силимар®) — сенситизатор инсулина, поскольку способен уменьшать внутрипеченочное накопление жира, лобулярное воспаление, а также улучшать показатели модели гомеостаза — индекс IR (НОМА-IR) и тест на толерантность к инсулину (ИТТ) [79]. Кроме того, силимарин (Силимар®) играет важную роль в уменьшении накопления висцерального жира, в индукции липолиза посредством транскрипции гена жировой триглицеридной липазы (ATGL) и ингибировании глюконеогенеза для сайленсинга не-

которых генов, участвующих в вышеупомянутом метаболическом пути [79]. Метаболическая активность силимарина (Силимар®) проявляется через модуляцию генов, участвующих в метаболизме липидов, а также в контроле окислительного стресса. Применение силимарина в течение 4 недель у мышей с ожирением показало снижение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и повышение уровня липопротеинов высокой плотности, а также уменьшение внутрипеченочного накопления липидов [80]. Силимарин (Силимар®) обладает противовоспалительным действием благодаря отключению провоспалительных сигналов, происходящих от активации ядерного фактора-κB (NF-κB), участвующих в индукции синтеза цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин (IL)-1, IL-6 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [81, 82]. Кроме

того, силимарин (Силимар®) участвует в индуцировании апоптоза клеток [83]. Силимарин (Силимар®) обладает желчегонным действием и может рассматриваться как препарат выбора у лиц, перенесших холестаз [84–86]. Антиоксидантная активность силимарина (Силимар®) обусловлена его способностью действовать в качестве ингибитора поглощения свободных радикалов и перекисного окисления липидов [87–89]. Силимарин (Силимар®) эффективно препятствует фиброгенетическому процессу [90] благодаря цитопротекторному и антиоксидантному эффектам. Уменьшение некроза клеток, обычно связанное с хроническими воспалительными состояниями, вызывает незначительное высвобождение факторов, способных активировать звездчатые клетки, включая трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), TNF-α, IL-1, IL-6. В результате происходит разрушение порочного круга, который усиливает

воспаление. В связи с этим Силимарин (Силимар®) способен противодействовать фиброзу [91].

Доказано, что эффективная доза Силимара® в терапии гепатита — 100 мг три раза в день за полчаса до еды. Величина суточной дозы и кратность приема препарата обусловлены его фармакодинамикой и фармакокинетикой. Дозы и продолжительность терапии Силимара® определяются элиминацией или блокированием действия повреждающего агента. При ликвидации или блокировании действия этиологического фактора продолжительность терапии составляет 3 месяца. В случае сохранения действия этиологического фактора или развития цирроза печени пациентам показан длительный прием препарата Силимар® 100 мг — 6–12 месяцев и более. С профилактической целью показан прием препарата от 3 до 6 месяцев в дозировке 70 мг. При минимальной (уровень АЛТ превышает нормальные значения не более чем в три раза) или умеренной степени (АЛТ превышает норму не более чем в 10 раз) активности гепатита Силимар® может применяться в качестве монотерапии либо в комбинации с другими этиологическими или патогенетическими методами лечения.

Приведенные выше данные подчеркивают, что применение Силимара® эффективно при всех заболеваниях печени, в том числе НАЖБП и АБП. Стоит отметить, что препарат безопасен и при длительной (до года) терапии. При анализе побочных эффектов силимарина с 2004 по 2012 год у пациентов с хроническим гепатитом специалисты Управления по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) выяснили, что прием препарата даже в высоких дозах может вызвать лишь легкий слабительный эффект [92].

Список литературы

1. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. // *Hepatology*. 2016; 64 (5): 1577–1586.
2. Gao B, Bataller R. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets. // *Gastroenterology*. 2011; 141 (5): 1572–1585.

3. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoen-sap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. // *Lancet*. 2009; 373 (9682): 2223–2233.
4. Yousaf S, Patel R. Alcoholic Liver Disease.— Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.; 2019.
5. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Non-alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. // *Gastroenterology*. 2015; 148 (3): 547–555.
6. Alcohol-Related Disease Impact. Accessed September 22, 2019. Available from: nccd.cdc.gov/DPH_ARLD/default/default.aspx.
7. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. // *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (28): 9330–9337.
8. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? // *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (27): 9072–9089.
9. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Incidence and Impact on Metabolic Burden and Death: a 20 Year-Community Study. // *Hepatology*. 2018; 67 (5): 1726–1736.
10. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34 (3): 274–285.
11. Younossi ZM, Koenig AB, 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.
12. Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Zali MR. Non-alcohol fatty liver disease in Asia: Prevention and planning. // *World J Hepatol*. 2015; 7 (13): 1788–1796.
13. Dajani A, AbuHammour A. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Where do we Stand? An Overview. // *Saudi J Gastroenterol*. 2016; 22 (2): 91–105.
14. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторной практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2015; 25: 31–8.
15. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. // *Hepatology*. 2011; 54 (1): 344–353.
16. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. // *Hepatology*. 2006; 44 (4): 865–873.
17. Milić S, Štimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. // *Dig Dis*. 2012; 30 (2): 158–162.
18. Poynard T, Mathurin P, Lai C-L, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. // *J Hepatol*. 2003; 38 (3): 257–265.
19. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10 (12): 1342–1359.e2.
20. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14 (1): 124–131.e1.
21. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. // *Gastroenterology*. 2011; 141 (4): 1249–1253.
22. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. // *J Hepatol*. 2013; 59 (4): 859–871.
23. Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. // *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48 (6): 467–473.
24. Mazo DF, Malta FM, Stefano JT, et al. Validation of PNPLA3 polymorphisms as risk factor for NAFLD and liver fibrosis in an admixed population. // *Ann Hepatol*. 2019; 18 (3): 466–471.
25. Grimaudo S, Pipitone RM, Pennisi G, et al. Association Between PNPLA3 rs738409 C>G Variant and Liver-Related Outcomes in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. August 2019.
26. Karoli R, Fatima J, Singh PS, et al. Association of Genetic Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Insulin Resistance—Are we Different? // *J Assoc Physicians India*. 2019; 67 (3): 34–38.
27. Ahmed F, Baloch Q, Memon ZA, Ali I. An observational study on the association of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy. // *Ann Med Surg (Lond)*. 2017; 17: 7–13.
28. Kratzer W, Kächele V, Mason RA, et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. The Ulm Gallstone Study. // *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32 (9): 953–958.
29. Amigo L, Zanlungo S, Mendoza H, Miquel JF, Nervi F. Risk factors and pathogenesis of cholesterol gallstones: state of the art. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1999; 3 (6): 241–246.
30. Vakhrushev YM, Lukashевич AP, Penkina IA, Suchkova EV. Comparative analysis of bile acid spectrum in non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. // *Ter Arkh*. 2019; 91 (2): 48–51.
31. Maev IV, Samsonov AA, Paigova LK, Pavlov CS, Shirokova E, Starostin KM. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. // *BMJ Open Gastroenterol*. 2019; 6 (1).
32. Zhang H-J, He J, Pan L-L, et al. Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. // *JAMA Intern Med*. 2016; 176 (8): 1074–1082.
33. Cho J-Y, Chung T-H, Lim K-M, Park H-J, Jang J-M. The impact of weight changes on nonalcoholic Fatty liver disease in adult men with normal weight. // *Korean J Fam Med*. 2014; 35 (5): 243–250.
34. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. // *J Hepatol*. 2017; 67 (4): 829–846.
35. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4 (5): 639–644.
36. European Medicine Agency. Xenical 120 mg Summary of Product Characteristics. Accessed September 22, 2019. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000154/WC500058428.pdf.
37. Corey KE, Vuppalaanchi R. Assessment and management of comorbidities (including cardiovascular disease) in patients with non-alcoholic fatty liver disease. // *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2012; 1 (4): 114–116.
38. 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): 172–182.
39. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. // *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (7): 1724–1745.

СИЛИМАР®

таблетки из экстракта плодов расторопши пятнистой

- препятствует разрушению клеточных структур печени
- ускоряет восстановление клеток печени
- применяется и после удаления желчного пузыря
- 1 таблетка содержит оптимальную терапевтическую дозу

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- токсические повреждения печени, в том числе лекарственные и алкогольные;
- хронические воспалительные заболевания печени, в том числе гепатиты вирусного происхождения;
- хронические интоксикации, в том числе профессиональные;
- длительный прием лекарств и алкоголя;
- цирроз печени (в комплексной терапии);
- состояние после перенесенного гепатита.



АО «Фармцентр ВИЛАР», тел. (499) 519-30-88

www.vilar.su; www.silimar.ru

Здоровье в гармонии с природой®

40. Del Ben M, Baratta F, Polimeni L, Angelico F. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: epidemiological, clinical and pathophysiological evidences. // *Intern Emerg Med.* 2012; 7 Suppl 3: S291–296.
41. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? // *Atherosclerosis.* 2013; 230 (2): 258–267.
42. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. // *Circulation.* 2011; 123 (15): 1622–1632.
43. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (1): CD004816.
44. Nseir W, Mahamid M. Statins in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: updated review. // *Curr Atheroscler Rep.* 2013; 15 (3): 305.
45. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. // *Am J Gastroenterol.* 2012; 107 (6): 811–826.
46. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106 (1): 71–77.
47. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25 (10): 1135–1151.
48. Gazzero P, Proto MC, Gangemi G, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. // *Pharmacol Rev.* 2012; 64 (1): 102–146.
49. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. // *Hepatology.* 2003; 38 (2): 413–419.
50. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. // *Am J Gastroenterol.* 2003; 98 (11): 2485–2490.
51. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. // *N Engl J Med.* 2010; 362 (18): 1675–1685.
52. Shu X, Zhang L, Ji G. Vitamin E Therapy in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. // *IJCM.* 2014; 05 (03): 87–92.
53. Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. // *Ann Transl Med.* 2015; 3 (1): 5.
54. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. // *Gastroenterology.* 2013; 145 (3): 574–582.e1.
55. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. // *Diabetes Care.* 2011; 34 (4): 916–922.
56. Fiaglia AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. // *Liver Int.* 2015; 35 (9): 2072–2078.
57. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. // *Gut.* 2011; 60 (2): 255–260.
58. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. // *N Engl J Med.* 2009; 360 (26): 2758–2769.
59. Chen CM, Yoon Y-H, Yi H, Lucas DL. Alcohol and hepatitis C mortality among males and females in the United States: a life table analysis. // *Alcohol Clin Exp Res.* 2007; 31 (2): 285–292.
60. Befrits R, Hedman M, Blomquist L, et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. // *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30 (11): 1113–1118.
61. Donato F, Tagger A, Chiesa R, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study. // *Hepatology.* 1997; 26 (3): 579–584.
62. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3 (11): 1150–1159.
63. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. // *Alcohol Clin Exp Res.* 1995; 19 (3): 635–641.
64. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23 (11): 982–989.
65. Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. // *Clin Nutr.* 2006; 25 (2): 285–294.
66. Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. // *Hepatology.* 2006; 43 (2 Suppl 1): S63–74.
67. Nguyen T-H, Jacobs P, Hanrahan A, et al. Health care costs of persons with newly diagnosed hepatitis C virus: a population-based, observational study. // *J Viral Hepat.* 2008; 15 (9): 634–640.
68. Stewart S, Prince M, Bassendine M, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. // *J Hepatol.* 2007; 47 (2): 277–283.
69. Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. // *Clin Mol Hepatol.* 2012; 18 (4): 337–346.
70. Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. // *Alcohol.* 2008; 42 (8): 675–682.
71. Zhao HY, Wang HJ, Lu Z, Xu SZ. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis. // *Chin J Dig Dis.* 2004; 5 (2): 64–67.
72. Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. // *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29 (9): 992–999.
73. Aurich H, Sgoddard M, Kaltwasser P, et al. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from human adipose tissue in vitro promotes hepatic integration in vivo. // *Gut.* 2009; 58 (4): 570–581.
74. Jang YO, Kim YJ, Baik SK, et al. Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study. // *Liver Int.* 2014; 34 (1): 33–41.
75. Terai S, Ishikawa T, Omori K, et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. // *Stem Cells.* 2006; 24 (10): 2292–2298.
76. Akiyama K, Chen C, Wang D, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. // *Cell Stem Cell.* 2012; 10 (5): 544–555.
77. Kuo TK, Hung S-P, Chuang C-H, et al. Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells. // *Gastroenterology.* 2008; 134 (7): 2111–2121, 2121.e1–3.
78. Ismail A, Fouad O, Abdelnasser A, Chowdhury A, Selim A. Stem cell therapy improves the outcome of liver resection in cirrhotics. // *J Gastrointest Cancer.* 2010; 41 (1): 17–23.
79. Yao J, Zhi M, Gao X, Hu P, Li C, Yang X. Effect and the probable mechanisms of silybin in regulating insulin resistance in the liver of rats with non-alcoholic fatty liver. // *Braz J Med Biol Res.* 2013; 46 (3): 270–277.
80. Ni X, Wang H. Silymarin attenuated hepatic steatosis through regulation of lipid metabolism and oxidative stress in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). // *Am J Transl Res.* 2016; 8 (2): 1073–1081.
81. Polyak SJ, Morishima C, Lohmann V, et al. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107 (13): 5995–5999.
82. Saliou C, Valacchi G, Rimbach G. Assessing bioflavonoids as regulators of NF-kappa B activity and inflammatory gene expression in mammalian cells. // *Meth Enzymol.* 2001; 335: 380–387.
83. Yoo HG, Jung SN, Hwang YS, et al. Involvement of NF-kappaB and caspases in silybin-induced apoptosis of endothelial cells. // *Int J Mol Med.* 2004; 13 (1): 81–86.
84. Saller R, Melzer U, Reichling J, Brignoli R, Meier R. An updated systematic review of the pharmacology of silymarin. // *Forsch Komplementmed.* 2007; 14 (2): 70–80.
85. Lorenz D, Mennicke WH. [Elimination of drugs in cholecystectomized patients. Studies with silymarin in patients with extrahepatic complications]. // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1981; 3 Suppl 1: 103–106S.
86. Schandalik R, Gatti G, Perucca E. Pharmacokinetics of silybin in bile following administration of silybin and silymarin in cholecystectomy patients. // *Arzneimittelforschung.* 1992; 42 (7): 964–968.
87. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. // *Am J Gastroenterol.* 1998; 93 (2): 139–143.
88. Loguercio C, Federico A, Trappolieri M, et al. The effect of a silybin — vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. // *Dig Dis Sci.* 2007; 52 (9): 2387–2395.
89. Nencini C, Giorgi G, Micheli L. Protective effect of silymarin on oxidative stress in rat brain. // *Phytomedicine.* 2007; 14 (2–3): 129–135.
90. Clichici S, Olteanu D, Nagy A-L, Oros A, Filip A, Mircea PA. Silymarin inhibits the progression of fibrosis in the early stages of liver injury in CCl₄-treated rats. // *J Med Food.* 2015; 18 (3): 290–298.
91. Stanca E, Serviddio G, Bellanti F, Vendemiato G, Siculella L, Giudetti AM. Down-regulation of LPCAT expression increases platelet-activating factor level in cirrhotic rat liver: potential anti-inflammatory effect of silybin. // *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832 (12): 2019–2026.
92. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. // *Planta Med.* 2012; 78 (13): 1458–1477.
93. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. // *Molecules.* 2017; 22 (2).

Для цитирования. Осадчук М. А., Миронова Е. Д. Невирусные заболевания печени: патогенетически подходы к терапии // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология».* — 2019. — Т. 3. — 20 (395). — С. 30–36

