

СЛОЖНОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ И ОРГАНОПРОТЕКЦИЮ

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н. Н. Шилина

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ

Высокие сердечно-сосудистые риски и необратимые поражения органов-мишеней у кардиологических больных во многих случаях обусловлены коморбидными заболеваниями [8]. По данным В. Н. Шишиковой (2016) [16], 58 % пациентов имеет пять и более сочетанных заболеваний. У пациентов пожилого и старческого возраста частота коморбидности превышает 94 % [36], что оказывает неблагоприятное влияние на прогноз и качество жизни больного, увеличивает вероятность летального исхода, способствует увеличению числа койко-дней, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс [3].

По результатам ранее проведенного нами исследования при одинаковом функциональном классе (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза, пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа по клинике и поражению органов-мишеней значительно отличаются от больных с изолированной ХСН [12]. Отягощающее влияние СД 2-го типа на развитие и прогноз ХСН обусловлено, прежде всего, факторами сердечно-сосудистого риска, входящими в синдром инсулинорезистентности: артериальной гипертензией, ожирением, дислипидемией и хронического системного воспаления у этой категории пациентов [26]. С другой стороны, обсуждается роль неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая встречается у 92–98 % пациентов с СД 2-го типа, как фактора высокой частоты развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых ка-

тастроф. Показано, что 14-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП вдвое выше, чем в общей популяции, установлено увеличение 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий $\geq 10\%$ (оцениваемой по Фрамингемской шкале) в 5,3 раза у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и повышенным уровнем аланиновой трансаминазы [28, 32], по мере формирования фиброзных изменений в печени [41]. НАЖБП значительно увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а также способствует их прогрессированию [36].

Хроническая болезнь почек (ХБП) встречается у 20–50 % пациентов с НАЖБП, особенно при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ), подтвержденном биопсией [18]. НАЖБП, выявленная при УЗИ, несет 1,5–2-кратный скорректированный риск развития ХБП при СД 1-го типа [32].

Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированной с ней коморбидности позволяет врачу адекватно оценить прогноз, выбрать необходимую цель и расставить приоритеты как фармакологического, так и нелекарственного лечения, не оставляет сомнений в целесообразности лечения НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа и ХСН.

Однако практикующему врачу необходимо помнить, что лечение коморбидных больных представляет большие трудности, неизбежно приводит к полипрагмазии. Это значительно затрудняет контроль над эффективностью проводимой терапии, увеличивает

материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их приверженность к лечению [7].

В помощь практикующим специалистам Российским обществом по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциацией в 2016 г. опубликованы клинические рекомендации для врачей по диагностике и лечению НАЖБП [5], 25 ноября 2016 г. на XVI съезде Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и XI Национальном конгрессе терапевтов утверждены рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению НАЖБП [10]. Американская ассоциация по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), Американская коллегия по гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology, ACG) и Американская гастроэнтерологическая ассоциация (American Gastroenterological Association, AGA) опубликовали практическое руководство «Диагностика и ведение НАЖБП» [40].

В 2016 г. Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver; EASL), Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes; EASD) и Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity; EASO) приняли объединенные «Клинические рекомендации EASL – EASD – EASO по диагностике и лечению НАЖБП» [20]. Однако в этих рекомендациях не обсуждаются вопросы особенностей ведения пациентов с НАЖБП в условиях коморбидности, в частности, при наличии ХСН, не обсуждаются вопросы ограничений на применение препаратов, рекомендованных для лечения больных с изолированной НАЖБП.

Все рекомендации подчеркивают, что правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация массы тела – основа лечения инсулинорезистентности и НАЖБП. Показано, что снижение веса на 10 % является облигатным условием для клинически значимого уменьшения и регресса

некрвоспалительных изменений в печени, статистически значимое уменьшение фиброза.

По данным неконтролируемого 12-месячного исследования с 261 парной биопсией, умеренное снижение массы тела на фоне изменения образа жизни коррелирует с уменьшением выраженности НАСГ (25 % общего числа случаев) без прогрессирования фиброза [44].

Пациентам с НАЖБП подходит средиземноморский стиль питания, подразумевающий обилие фруктов, овощей, рыбы, мононенасыщенных жирных кислот, ограничение потребления жирного «красного» мяса. Рекомендуется включение в рацион питания продуктов, содержащих повышенное количество мононенасыщенных и ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки и продуктов, имеющих низкий гликемический индекс. Ограничивается потребление сладких напитков и простых углеводов [20]. Однако эпидемиологические исследования последних десятилетий установили, что масса тела и смертность пациента с сердечно-сосудистой патологией – взаимосвязанные параметры [27]. Смертность пациентов с ХСН резко возрастает не только при индексе массы тела (ИМТ) более 27 кг/м², но и менее 19 кг/м² [2]. Более того, среди пациентов с НАЖБП 22 % не имеют избыточного веса [10], а у 10 % лиц старше 70 лет и 30 % лиц старше 80 лет, а также у больных с ХСН III и IV ФК следует ожидать наибольшего числа случаев синдрома кахексии, при которых не показана гипокалорийная диета [2].

Повышение физической нагрузки у взрослых НАЖБП может уменьшить стеатоз, но пока неизвестно, улучшаются ли при этом другие гистологические показатели печени. Рекомендовано постепенное увеличение аэробной/силовой нагрузки [38], что не всегда применимо у больных со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. Подчеркивается, что необходимо применять индивидуальный подход, сочетающий диету и постепенное увеличение аэробной/силовой

нагрузки. Данные о долгосрочном влиянии этого подхода на естественное течение НАЖБП отсутствуют.

Снижение инсулинорезистентности является традиционной мишенью лечения НАЖБП. Поэтому активно обсуждается эффективность и безопасность использования метформина и тиазолидиндионов. При лечении больных НАЖБП и СД 2-го типа наличием ХСН с сохранённой ФВ левого желудочка *метформин* безопасен и может быть препаратом выбора у пациентов с низкой ФВ с нарушением функции почек [5, 13], однако он противопоказан больным с тяжелой печёночной или почечной недостаточностью из-за риска развития лактатацидоза [1, 10]. Однако данных о гистологической эффективности метформина при НАСГ на сегодняшний день недостаточно. Подчеркивается, что метформин слабо воздействует на содержание жира в печени, поскольку не способен восстанавливать уровень сывороточного адипонектина в краткосрочном периоде [22]. Пиоглитазон может использоваться при лечении гистологически верифицированного НАСГ у пациентов с СД 2-го типа, улучшая все гистологические показатели (за исключением фиброза) [34]. Однако по-прежнему побочные эффекты глитазонов вызывают беспокойство: увеличение массы тела, переломы костей у женщин и, самое главное, *тиазолидиндионы* не рекомендуются назначать у больных НАЖБП с коморбидными ХСН, так как они приводят к задержке натрия и воды, увеличивая риск прогрессирования ХСН и могут привести к увеличению числа госпитализаций [1, 14].

Обсуждая вопрос о проведении терапии *антиоксидантами, цитопротекторными и гиполипидемическими препаратами* все рекомендации подчеркивают, что применение витамина Е в дозе 800 мг в сутки позволило снизить выраженность стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии и стимулировать регресс НАСГ у 36 % пациентов [34]. При этом подчеркивается, что вызывает сомнения долгосрочная безопасность витамина Е, по-

скольку отмечается увеличение общей смертности [30], частоты геморрагического инсульта [24] и рака простаты у мужчин старше 50 лет [43]. Витамин Е возможно использовать у пациентов с НАСГ при отсутствии цирроза и СД, однако дать определенные рекомендации пока не представляется возможным: необходимы дальнейшие исследования.

Урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) изучали в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) в различных дозах (10–15 мг/кг) и при наблюдении до 2 лет, отмечалось улучшение некоторых биохимических показателей без гистологического улучшения [37, 25, 42]. Подчеркивается, что УДХК оказывает модулирующее действие на процесс апоптоза, уменьшает инсулинорезистентность, оказывает гиполипидемическое действие [23].

Для контроля дислипидемии используются *статины* в общепринятых суточных дозах до достижения целевых уровней показателей липидограммы для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Статины можно рекомендовать для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и предотвращения сердечно-сосудистого риска, положительное или отрицательное воздействие на печеночную патологию не установлено [29]. Однако подчеркивается, что данные по их эффективности и безопасности при ХСН противоречивы и требуют уточнения. В ряде исследований было отмечено, что у больных ХСН, в отличие от больных с ишемической болезнью сердца, высокий уровень холестерина ассоциируется с более благоприятным течением заболевания. Первичное назначение статинов может быть рассмотрено у больных с ХСН ишемической этиологии и не рекомендуется больным с ХСН неишемической этиологии. Назначенная ранее терапия статинами больным с ХСН ишемической этиологии должна быть продолжена [6, 13]. Прием статинов в комбинации с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут. сопровождается более выраженным сниже-

нием уровня ХС ЛПНП, предупреждает развитие цитолиза, способствует снижению исходно повышенных трансаминаз.

Предварительные данные небольших или неконтролируемых исследований позволяют предположить, что *омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты* (ПНЖК) могут уменьшить содержание жира в печени [33]. Они могут быть использованы в качестве средства первой линии у пациентов НАЖБП с ХСН и гипертриглицеридемией [39].

Показано, что у пациентов с ХСН II–IV ФК и ФВ левого желудочка менее 40 % Омега-3 ПНЖК снижают риск смерти, в том числе внезапной, частоту повторных госпитализаций и могут быть использованы в дополнение к основным средствам лечения ХСН [6, 13]. Однако результаты двух исследований по оценке влияния ПНЖК на гистологический исход НАЖБП были отрицательными [21, 19].

РКИ по использованию других групп липидснижающих препаратов, которые используются у пациентов с НАЖБП, в настоящее время отсутствуют [10].

Таким образом, традиционные, доказанные подходы к лечению НАЖБП у пациентов с ХСН и СД 2-го типа не всегда применимы в полном объеме, могут иметь противопоказания, обусловленные сложностью этой коморбидной ситуации.

В Российских рекомендациях традиционно обсуждаются препараты метаболического действия с антиоксидантной активностью (эссенциальные фосфолипиды, метадоксин, адеметионин, липоевая кислота) [5, 10]. Применение некоторых из этих средств патогенетически обосновано с учетом имеющихся у них антиоксидантного, противовоспалительного, антифибротического действий. Силимарин (140 мг 3 р./сут. курсами до 6 месяцев) предотвращает активацию звездчатых и купферовских клеток (путем снижения содержания реактивных форм кислорода [ROS] и синтеза лейкотриенов В4 и PDE4) [5, 10]. Метадоксин (500 мг 3 р./сут.), являясь мощным антиоксидантом, усиливает

антиоксическую функцию печени, способствует уменьшению жировых отложений в печени, снижает коллагенообразование [5, 10]. Имеется опыт применения адеметионина (400 мг 3 р./сут.) у больных с НАЖБП, в результате которого получено снижение активности ферментов цитолиза и регрессия клинических симптомов [5, 10]. Однако данные по эффективности и безопасности применения этих препаратов у пациентов с ХСН, СД отсутствуют. Для подтверждения теоретического обоснования применения указанных лекарственных средств и выбора их оптимальной комбинации требуются развернутые мультицентровые исследования, так как гетерогенность НАЖБП обуславливает отсутствие единого общепринятого стандарта лечения таких больных особенно при наличии у пациента коморбидной патологии.

Одним из главных направлений лечения у коморбидных больных НАЖБП с ХСН ишемического генеза и СД 2-го типа является предупреждение поражения органов-мишеней. Поэтому актуальным остается выбор препаратов, которые могли бы активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы кардиомиоцита и гепатоцита, бороться с негативными последствиями синдромов инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности, оксидативного стресса, патогенетически неблагоприятных с позиции формирования тяжести как ХСН, так и НАЖБП, прогрессирования СД 2-го типа, и благоприятно влияли бы на эндотелиальную дисфункцию и нарушенную микроциркуляцию у больных с ХСН и СД 2-го типа. Поэтому перспективным у пациентов с НАЖБП с коморбидными ХСН ишемического генеза и СД 2-го типа является назначение препаратов *таурина* (дибикор) [15] и *2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината* (мексикор) [11]. По результатам клинических исследований, проведенных в последние годы сотрудниками на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ, назначение *мексикора* 4 г/сут. перорально и *дибикора* в дозировке

ке 500 мг х 2 р./дн на протяжении 16 недель в составе комбинированной терапии ХСН II–III ФК ишемического генеза, включающей эналаприл, бисопролол, спиронолактон, диуретики, при необходимости – нитраты, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, аторвастатин/симвастатин, и базисную терапию СД 2-го типа (метформин и/или глибенкламид) оказывают дополнительное органопротективное действие. В проведенных исследованиях дибикор [15] и мексикор [4] продемонстрировали не только выраженные гепатопротективные свойства, снижая активность ферментов синдрома цитолиза и холестаза, улучшение функционального состояния гепатоцита, достоверное снижение выраженности стеатоза печени, но и значимые кардиопротективные эффекты.

У пациентов с ХСН и СД 2-го типа достоверно увеличивалась толерантность к физическим нагрузкам и уменьшился ФК ХСН. Оба препарата способствуют снижению уровня Nt-proBNP и значимо увеличивают ФВ левого желудочка, положительно влияют на диастолическую функцию и ремоделирование миокарда. Кроме того, продемонстри-

рованы дополнительные благоприятные нефропротективные эффекты таурина, сопровождающиеся достоверным уменьшением выраженности альбуминурии, способствующие приросту скорости клубочковой фильтрации [9]. Таурин обладает выраженным эндотелиопротективным потенциалом, помогает достоверно снизить жесткость сосудистой стенки магистральных артерий; позитивно влияет на показатели микроциркуляции [17].

Важным аспектом применения обоих препаратов является не только их метаболическая безопасность при СД 2-го типа, но и дополнительные благоприятные эффекты: оба препарата значимо снижают уровень глюкозы натощак, HbA1c, инсулинорезистентность, уменьшают дислипидемию [14, 15]. Поэтому таурин и ЭМОПС являются наиболее перспективными препаратами метаболического действия у пациентов с НАЖБП с коморбидными ХСН ишемического генеза и СД 2-го типа и могут быть рекомендованы в качестве гепатопротекторов с дополнительными органопротективными свойствами у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й вып. – М.: УП ПРИНТ, 2017.
2. *Арутюнов Г. П.* Кахексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? / Г. П. Арутюнов // *Журнал Сердечная недостаточность.* – 2001. – № 2 (3). – С. 101–104.
3. *Верткин, А. Л.* Коморбидность / А. Л. Верткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // *Клиническая медицина.* – 2012. – № 10. – С. 4–11.
4. *Дифференцированное* назначение цитопротекторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2 / М. Е. Стаценко [и др.] // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* – 2017. – № 1 (61). – С. 23–26.
5. *Клинические рекомендации* по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // www.gastro-j.ru РЖГГК, Гепатология. – 2016. – № 2. – С. 1–42.
6. *Клинические рекомендации.* Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // *Общество специалистов по сердечной недостаточности Российское кардиологическое общество.* – 2016. – 92 с.
7. *Коморбидность – проблема XXI века.* Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний // *Consilium Medicum.* – 2015. – № 17 (12). – С. 13–19.
8. *Коморбидные состояния* в кардиологии. Междисциплинарный подход к проблеме // *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология.* – 2014. – № 4 (51). – С. 53–59.
9. *Место таурина* в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко [и др.] // *РМЖ.* – 2015. – Т. 23, № 8. – С. 472–476.

10. *Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия)* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 22–37.
11. *Новые возможности мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом* / М. Е. Стаценко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6 (86). – С. 28–33.
12. *Особенности поражения органов-мишеней, состояния углеводного и липидного обменов, качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа* / М. Е. Стаценко [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 4. – С. 206–212.
13. *Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2016* // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1 (141). – С. 7–81.
14. *Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC* // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3 (107). – С. 7–61.
15. *Стаценко, М. Е.* Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н. Н. Шилина // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 103–109.
16. *Шишикова В. Н.* Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию / В. Н. Шишикова // Consilium Medicum (Прил.). – 2016. – 12. – С. 73–79.
17. *Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа* / М. Е. Стаценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 38–44.
18. *Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis* / G. Musso [et al.] // PLoS Med. – 2014. – Vol. 11. – P. e1001680.
19. *Chojkier MEPE-A Study Group.* No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial / A. J. Sanyal [et al.] // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 147. – P. e371.
20. *EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease* 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) // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388–1402.
21. *Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial* / C. K. Argo [et al.] // J. Hepatol. – 2015. – № 62. – P. 190–197.
22. *Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes* / M. Tiikkainen [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 2169–2176.
23. *Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis* / B. D. Ozel Coskin [et al.] // J. Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 142–149.
24. *Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials* / M. Schurks [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 341. – P. e5702.
25. *High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial* / U. F. Leuschner [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 52. – P. 472–479.
26. *Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome* / C. Bauters [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2003. – № 2 (1). – P. 1.
27. *Kushner R. F.* Body weight and mortality / R. F. Kushner // Nutr Rev. – 1993. – Vol. 51 (5). – P. 127–136.
28. *Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease* / P. Angulo [et al.] // Gastroenterology. – 2015. – P. 149.
29. *Mc Cullough A. J.* The epidemiology and risk factors of NASH / A. J. Mc Cullough // Hepatology. – 2013. – Vol. 58, № 5. – P. 1644–1654.
30. *Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis* / G. Bjelakovic [et al.] // JAMA. – 2007. – № 297. – P. 842–857.
31. *Nonalcoholic fatty liver disease and vascular function: cross-sectional analysis in the Framingham heart study* / M. T. Long [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2015. – Vol. 35. – P. 1284–1291.
32. *Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients* / G. Targher [et al.] // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53. – P. 1341–1348.
33. *Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis* / H. M. Parker [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P. 944–951.

34. *Pioglitazone*, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis / A. J. Sanyal [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1675–1685.
35. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice / M. Fortin [et al.] // *Ann. Fam. Med.* – 2005. – Vol. 3. – 223–228.
36. *Prevalence* of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients / Targher [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1212–1218.
37. *Randomized* placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis / J. F. Dufour [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1537–1543.
38. *Rodriguez, B.* Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD / B. Rodriguez, D. M. Torres, S. A. Harrison // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 726–731.
39. *Sears, D. D.* Fatty liver: Medscape reference (updated Dec 14, 2014) / D. D. Sears, B. S. Anand. <http://emedicine.medscape.com/article/175472-overview>.
40. *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 / N. Chalasani [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107, № 6. – P. 811–826.
41. *Tucker Miriam E.* Cardiovascular Burden, Death Rises With Fatty Liver Stage / E. Tucker Miriam // European Association for the Study of the Liver (EASL) International Liver Congress. – Abstract G-12. Presented April 24, 2015.
42. *Ursodeoxycholic acid* for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial / K. D. Lindor [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 770–778.
43. *Vitamin E* and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) / E. A. Klein [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – P. 1549–1556.
44. *Weight loss* via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis / E. Vilar-Gomez [et al.] // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 149. – P. 367–378.

АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ

М. В. Королева, С. П. Некрасова

Кафедра госпитальной терапии ВолгГМУ

Заболеваемость алкоголизмом в 2013 г. по Российской Федерации составила 78,28 на 100 тыс. населения, в Волгоградской области 63,63, синдром алкогольной зависимости впервые установлен в 1160 случаях (54,6 на 100 тыс. населения) [2].

Количество потребляемого алкоголя в нашей стране составляет 13–15 литров в год на душу населения, что в два раза выше, чем в Европе. Согласно Докладам Всемирной организации здравоохранения (2010, 2014), токсическое поражение печени при отравлениях алкоголем и суррогатами алкоголя характеризуется значительной тяжестью, высокой смертностью и занимает ведущее место по количеству смертельных исходов. В России этот показатель составляет более 60 % [4, 44, 49].

Ключевыми патогенетическими механизмами повреждения печеночных структур при этом являются цитолиз, холестаза, воспаление, нарушения регенерации и метаболических процессов, окислительный стресс [1, 18, 412]. В современных условиях лечение экзогенно-токсических гепатитов проводится согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации и по-прежнему базируется на исключении повреждающего фактора и кратковременном воздействии кортикостероидов, симптоматических средств, диеты и гепатопротекторов (EASL, 2012, РГА, 2013) [12, 22].

Однако, несмотря на многочисленные попытки улучшить результаты лечения и выживаемость пациентов, применяемые лекар-