

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

Н.В. ЕФИМЕНКО¹, Т.И. ЛЕДОВСКАЯ², Т.Е. ФЁДОРОВА¹, З.А. ВАХАЕВА³, А.С. КАЙСИНОВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт «Формиум» Федерального медико-биологического агентства, Пятигорск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский клинический центр» Федерального медико-биологического агентства, Волгоград, Россия

³ ООО «Диагностикум», Грозный, Россия

В современной гастроэнтерологии особое место занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), в патогенезе которой выделяют два этапа развития («two-hits model»): I удар – развитие стеатоза, в основе которого лежат инсулинорезистентность, и II удар – переход стеатоза в стеатогепатит, обусловленный развитием окислительного стресса. Последние исследования свидетельствуют о существенной роли в развитии НАЖБП адипоцитокинов и медиаторов воспаления (лептин, фактор некроза опухолей- α , адипонектин, интерлейкины и др.), которые способствуют повышению инсулинорезистентности, а также поддерживают воспалительную реакцию и стимулируют фиброгенез. В медицинской реабилитации НАЖБП, наряду с медикаментозной терапией, широко используют немедикаментозные методы, в частности, применение питьевых минеральных вод внутрь и наружно, которые способствуют активизации основных биорегуляторных систем организма.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, окислительный стресс, курортная терапия.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: MODERN ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS AND TREATMENT

N.V. EFIMENKO¹, T.I. LEDOVSKAYA², T.E. FYODOROVA¹, Z.A. VAKHAJEVA³, A.S. KAYSINOVA¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Biotechnology» of the Federal Medical-Biological Agency, Pyatigorsk, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Volgograd Medical Clinical Center» of the Federal Medical-Biological Agency, Volgograd, Russia

³ LLC «Diagnosticum», Grozny, Russia

In modern gastroenterology, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) occupies a special place, in the pathogenesis of which the two stages of development are distinguished («two-hit model»): I hit – is the development of steatosis, based on insulin resistance, and II hit – the transition of steatosis to steatohepatitis caused by course of oxidative stress. Recent studies indicate a significant role in the development of NAFLD adipocytokines and inflammatory mediators (leptin, tumour necrosis factor- α , adiponectin, interleukins, etc.), which contribute to increased insulin resistance, and also support the inflammatory response and stimulate fibrogenesis. In the medical rehabilitation of NAFLD, along with drug therapy, non-drug methods are widely used, in particular, the use of drinking mineral waters inside and outside, which contribute to the activation of the basic bioregulatory systems of the body.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, oxidative stress, health-resort therapy.

Вопросам этиопатогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в настоящее время гастроэнтерологи уделяют особое внимание, ввиду развития грозных осложнений – цирроза и рака печени [1-3]. Распространённость НАЖБП в странах Северной Америки и Европы по данным эпидемиологических исследований составляет от 23 до 40% населения [4]. При этом у больных, имеющих сочетание сахарного диабета 2-го типа и абдоминального ожирения, данное заболевание выявляется практически в 100% случаев [5].

По этиологии выделяют первичную и вторичную НАЖБП. При этом в патогенезе первичного стеатоза особая роль принадлежит феномену инсулинорезистентности, что позволяет рассматривать его как печёночную манифестацию метаболического синдрома [6, 7]. Причины вторичной НАЖБП весьма разнообразны и нередко сочетаются между собой и с первичной формой заболевания: лекарственные препараты (глюкокортикоиды, эстрогены, тамоксифен и др.); синдром мальабсорбции; быстрое похудание; воспалительные заболевания кишечника и др. [7-9].

В патогенезе НАЖБП выделяют два этапа развития («two-hits model») [10]: I удар – развитие стеатоза, в основе которого лежит инсулинорезистентность и II удар – переход стеатоза в сте-

атогепатит, обусловленный развитием окислительного стресса. В качестве основной первопричины формирования каскада метаболических нарушений рассматривается феномен инсулинорезистентности, проявляющийся снижением чувствительности тканевых рецепторов к инсулину на фоне нормальной или повышенной его выработки [11, 12]. Развивающаяся при этом гиперинсулинемия приводит к нарушениям липолиза в печёночной ткани и развитию стеатоза («первый удар») [13, 14]. Длительно существующая инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия приводят к развитию атерогенной дислипидемии, которая характеризуется гипертриглицеридемией, повышением уровня липопротеинов низкой плотности и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности [15, 16]. На фоне накопления жирных кислот и триглицеридов в клетках печени начинает проявляться эффект «липотоксичности», опосредованный несколькими механизмами [17, 18]. Свободные жирные кислоты (СЖК) оказывают повреждающее действие на гепатоциты, но основной механизм их действия, ведущий к развитию воспалительных изменений, связан с индукцией перекисного окисления липидов (ПОЛ) – важнейшего патогенетического фактора неалкогольного стеатогепатита. Наличие большого ко-

личества окисляемого жира может играть роль пускового фактора ПОЛ, так как он сам является индуктором цитохрома P450 2E1, генерирующего активные формы кислорода (АФК) [19]. Вместе с тем, у значительной части пациентов с НАЖБП стеатоз никогда не прогрессирует до стадии воспалительно-некротических изменений и образования фиброзной ткани. Этот факт позволяет предположить, что для индукции ПОЛ и образования АФК требуется наличие и других факторов, которые ещё недостаточно изучены [20]. На роль индукторов P450 2E1 у пациентов, не употребляющих алкоголь, помимо СЖК претендуют эндогенные кетоны и альдегиды, а также пищевые N-нитрозамины. Считается, что эндотоксины кишечных бактерий и провоспалительные цитокины (ФНО α , интерлейкины 6 и 8), вырабатываемые под их действием, также могут способствовать развитию воспалительных явлений в ткани печени. При этом дисбиотические изменения в тонком кишечнике могут выступать в качестве самостоятельной причины развития НАСГ или служить дополнительным фактором риска. Исследования L. Zheng et al. свидетельствуют о немаловажной роли генетического полиморфизма генов: микроРНК-10b (miRNA-10b) регулирует накопление липидов и уровень триглицеридов в культуре клеток L02, подавляя синтез α -рецепторов; PPAR- α активирует гены ферментов окисления свободных жирных кислот, подавляя их транспорт в гепатоциты, а блокада этих рецепторов приводит к развитию стеатоза [21]. Гены ENPP1/PC-1 Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg являются маркерами повышенного риска фиброза печени; PNPLA3 – увеличения концентрации триглицеридов. Перегрузка механизма окисления жирных кислот, активация их P450 2E1-зависимого окисления, разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях приводит к повышению образования свободно-радикальных АФК, являющихся мощными факторами прогрессирования НАЖБП и перехода стеатоза в стеатогепатит [22]. АФК индуцируют перекисное окисление липидов, что ведёт к повреждению мембран клеточной и митохондриальной стенки, а в конечном итоге, к гибели клетки [23]. Кроме этого, АФК индуцируют продукцию ряда цитокинов (ФНО- α , ТФР β , ИЛ-8), что ведёт к индукции апоптоза гепатоцитов, воспалительной инфильтрации и фиброзу. И, наконец, АФК вызывают экспрессию на поверхности мембран гепатоцитов Fas-лигандов, где в норме экспрессируется Fas-рецептор. При этом Fas-лиганд одного гепатоцита способен реагировать с Fas-рецептором другого, вызывая Fas-опосредованный апоптоз [24]. Одним из основных патогенетических механизмов НАЖБП является нарушение секреции адипоцитокинов. Так, при характерном для НАЖБП метаболическом синдроме регистрируется повышение уровня лептина, стимулирующего воспаление и фиброзу, и снижение уровня адипонектина, который тормозит процесс образования соединительной ткани. В целом, эффект таких гормональных изменений – провоспалительный и профибротический [25].

В настоящее время не существует какой-либо общепринятой терапии для НАЖБП или НАСГ. Современное лечение этого заболевания определяется присутствием ассоциирующихся с НАЖБП факторов риска у конкретного пациента. Общей целью должно быть улучшение качества жизни больного и в перспективе – снижение сердечно-сосудистой и печёночной заболеваемости и смертности [26]. Так как большинство пациентов с НАЖБП страдает ожирением, инсулинорезистентностью и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует снижение веса у этих больных приблизительно на 10%. Отдельное внимание должно уделяться дозированным физическим нагрузкам, кото-

рые способствуют снижению уровня глюкозы, а также профилактике сахарного диабета [27, 28]. Принимая во внимание тот факт, что инсулинорезистентность является основным патофизиологическим звеном при НАЖБП, изучению подверглись два класса средств, повышающих чувствительность клеточных рецепторов к инсулину, – бигуаниды и глитазоны. Одним из эффективных лекарственных препаратов из группы бигуанидов является метформин. В результате его применения повышается печёночная и периферическая чувствительность к инсулину за счёт увеличения утилизации глюкозы на периферии, уменьшения скорости образования глюконеогенеза в печени и снижения всасывания углеводов слизистой оболочкой кишечника. Его назначение уменьшает стеатоз и гепатомегалию [27]. Препараты группы тиазолидиндионов действуют на уровне рецепторов PPAR γ , позитивно влияя на инсулинорезистентность и метаболизм глюкозы и липидов. Препараты II поколения (пиоглитазон и росиглитазон) являются более безопасными. Sanyal et al. в рандомизированном контролируемом исследовании показали, что комбинированная терапия витамином Е и пиоглитазоном оказывала существенно больший эффект, чем монотерапия витамином Е, на показатели степени стеатоза печени, однако по другим гистологическим данным отличий не было [30]. В условиях сочетания атерогенной дислипидемии и НАЖБП используется также гиполипидемическая терапия, которая требует дифференцированного подхода. К настоящему времени выполнено ограниченное число исследований эффективности и безопасности статинов для лечения НАЖБП. С одной стороны, по мнению некоторых учёных, положительный эффект статинов преодолевает риск побочных печёночных эффектов. Однако, с другой стороны, действие статинов на клетку при НАЖБП до конца не изучено. Например, существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включёнными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальными пролифераторами. Также установлено, что статины могут вызывать дозозависимое повышение уровней трансаминаз более, чем в 3 раза [31]. Доказано, что окислительный стресс способствует воспалению при НАЖБП. В качестве антиоксидантов при НАЖБП применяют витамины. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* у человека и животных были получены противоречивые результаты. Так, некоторые учёные, основываясь на результатах ряда исследований, подтверждают эффективность витамина Е в дозе 400-1200 МЕ в сутки как в отношении нормализации уровня аланинаминотрансферазы, так и в смысле улучшения гистологической картины [32]. При лечении НАЖБП широко используются гепатопротекторы, в частности урсодезоксихолевая кислота. Это гидрофильная жёлчная кислота, которая действует посредством конкурентного замещения гепатотоксичных гидрофобных эндогенных жёлчных кислот, сводя к минимуму их токсичность, подавляя окислительный стресс и уменьшая повреждение печени. В ряде клинических исследований было показано положительное влияние урсодезоксихолевой кислоты как на гистологическую картину при НАЖБП, так и на уровень сывороточных трансаминаз [33]. В последнее время был проведён ряд рандомизированных исследований, показавших эффективность использования эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в лечении НАЖБП. ЭФЛ представляют собой препараты с высоким содержанием высокоочищенного фосфатидилхолина, полученного из бобов сои. Принципиальным отличием 1,2-диолинолеил-фосфатидилхолина – главного компонента ЭФЛ – от обычных фосфолипидов является наличие дополнительной молекулы линолевой кислоты в 1-й позиции, что позволяет ему заполнять дефекты мембраны, увеличивая тем

самым её гибкость и текучесть. То есть, препараты ЭФЛ являются мембранотропными, в механизме их действия важная роль принадлежит заместительному эффекту. За более, чем полувековую историю тщательным образом были изучены фармакологические свойства ЭФЛ и их терапевтические эффекты в экспериментах, многочисленных клинических исследованиях и широкой медицинской практике. Наиболее известен гепатопротективный эффект ЭФЛ. Экзогенные ЭФЛ, поступающие в организм в составе лекарственного препарата, оказывают позитивное влияние на метаболизм липидов и белков, дезинтоксикационную функцию печени, восстановление и поддержание клеточной структуры гепатоцитов, подавляют жировое перерождение и образование соединительной ткани в печени. При поражениях печени ЭФЛ ускоряют процесс регенерации гепатоцитов. Таким образом, предпосылками для использования ЭФЛ при НАЖБП являются их комплексное влияние на процессы восстановления клеточных мембран, антиоксидантное, противовоспалительное, антифибротическое и липидкорректирующее действие [5, 6].

На сегодняшний день не существует медикаментозного средства, однозначно улучшающего течение НАЖБП, в связи с чем продолжается поиск перспективного терапевтического метода. Кроме того, нельзя забывать о возможности побочных эффектов медикаментозных средств, в том числе и неблагоприятного воздействия на функции печени. В этом отношении актуальным представляется поиск новых методов коррекции жирового обмена и инсулинорезистентности в сфере немедикаментозных способов воздействия. Природные лечебные факторы (питьевые минеральные воды (МВ), минеральные ванны, лечебные грязи и др.) активизируют саногенетические процессы в организме за счёт активации основных биорегуляторных систем организма (гастроэнтеропанкреатическая, иммунная, нейроэндокринная и др.), оказывают значимое влияние на основные патогенетические звенья НАЖБП. В настоящее время ведутся активные исследования в этом направлении. Питьевое лечение является одним из ведущих компонентов санаторно-курортного лечения заболеваний органов пищеварения, в том числе и НАЖБП. МВ оказывают воздействие на секрецию гормонов гастроэнтеропанкреатической системы (гастрин, глюкагон, инсулин, секретин, холецистокинин), а также на секрецию гормонов надпочечников, щитовидной железы и др. При этом происходят приспособительные процессы, направленные на сохранение энергетического гомеостаза, активируются восстановительные механизмы, что является основой терапевтического эффекта питьевого лечения [34]. Установлено благоприятное действие минеральных вод на функцию печени. Под их воздействием происходит нормализация обменных процессов в гепатоцитах, усиливается

синтез белка, РНК, ДНК, улучшается метаболизм жиров, реологические и ферментные свойства жёлчи, внутривнутрипечёночная гемодинамика [35, 36]. Бальнеологическое лечение в виде общих ванн в большинстве случаев является одним из обязательных компонентов курортного лечения при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы. Это лечение направлено, главным образом, на коррекцию процессов нейрогуморальной регуляции, тканевого метаболизма, иммунного гомеостаза, общего и регионарного кровообращения и других функций организма, что, безусловно, важно при патологии печени [37].

Большой интерес в комплексной терапии НАЖБП представляют слабосульфидные минеральные воды, которые являются донаторами сульфидионов, входящих в структуру основных антиоксидантных ферментов: глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, восстановленного глутатиона, что значительно тормозит свободнорадикальные процессы и повышает активность антиоксидантной защиты организма [37]. Благоприятное действие слабосульфидных вод на функциональную деятельность печени было подтверждено в экспериментальных работах Л.А. Терентьевой (1972), Л.Г. Чепик (1972), Ю.С. Осипова, Н.И. Дименко, Т.М. Симоновой (1992-2003) на моделях токсического гепатита. Исследования последних лет, проведённые на базе Ессентукской и Пятигорской клиник ФГБУ ПГНИИК ФМБА России, показали, что комплексная курортная терапия метаболических поражений печени с применением питьевых минеральных вод и слабосульфидных минеральных ванн приводит к регрессии основных клинических проявлений заболевания, значительному улучшению основных функций печени и состояния её гемодинамики, способствует нормализации гормонального статуса, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, замедляет развитие оксидативного стресса, стабилизирует углеводный и липидный обмен [38]. В настоящее время также проводятся исследования влияния преформированных физических факторов при НАЖБП. В частности, имеются публикации о благоприятном действии магнитотерапии при НАЖБП. В Ессентукской клинике разработана методика магнитофореза даларгина на область печени при неалкогольных стеатогепатитах, способствующая нормализации перекисного гомеостаза, уменьшению проявлений оксидативного стресса и повышающая эффективность курортного лечения НАЖБП на 20% [39].

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Вялов СС. Клинико-патфизиологические аспекты гепатопротективной терапии у лиц молодого возраста. *Доктор.ру*. 2011;5(64):42-8.
2. Гундерманн КЙ. Неалкогольная жировая болезнь печени: от определения к лечению. *Российские медицинские вестни*. 2009;XIV(2):1-7.
3. De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48(1):104-12.
4. Clark JM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:955-6.

REFERENCES

1. Vyalov SS. Kliniko-patofiziologicheskie aspekty gepatoprotektivnoy terapii u lits molodogo vozrasta [Clinico-pathophysiological aspects of hepatoprotective therapy in young people]. *Doktor.ru*. 2011;5(64):42-8.
2. Gundermann KY. Nealkogol'naya zhirovaya bolezny' pecheni: ot opredeleniya k lecheniyu [Non-alcoholic fatty liver disease: from definition to treatment]. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2009;XIV(2):1-7.
3. De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48(1):104-12.
4. Clark JM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:955-6.

5. Драпкина ОМ, Гацולהва ДС, Ивашкин ВТ. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вестни*. 2010;2:72-8.
6. Балукова ЕВ, Успенский ЮП. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2011;28:1766-9.
7. Kimura Y, Hyogo H, Ishitobi T, Nabeshima Y, Arihiro-Chayama K. Postprandial insulin secretion pattern is associated with histological severity in non-alcoholic fatty liver disease patients without prior known diabetes mellitus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26:517-22.
8. Gaiani S, Avogaro A, Bombonato GC. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in non obese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography. *Journal of Ultrasound*. 2009;12:1-5.
9. Hojo M, Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2011;41(3):209-16.
10. Голофеевский ВЮ. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом. *Врач*. 2012;8:8-11.
11. Корочина ИЭ. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;1:26-37.
12. Rizza R. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. *Diabetes*. 2010;11:2697-707.
13. Красильникова ЕН, Быстрова АА. Синдром инсулинорезистентности и печень. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;2:24-8.
14. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease: current pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010;11(6):430-45.
15. Ефименко НВ, Кайсинова АС, Фёдорова ТЕ, Ботвинева ЛА. Эффективность курортной терапии с применением питьевых минеральных вод Эссентукского типа при лечении неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вопросы куртологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2015;3:14-7.
16. Шилов АМ, Осиа АО, Еремина ИВ, Черепанова ЕА. Инсулинорезистентность, нарушения толерантности к глюкозе и их коррекция у пациентов с метаболическим синдромом. *Врач*. 2011;2:16-20.
17. Буюеров АО, Богомолов ПО. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии*. 2009;1:3-9.
18. Вовк ЕИ. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта. Что? Где? Когда? *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2011;11:1038-46.
19. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009;13 (4):545-63.
20. Kimura Y, Hyogo H, Ishitobi T, Nabeshima Y, Arihiro-Chayama K. Postprandial insulin secretion pattern is associated with histological severity in non-alcoholic fatty liver disease patients without prior known diabetes mellitus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26:517-22.
21. Zheng L, Guo-cai L, Sheng J, Yang Y. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25:156-63.
22. Foretz M, Viollet B. Regulation of hepatic metabolism by AMPK. *J Hepatol*. 2011;54(4):827-9.
23. Lewis JR, Mohanty SR. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update. *Digestive Diseases and Sciences*. 2010;55:560-78.
24. Шулпекова ЮО. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;1:45-55.
5. Drapkina OM, Gatsolaeva DS, Ivashkin VT. Nealkogol'naya zhirovaya bolezny' pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma [Non-alcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome]. *Rossiyskie meditsinskie vestni*. 2010;2:72-8.
6. Balukova EV, Uspenskiy YuP. Essentsial'nye fosfolipidy v kompleksnoy terapii nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Essential phospholipids in the complex therapy of non-alcoholic fatty liver disease]. *RMZh. Bolezni organov pishchevareniya*. 2011;28:1766-9.
7. Kimura Y, Hyogo H, Ishitobi T, Nabeshima Y, Arihiro-Chayama K. Postprandial insulin secretion pattern is associated with histological severity in non-alcoholic fatty liver disease patients without prior known diabetes mellitus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26:517-22.
8. Gaiani S, Avogaro A, Bombonato GC. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in non obese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography. *Journal of Ultrasound*. 2009;12:1-5.
9. Hojo M, Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2011;41(3):209-16.
10. Golofeevskiy VYu. Vazhneyshie voprosy patomorfogeneza i lecheniya nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u bol'nykh sakharnym diabetom [The most important issues of pathomorphogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus]. *Vrach*. 2012;8:8-11.
11. Korochina IE. Gastroenterologicheskie aspekty metabolicheskogo sindroma [Gastroenterological aspects of metabolic syndrome]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008;1:26-37.
12. Rizza R. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. *Diabetes*. 2010;11:2697-707.
13. Krasilnikova EN, Bystrova AA. Sindrom insulinorezistentnosti i pechen' [Insulin resistance syndrome and liver]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;2:24-8.
14. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010;11(6):430-45.
15. Efimenko NV, Kaysinova AS, Fyodorova TE, Botvineva LA. Effektivnost' kurortnoy terapii s primeneniem pit'evykh mineral'nykh vod Essentukского типа pri lechenii nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [The effectiveness of spa therapy with the use of drinking mineral waters of Essentuki type in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkul'tury*. 2015;3:14-7.
16. Shilov AM, Osiya AO, Eryomina IV, Cherepanova EA. Insulinorezistentnost', narusheniya tolerantnosti k glyukoze i ikh korrektsiya u patients s metabolicheskim sindromom [Insulin resistance, disorders of glucose tolerance and their correction in patients with metabolic syndrome]. *Vrach*. 2011;2:16-20.
17. Bueverov AO, Bogomolov PO. Nealkogol'naya zhirovaya bolezny' pecheni: obosnovaniye patogeneticheskoy terapii [Non-alcoholic fatty liver disease: rationale for pathogenetic therapy]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii*. 2009;1:3-9.
18. Vovk EI. Lechenie nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni v praktike terapevta: Chto? Gde? Kogda? [Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in the practice of the therapist: What? Where? When?]. *RMZh. Bolezni organov pishchevareniya*. 2011;11:1038-46.
19. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009;13 (4):545-63.
20. Kimura Y, Hyogo H, Ishitobi T, Nabeshima Y, Arihiro-Chayama K. Postprandial insulin secretion pattern is associated with histological severity in non-alcoholic fatty liver disease patients without prior known diabetes mellitus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26:517-22.
21. Zheng L, Guo-cai L, Sheng J, Yang Y. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25:156-63.
22. Foretz M, Viollet B. Regulation of hepatic metabolism by AMPK. *J Hepatol*. 2011;54(4):827-9.
23. Lewis JR, Mohanty SR. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update. *Digestive Diseases and Sciences*. 2010;55:560-78.
24. Shulpekova YuO. Patogeneticheskoe znachenie lipidov pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Pathogenetic significance of lipids in non-alcoholic fatty liver disease]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012;1:45-55.

25. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. 2007;30:734-43.
26. Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology*. 2010;52:1156-61.
27. Мехтиев СН, Мехтиева ОА. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;2:50-6.
28. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease risk. *Curr Cardio Risk Rep*. 2010;4:32-9.
29. Гейвандова НИ, Белова НГ, Фалеева ОВ, Александрович ГА. Влияние инсулиновых сенситайзеров на некоторые показатели воспаления при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011;3(14):106-7.
30. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *NEJM*. 2010;362(18):1675-85.
31. Souza O, Tadeu S, Cavaleiro A. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25:357-61.
32. Чернявский ВВ. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины. *Новости медицины и фармации*. 2011;4(354):11-4.
33. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(3):202-8.
34. Ефименко НВ, Кайсинова АС, Мецаева ЗВ, Фёдорова ТЕ, Ортабаева МК. Минеральные воды в реабилитации больных с неалкогольными поражениями печени на стационарном этапе. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2012;1(89):17-20.
35. Ефименко НВ, Кайсинова АС, Мецаева ЗВ. Минеральная вода Tib-2 в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом. *Медицинский вестник Юга России*. 2012;3:67-69.
36. Фёдорова ТЕ, Ефименко НВ, Кайсинова АС. Курортная терапия неалкогольной жировой болезни печени с применением питьевых минеральных вод эссентукского типа. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2012;6(89):21-3.
37. Осипов ЮС, Ефименко НВ, Эreshova ИГ. Применение сульфидных минеральных вод в комплексном лечении больных, хроническим антральным гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на стадии предракковой патологии желудка. Пятигорск, РФ: Медицинская технология; 2008. 23 с.
38. Фёдорова ТЕ, Ефименко НВ, Ледовская ТИ. Медицинская реабилитация больных с метаболическими и токсико-химическими поражениями печени на санаторно-курортном этапе. *Курортная медицина*. 2015;1:30-5.
39. Фёдорова ТЕ, Ефименко НВ. Курортная терапия метаболических и токсико-химических поражений печени с применением магнитофореза даларгина. *Курортная медицина*. 2013;4:12-5.
25. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. 2007;30:734-43.
26. Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology*. 2010;52:1156-61.
27. Mekhtiev SN, Mekhtieva OA. Sovremennyy vzglyad na perspektivy terapii nealkogol'noy bolezni pecheni [Modern view on prospects for therapy of non-alcoholic liver disease]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;2:50-6.
28. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease risk. *Curr Cardio Risk Rep*. 2010;4:32-9.
29. Geyvandova NI, Belova NG, Faleeva OV, Aleksandrovich GA. Vliyanie insulinovykh sensitayzerov na nekotorye pokazateli vospaleniya pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Influence of insulin sensitizers on some inflammation indices in non-alcoholic fatty liver disease]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2011;3(14):106-7.
30. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *NEJM*. 2010;362(18):1675-85.
31. Souza O, Tadeu S, Cavaleiro A. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25:357-61.
32. Chernyavskiy VV. Zhirovaya bolezny' pecheni kak integral'naya problema vnutrenney meditsiny [Fatty liver disease as an integral problem of internal medicine]. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2011;4(354):11-4.
33. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(3):202-8.
34. Efimenko NV, Kaysinova AS, Metsaeva ZV, Fyodorova TE, Ortabaeva MKh. Mineral'nye vody v reabilitatsii bol'nykh s nealkogol'nymi porazheniyami pecheni na statsionarnom etape [Mineral water in the rehabilitation of patients with non-alcoholic liver damage at the inpatient stage]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkul'tury*. 2012;1(89):17-20.
35. Efimenko NV, Kaysinova AS, Metsaeva ZV. Mineral'naya voda Tib-2 v lechenii bol'nykh nealkogol'nykh steatogepatitom [Mineral water Tib-2 in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2012;3:67-9.
36. Fyodorova TE, Efimenko NV, Kaysinova AS. Kurortnaya terapiya nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni s primeneniem pit'evykh mineral'nykh vod essentukskogo tipa [Spa therapy of non-alcoholic fatty liver disease using drinking Essentuki mineral water]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkul'tury*. 2012;6(89):21-3.
37. Osipov YuS, Efimenko NV, Ereshova IG. Primenenie sul'fidnykh mineral'nykh vod v kompleksnom kurortnom lechenii bol'nykh, khronicheskim antral'nykh gastritom, assotsiirovannogo s *Helicobacter pylori*, na stadii predrakovoy patologii zheludka [The use of sulfide mineral waters in complex spa treatment of patients, chronic antral gastritis associated with *Helicobacter pylori*, at the stage of precancerous pathology of the stomach]. Pyatigorsk, RF: Meditsinskaya tekhnologiya; 2008. 23 p.
38. Fyodorova TE, Efimenko NV, Ledovskaya TI. Meditsinskaya reabilitatsiya bol'nykh s metabolicheskimi i toksiko-khimicheskimi porazheniyami pecheni na sanatorno-kurortnom etape [Medical rehabilitation of patients with metabolic and toxic-chemical lesions of the liver at the sanatorium-and-spa stage]. *Kurortnaya meditsina*. 2015;1:30-5.
39. Fyodorova TE, Efimenko NV. Kurortnaya terapiya metabolicheskikh i toksiko-khimicheskikh porazheniy pecheni s primeneniem magnitoforeza dalargina [Spa therapy of metabolic and toxic-chemical lesions of the liver with application of dalargin magnetophoresis]. *Kurortnaya meditsina*. 2013;4:12-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ефименко Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, директор Пятигорского государственного научно-исследовательского института курортологии

Ледовская Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, директор Волгоградского медицинского клинического центра

Фёдорова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела восстановительной гастроэнтерологии Эссентукского филиала Пятигорского государственного научно-исследовательского института курортологии

AUTHOR INFORMATION

Efimenko Natalia Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Balneology

Ledovskaya Tatyana Ivanovna, Candidate of Medical Sciences, Director of the Volgograd Medical Clinical Center

Fyodorova Tatyana Evgenievna, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Scientific Department of the Restorative Gastroenterology of Essentuki Branch of the Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Balneology

Вахаева Зарема Адамовна, врач-терапевт ООО «Диагностикум»

Кайсинова Агнесса Сардоевна, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе Пятигорского государственного научно-исследовательского института курортологии

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кайсинова Агнесса Сардоевна
доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе
Пятигорского государственного научно-исследовательского института
курортологии

357500, Российская Федерация, г. Пятигорск, пр. Кирова, 30
Тел.: (+7) 8793 335766
E-mail: orgotdel@gniik.ru

Vakhaeva Zarema Adamovna, Physician Therapist of the LLC «Diagnosticum»

Kaysinova Agnessa Sardoevna, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Curative Work, Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Balneology

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Kaysinova Agnessa Sardoevna
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Curative Work of Pyatigorsk
State Scientific Research Institute of Balneology

357500, Russian Federation, Pyatigorsk, Kirova ave., 30
Tel: (+7) 8793 335766
E-mail: orgotdel@gniik.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследований: ЕНВ, КАС
Сбор материала: ЛТИ, ФТЕ, ВЗА
Анализ полученных данных: ЕНВ, КАС
Подготовка текста: ЕНВ, ЛТИ, ФТЕ, ВЗА, КАС
Редактирование: ЕНВ, КАС
Общая ответственность: ЕНВ

Поступила 06.06.2017
Принята в печать 07.09.2017

Received 06.06.2017
Accepted 07.09.2017