

Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения

Л.А.Звенигородская✉, М.В.Шинкин

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

✉msll@rambler.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени, так же как и алкогольная болезнь печени, являются важной медицинской и социальной проблемой, так как, несмотря на кажущееся благоприятное течение, эти заболевания сопровождаются развитием воспалительных изменений в печени с исходом в цирроз и печеночную недостаточность.

Ключевые слова: стеатоз печени, алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени.

Для цитирования: Звенигородская Л.А., Шинкин М.В. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 97–102. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.97-102

Review

Alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. Similarities and differences. Peculiarities of treatment

L.A.Zvenigorodskaja✉, M.V.Shinkin

A.S.Loginov Moscow Clinical Science Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

✉msll@rambler.ru

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease as well as alcoholic liver disease is important medical and social problem, because, despite the apparent beneficial course – these diseases are associated with the development of liver inflammation in an outcome of cirrhosis and liver failure.

Key words: hepatic steatosis, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease.

For citation: Zvenigorodskaja L.A., Shinkin M.V. Alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. Similarities and differences. Peculiarities of treatment. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 97–102. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.97-102

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 1,7 млрд людей, имеющих избыточную массу тела или ожирение. В 2012 г. более 40 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточную массу тела или ожирение. Во всем мире, особенно в индустриально развитых странах, быстро увеличивается процент населения с ожирением, приобретающим характер неинфекционной пандемии. В России ожирением страдают 54% населения, в Великобритании – 51%, в Германии – 50%. Даже в Китае и Японии, где избыточная масса тела встречается реже, чем в других странах, у 15 и 16% населения индекс массы тела превышает норму [1].

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди детей и подростков также неуклонно растет в силу увеличения числа детей, страдающих ожирением. В настоящий момент распространенность НАЖБП у детей достигла 10%, включая 17% у подростков и 40–70% у детей с ожирением [2].

В настоящее время ожирение перестало рассматриваться только с эстетической точки зрения и перешло в разряд медицинских проблем. Это связано с тем, что ожирение ассоциируется с повышением смертности и такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, остеоартрит, заболевания желчного пузыря, ночное апноэ и некоторые виды злокачественных новообразований (рак груди, простаты, эндометрия, толстой кишки) [3]. Ожирение снижает устойчивость к простудным и инфекционным заболеваниям, кроме того, резко увеличи-

вает риск осложнений при оперативных вмешательствах и травме [4].

Ожирение оказывает влияние на метаболизм липопротеинов. Увеличение массы тела ведет к повышению триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижению липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Также по мере прибавки веса возрастает инсулинорезистентность (ИР) [5].

Эпидемиология

Алкогольная болезнь печени (АБП) не имеет географических границ. Во всем мире люди продолжают употреблять алкоголь, нанося непоправимый вред своему здоровью. Хотя за последнее время потребление алкоголя значительно сократилось, по крайней мере в развитых странах, тем не менее статистика не внушает оптимизма. Так, в США диагностическим критериям алкоголизма отвечают 13,8 млн человек. Среди них более чем у 2 млн отмечается поражение печени и около 14 тыс. ежегодно умирают от цирроза печени [3].

Считается, что употребление более 80 г этанола в сутки (1 л вина, около 3,6 л пива и приблизительно 250 г крепких спиртных напитков) может привести к клинически явному заболеванию печени у мужчин. У женщин эта доза в 2–4 раза меньше. Однако риск развития АБП сопряжен с гораздо меньшей дозой, а именно с употреблением 30 г этанола в сутки [3, 5].

По причине высокой заболеваемости метаболическим синдромом (МС) распространенность НАЖБП в последние годы резко возросла [1, 3]. Метаболические нарушения в

печени при НАЖБП способствуют развитию дегенеративных процессов в гепатоцитах с последующей малигнизацией и развитием гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, которое приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти. Общая распространенность НАЖБП в популяции колеблется в пределах 10–40%, частота неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) составляет 2–4% [6, 7]. У больных с МС нередко имеется сочетанное поражение печени, обусловленное дисметаболическими нарушениями, вызванными ожирением, ИР или сахарным диабетом (СД), а также злоупотреблением алкоголем.

В настоящее время принято рассматривать НАЖБП как поражение печени при МС, что обусловлено общностью патогенеза и тесными ассоциациями с ИР.

Основные проявления МС, ассоциированные с НАЖБП:

- ожирение;
- СД типа 2;
- атерогенная дислипидемия.

В качестве модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и формируется стеатоз печени; это так называемый «первый удар». Последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс – «второй удар» – как следствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования под влиянием СЖК и провоспалительных цитокинов (в первую очередь фактора некроза опухоли α – ФНО- α). В результате этого развиваются два патологических процесса, а именно: истощение митохондриальной аденозинтрифосфатазы и перенос электронов непосредственно на молекулу кислорода с образованием его активных форм [6, 7].

В патогенезе НАЖБП ключевую роль играют провоспалительные цитокины – интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8 и ФНО- α . ФНО- α является многофункциональным провоспалительным цитокином, вырабатываемым макрофагами преимущественно жировой ткани. ФНО- α обладает ауто- и паракринными эффектами и активирует ядерный транскрипционный фактор каппа В (NF- κ B) в адипоцитах и гепатоцитах, что приводит к активизации фосфорилирования инсулинового рецептора 1-го типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности глюкозного транспортера типа 4 и фосфоинозитол-3-киназы и, следовательно, уменьшению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию ИР. Активация NF- κ B стимулирует также продукцию индуцибельной NO-синтазы, способствуя развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО- α гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1, играющего важную роль в патогенезе атеросклероза [2]. Также ФНО- α способствует повышению экспрессии и синтеза белка Bcl-2, активирующего апоптоз гепатоцитов [8]. Таким образом, ФНО- α оказывает многоплановое воздействие на метаболизм, ведущее к развитию целого ряда нарушений, ассоциированных с НАЖБП и СД.

За последнее десятилетие значительно изменилось понимание взаимосвязи между ИР и НАЖБП. Носители некоторых общих генов: пататин-подобный домен, содержащий 3-фосфолипазу (patatin-like phospholipase domain-containing 3 – PNPLA3) или трансмембранный член 2 суперсемейства 6 (TM6SF2) – подвержены риску развития тяжелых форм НАЖБП даже в присутствии небольшой ИР.

Напротив, есть пациенты с метаболическим ожирением (не генетически обусловленным) и НАЖБП, которые имеют тяжелую форму ИР.

Ожидается, что из-за высокой распространенности ожирения в популяции с возможным наличием данных генов может возрасти количество случаев комбинации генетического и метаболического НАЖБП в детском возрасте.

Расстройству кишечника, чрезмерное потребление пищевых продуктов с насыщенными жирами и фруктозой увеличивают шанс развития ИР в сочетании с НАЖБП [9].

Патогенез НАЖБП также тесно связан с синдромом ИР, вследствие которого в печени накапливаются ТГ и формируется жировой гепатоз – первый этап, или «толчок», заболевания. В последующем происходит высвобождение из жировой ткани и синтез *de novo* в гепатоцитах СЖК, способствующих возникновению окислительного стресса, который является вторым «толчком» заболевания и приводит к развитию воспалительно-деструктивных изменений в печени в виде НАСГ [10].

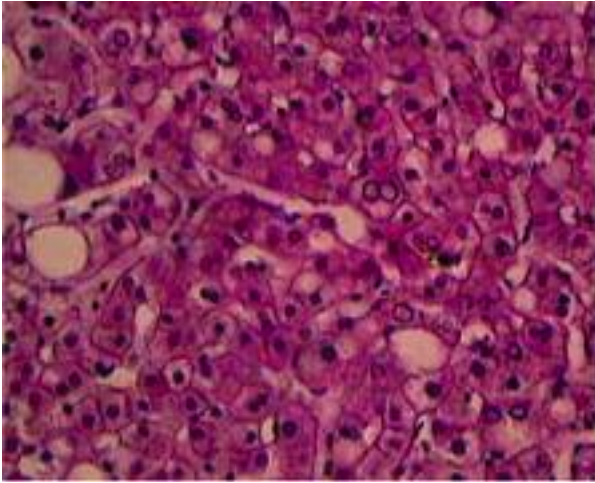
Переокисление липидов (ПОЛ) приводит к повреждению мембран, некрозу и апоптозу гепатоцитов. Альдегиды – продукты ПОЛ – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Действие продуктов окислительного стресса и цитокинов приводит к нарушению функционирования звездчатых клеток, изменению матрикса, нарушению равновесия фиброгенез/фибролиз, активированию фиброгенеза [1].

Значительную роль в этом процессе играют повреждение и дисфункция митохондрий, приводящие к повышению продукции активных форм кислорода, которые вызывают ПОЛ, дальнейшую активацию провоспалительных цитокинов и индукцию Fas-лиганда. ПОЛ приводит к высвобождению малонового диальдегида и *m*-гидроксинонана, индуцирует образование ряда цитокинов: ФНО- α , тканевого фактора роста ρ , ИЛ-8. Экспрессия Fas-лиганда в гепатоцитах вызывает каскадный эффект и в итоге апоптоз клетки. Еще одной значимой причиной развития воспаления являются дефицит ферментов пероксисомального β -окисления жирных кислот и его следствие – накопление дикарбоновых кислот. Кроме этого, недостаточность этих ферментов приводит к устойчивой гиперактивации генов, регулирующих экспрессию γ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, малоновый диальдегид и *t*-гидроксиноненал могут вызывать смерть клеток и образование телец Мэллори, а также стимулировать синтез коллагена [1, 10].

На современном этапе также установлена важная роль адипонектина и лептина в развитии стеатоза и фиброза печени [10]. В последние годы в патогенезе НАЖБП важное значение придается нарушению микробного сообщества в толстой кишке – эндотоксинопосредованное усиление процессов ПОЛ, приводящее к прогрессированию НАСГ, так называемый «третий удар».

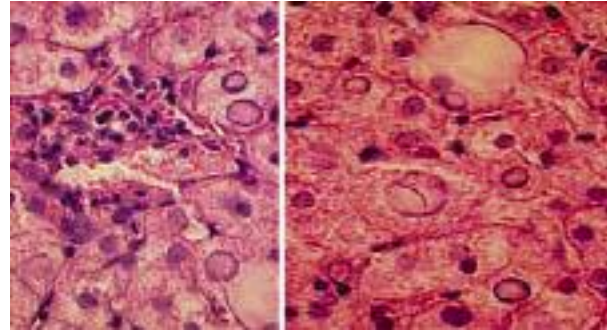
В патогенезе АБП основная роль отведена опосредованному алкогольдегидрогеназой окислению этанола, связанному с восстановлением окисленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) до восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). Избыточное количество НАДН приводит к сдвигу окислительно-восстановительного потенциала гепатоцита и изменению других НАД⁺-зависимых процессов, включая метаболизм липидов и углеводов, что в последующем приводит к стимуляции синтеза жирных кислот, подавлению β -окисления в митохондриях, нарушению процессов глюконеогенеза за счет уменьшения его субстратов, в частности оксалоацетата, пирувата и дигидроксиацетатфосфата. Все это способствует накоплению жирных кислот в цитоплазме гепатоцита, где они эстерифицируются и откладываются в виде ТГ, приводя в конечном итоге к развитию стеатоза печени [11, 12].

Рис. 1. Стеатогепатит. Вакуолоподобные ядра, ув. 400.



Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит включает несколько патогенетических звеньев, которые являются идентичными как при неалкогольном, так и алкогольном поражении печени. В процессе накопления СЖК гепатоцит становится более уязвимым и чувствительным к токсическим воздействиям. СЖК, которые поступают из кишечника или синтезируются в печени, участвуют в образовании ТГ, которые в последующем преобразуются в липопротеины очень низкой плотности. Часть СЖК транспортируется в митохондрии, где участвует в β -окислении жирных кислот. Происходит образование восстановленных коферментов НАД и флавинадениндинуклеотида, которые участвуют в переносе электронов на

Рис. 2. Оптически пустые ядра у больных с НАЖБП и СД типа 2.



цитохромы митохондриальной дыхательной цепи. В результате функции последней происходит фосфорилирование аденозиндифосфата с образованием аденозинтрифосфата. Определенная часть электронов участвует в синтезе активных форм кислорода, которые обладают прямой цитотоксичностью, могут провоцировать гибель гепатоцитов и способствовать секреции цитокинов мононуклеарными фагоцитами. Различные токсины индуцируют в реакциях окисления избыточную продукцию и накопление в печеночной клетке свободных радикалов и других токсичных метаболитов. В процессе оксидативного стресса происходит чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что, в свою очередь, увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ и секрецию цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты ПОЛ, некроз гепатоци-

Рис. 3. Динамика биохимических показателей плазмы крови после 3-месячного курса приема биологически активной добавки Гепатард Актив.

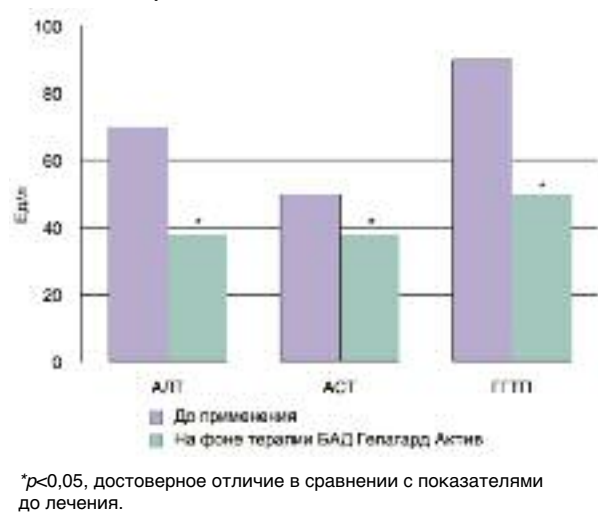
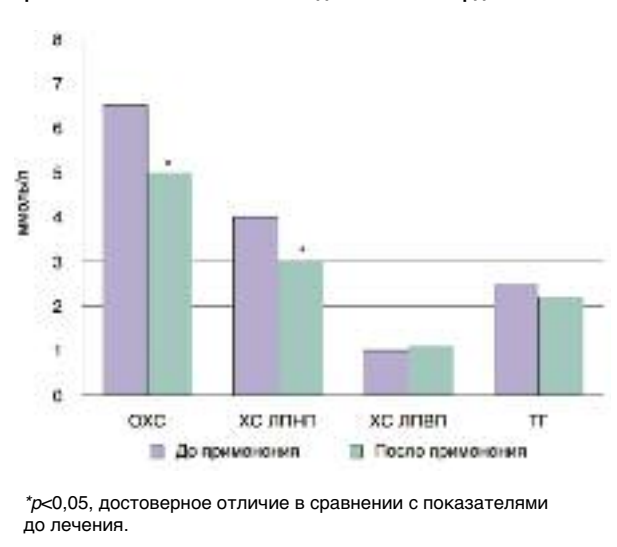


Рис. 4. Динамика липидного спектра после 3-месячного курса приема биологически активной добавки Гепатард Актив.



тов, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 являются активаторами звездчатых клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза печени, а при длительном персистировании процесса – цирроза печени [1, 10, 11].

Этот процесс протекает параллельно с воспалительным ответом и ограниченным накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса. В случае персистенции повреждающего фактора (при НАЖБП – состояние ИР) регенерация замедляется и гепатоциты замещаются избыточным количеством белков экстрацеллюлярного матрикса, включая фибриллярный коллаген, распределение которого зависит от повреждающего фактора. Для НАЖБП характерен перигепатоцеллюлярный центрлобулярный фиброз, в то время как для АБП – периферальный или перисинусоидальный. Фиброз может прогрессировать с образованием септ и формированием цирроза. Другие гистологические особенности менее значимы: жировые кисты, оптически пустые ядра гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах.

Клиника и лабораторная диагностика

Для начальных стадий НАЖБП, так же как и для АБП, характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто врач сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза. При этом пациент, как правило, либо не предъявляет жалоб, либо они являются неспецифическими в виде астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость) и дискомфорта в правом подреберье. Наличие кожного зуда и диспепсического синдрома наряду с развитием желтухи и портальной гипертензии свидетельствует о поздней стадии заболевания. При мелкокапельном стеатозе возможны появление геморрагии на коже, а также обмороки, гипотензия, шок (вероятно, опосредованы влиянием высвобождающегося при воспалении ФНО- α). При лабораторном исследовании для НАЖБП характерны следующие изменения: повышение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой аминотрансфераз (АСТ) не более чем в 4–5 раз; индекс АСТ/АЛТ – не более 2; часто – повышение активности АЛТ; повышение активности щелочной фосфатазы и g-глутамилтранспептидазы (ГГТП); гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия; гипергликемия – нарушение толерантности к глюкозе или СД типа 2; гипобилирубинемия, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени у пациентов с поздней стадией НАЖБП [1, 10].

АБП характеризуется умеренно выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом при отсутствии признаков цирротической трансформации печени. Отмечается умеренное повышение активности трансаминаз с характерным преобладанием АСТ над АЛТ, возможно умеренное увеличение показателей холестаза. У таких больных печень становится плотной, размеры ее в межрецидивный период полностью не нормализуются [13].

Как в случае с НАЖБП, так и в случае с АБП возможно отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ГГТП), не исключает наличие воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Визуализационные методы диагностики, несмотря на достаточно высокую информативность, не позволяют выявить признаки стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени, поэтому с целью верификации диагноза необходимо проведение пункционной биопсии печени.

Отличия морфологических особенностей АБП показаны на рис. 1, НАЖБП – на рис. 2.

Подходы к терапии

При выборе метода лечения НАЖБП учитывают основные этиопатогенетические и фоновые факторы болезни. В случаях развития НАЖБП на фоне ожирения и СД наиболее эффективно постепенное снижение массы тела, достигаемое соблюдением диеты и адекватных физических нагрузок. Уменьшение массы тела и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности.

Лечение больных с НАЖБП необходимо начинать с отмены всех потенциально гепатотоксичных препаратов, что обычно приводит к улучшению функционального состояния печени. Назначение при НАЖБП урсодезоксихолевой кислоты – УДХК (10–15 мг/кг в сутки), обладающей цитопротективным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и антиапоптотическим эффектами, оказывает положительное влияние на биохимические показатели и холестаза. УДХК уменьшает также выраженность стеатоза, однако ее влияние на гистологические характеристики НАСГ требует дальнейшего изучения. Вместе с тем получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза. Так, в исследовании J.Holoman на фоне применения УДХК сни-

жалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов [14].

В рандомизированном проспективном исследовании, включавшем 48 пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией, не ответивших на лечение симвастатином или аторвастатином, терапия комбинацией симвастатина или аторвастатина в дозе 20 мг/сут и УДХК в минимальной дозировке (1 капсула в сутки) в течение 4 мес оказалась более эффективной в снижении содержания холестерина (ХС) в сыворотке крови по сравнению с терапией только соответствующим статином в дозе 40 мг/сут. Таким образом, главной задачей фармакотерапии НАЖБП служит предотвращение развития и прогрессирования фиброза печени. В этом отношении доказана эффективность трех лекарственных средств: УДХК, эссенциальных фосфолипидов (активный компонент – полиненасыщенный фосфатидилхолин), силимарина [15–17].

Одно из эффективных и перспективных направлений лечения НАЖБП – преодоление ИР путем снижения массы тела и назначения инсулиносенситайзеров. В качестве инсулиносенситайзеров в настоящее время применяется ряд гипогликемических препаратов: метформин (производное бигуанидов), пиоглитазон и росиглитазон (производное тиазолидиндионов). Метформин стимулирует окисление жирных кислот, подавляет экспрессию липогенных ферментов, снижает как периферическую, так и центральную ИР. В клинических исследованиях показано, что на фоне приема метформина у больных с НАЖБП снижается уровень гипергликемии и повышается чувствительность к инсулину, снижается активность печеночных ферментов, а также уменьшается выраженность жировой дистрофии, воспалительных изменений и фиброза [18].

При АБП основой лечения является исключение токсического воздействия алкоголя на печень. В лечении стеатоза печени помимо модификации образа жизни и питания, исключения алкоголя выделяется непосредственно гепатопротекторная терапия. Исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при этанолиндуцированном поражении печени, недостаточно для окончательного определения места этого лекарственного средства при разных формах АБП. По-видимому, данное обстоятельство во многом связано со значительной гетерогенностью клинических вариантов АБП и отсутствием общепринятых рекомендаций по дозировке препарата и длительности курса терапии при этой патологии. Тем не менее многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме АБП.

В лечении АБП и НАЖБП с успехом применяется сочетание фосфолипидов, L-карнитина и витамина Е с хорошо известным гепатопротективным действием. Появившееся не так давно на российском рынке запатентованное комбинированное средство Гепагارد Актив, содержащее эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин Е, может быть использовано в моно- и комплексной терапии для коррекции метаболических состояний печени. В результате опыта применения (25 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированной жировой инфильтрацией печени на стадии стеатоза) средство Гепагارد Актив продемонстрировало положительное влияние на клинические проявления при данной патологии печени: на фоне применения (3 мес) отмечались отчетливая тенденция к снижению показателей липидограммы, статистически значимое снижение уровня общего ХС и липопротеидов низкой и очень низкой плотности, ТГ и коэффициента атерогенности (рис. 3, 4) [19].

Заключение

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что основу НАЖБП, так же как и АБП, составляет стеатоз (жировая инфильтрация печени), который считается доброкачественным и обратимым состоянием. Практикующий врач не должен оставлять без внимания факт выявления признаков жировой дистрофии печени. Стеатоз печени является важной медицинской и социальной проблемой, так как, несмотря на кажущееся благоприятное течение, это заболевание может приводить к развитию воспалительных изменений в печени с исходом в цирроз. И, несмотря на большое количество фундаментальных открытий в области гепатологии, многие аспекты лечения и профилактики заболеваний печени нуждаются в дальнейшем изучении и теоретическом обосновании.

Литература/References

1. Метаболический синдром. Под ред. Г.Е.Ройтберга. М.: МЕДпресс-информ, 2007. / *Metabolicheskii sindrom. Pod red. G.E.Roitberga. M.: MEDpress-inform, 2007. [in Russian]*
2. Драпкина О.М., Гацолова Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Рос. мед. вести. 2010; 2: 72. / *Drapkina O.M., Gatsolaeva D.S., Ivashkin V.T. Nealkogolnaja zhirovaia bolezni pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma. Ros. med. vesti. 2010; 2: 72. [in Russian]*
3. Kim WR, Brown RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002; 36: 227–42.
4. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. В.Т.Ивашкина. Изд-е 2-е. М.: М-Вести, 2005; с. 205–16. / *Bogomolov P.O., Shulpekova Ju.O. Steatoz pecheni i nealkogolny steatogepatit. Bolezni pecheni i zhelcheyvodiaschchikh putei. Pod red. V.T.Ivashkina. Izd-e 2-e. M.: M-Vesti, 2005; s. 205–16. [in Russian]*
5. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307–28.
6. Beteridge DJ. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2004; 6 (Suppl. G): 3–7.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 4: 24–7. / *Korneeva O.N., Drapkina O.M., Bueverov A.O., Ivashkin V.T. Nealkogolnaja zhirovaia bolezni pecheni kak proiavlennie metabolicheskogo sindroma. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2005; 4: 24–7. [in Russian]*
8. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 853–60.
9. Manco M. Insulin Resistance and NAFLD: A Dangerous Liaison beyond the Genetics. *Children (Basel)* 2017; 4 (8).
10. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. 2009; с. 7–40. / *Lazebnik L.B., Zvenigorodskaja L.A. Metabolicheskii sindrom i organy pishchavarenia. 2009; s. 7–40. [in Russian]*
11. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and liver disease*. Saunders 2002; p. 1375–91.
12. Kono H, Rusyn I, Yin M. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 867.
13. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (6): 256–60. / *Maevskaia M.V. Alkogolnaja bolezni pecheni. Consilium Medicum. 2001; 3 (6): 256–60. [in Russian]*
14. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–4.
15. Минускин О.Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (3): 9–11. / *Minushkin O.N. Opyt terapii zabolevanii pecheni essentsialnymi fosfolipidami. Consilium Medicum. 2001; 3 (3): 9–11. [in Russian]*
16. Подымова С.Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени. *Consilium Medicum*. 2001 (Экстрывыпуск); с. 3–5. / *Podymova S.D. Patogeneticheskaja rol essentsialnykh fosfolipidov v terapii alkogolnoi bolezni pecheni. Consilium Medicum. 2001 (Ekstravyпуск); s. 3–5. [in Russian]*
17. Mendez-Sanchez N, Arrese M et al. Current concepts in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Intern* 2007; 27 (4): 423–33.
18. Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани. Материалы XII Российской конференции «Гепатология сегодня». Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; XVII (1): 90. / *Pavlov Ch.S.,*

Zolotarevskii V.B., Ivashkin V.T. i dr. Struktura khronicheskikh zabolevanii pecheni po dan-
nym biopsii i morfologicheskogo issledovaniia ee tkani. Materialy XII Rossiiskoi konferent-
sii "Gepatologiya segodnia". Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.
2007; XVII (1): 90. [in Russian]

19. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые
возможности терапии. Медицинский альманах. 2014;1: 38–40. / Seliverstov P.V., Rad-
chenko V.G. Nealkogol'naya zhirovaia bolezn' pecheni, novye vozmozhnosti terapii. Med-
itsinskii al'manakh. 2014; 1: 38-40.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Звенигородская Лариса Арсентьевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава». E-mail: msl@rambler.ru

Шинкин Михаил Викторович – мл. науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логинава». E-mail: jendis@yandex.ru