



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Григорьева И.Н.

НИИ терапии СО РАМН

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Григорьева Ирина Николаевна

630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1

E-mail: igrigorieva@ngs.ru

РЕЗЮМЕ

Как сигнальная молекула с системной эндокринной функцией УДХК улучшает чувствительность к инсулину за счет активации ядерного FXR; как лиганд для рецептора TGR5/Gpbar-1 УДХК способна стимулировать секрецию GLP-1. УДХК улучшает антиоксидантную защиту при НАЖБП, нормализует соотношение НАД⁺/НАДН, β -окисление. УДХК улучшает биохимические и гистологические показатели печени при НАСГ, уменьшает апоптоз гепатоцитов и восстанавливает уровни адипонектина, в других исследованиях эти данные не подтверждаются. В эксперименте УДХК предотвращает развитие стеатоза печени. Эффективность УДХК может возрасти в сочетании со статинами, тиазолидиндионами, витамином Е. Необходимы контролируемые проспективные исследования эффекта УДХК при НАЖБП.

Ключевые слова: НАЖБП; УДХК; чувствительность к инсулину; антиоксидантная защита; гиперлипидемия.

SUMMARY

As a signaling molecule with system endocrine function, UDCA improves insulin sensitivity by activating the nuclear farnesoid X-receptor; as a ligand for the TGR5/Gpbar-1 receptor, UDCA is able to stimulate the secretion of GLP-1. UDCA ameliorate of the anti-oxidative defenses in NAFLD, normalizes NAD⁺/NADH ratio, β -oxidation. UDCA improves the liver biochemical and histological picture in NASH, also reduces hepatocytes apoptosis and restores adiponectin levels; in other studies, these data are not confirmed. In the experiment, UDCA prevents the development of steatosis in the liver. UDCA may increase efficiency in combination with statins, thiazolidinediones, vitamin E. Further controlled prospective trials are needed for research of the UDCA effect in NAFLD.

Keywords: NAFLD; UDCA; insulin sensitivity; antioxidative defense; hyperlipidemia.

Термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) был впервые введен в 1980 году Дж. Людвигом и подразумевает заболевание с гистологическими признаками алкогольной болезни печени у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (менее 40 г этанола в неделю) [57]. Неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) подразделяют на две основные формы: жировой гепатоз печени без сопутствующего воспаления и фиброза и НАСГ. Распространенность НАЖБП в популяции неизвестна и, по данным разных авторов, обследовавших население Италии, Японии, США, колеблется от 3 до 58% [8; 14] (до 4,4% в детской популяции [88]),

достигая 70% среди больных СД 2-го типа [90]. Частота НАЖБП растет с увеличением веса тела: заболевание выявляют у 10–15% лиц с нормальным весом и у 70–80% тучных людей [28].

Этиологическими факторами НАЖБП являются инсулинорезистентность (ИР) и ее атрибуты — ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, а также внешние факторы (токсические повреждения печени) и некоторые метаболические расстройства, например абетаалипопротеинемия и др. Однако у половины пациентов с НАЖБП не удается выявить факторы риска развития заболевания. Наиболее признанным представлением о

патогенезе НАЖБП является теория «двух ударов» — two-hits model: «первый удар» — это последствие избыточного накопления триглицеридов (ТГ) в ткани печени из-за повышения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, с одной стороны, и снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени — с другой [22]. СЖК ухудшают чувствительность к инсулину и приводят к развитию печеночной ИР с помощью механизмов, связанных с активацией протеин-киназы С-3 (PKC-3), Jun N-терминал-киназы (JNK), I-каппа-В киназы бета (I-kB kinase b — IKK-b) и транскрипционного фактора NF-kB [78]. Оксидативный стресс — это «второй удар», образующийся в результате митохондриального окисления СЖК, приводит к повреждению гепатоцитов, воспалению и фиброзу. Хотя первоначально считалось, что НАЖБП является полностью доброкачественным расстройством, многочисленные гистологические исследования показали, что у трети пациентов прогрессирует фиброз [37], у некоторых пациентов обнаруживают гепатоцеллюлярную карциному. Выявление генетических детерминант стеатоза печени (miRNA-10b, PNPLA3, ENPP1/PC-1 и субстрата IRS-1 и др.) приведет к лучшему пониманию патогенеза и прогрессирования НАЖБП [26; 43].

Самостоятельная клиническая картина НАЖБП практически отсутствует: иногда определяются астения, дискомфорт в животе или тяжесть, реже — ноющие боли в животе, не связанные с приемом пищи. При диагностике НАЖБП необходим тщательный сбор анамнеза для исключения злоупотребления алкоголем, проведение дифференциальной диагностики с рядом заболеваний печени (с болезнью Вильсона — Коновалова, с идиопатическим гемохроматозом и др.), применение различных биохимических (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ТГ, глюкозы и билирубина) и инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ), которые позволяют косвенно оценить степень цитолиза и стеатоза печени и выявить формирование портальной гипертензии. Пункционная биопсия печени позволяет оценить степень воспаления и стадию фиброза, однако имеет ряд противопоказаний и осложнений. Тем не менее именно на основе ее результатов предложена Шкала активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS), выявляющая признаки активного повреждения гепатоцитов, которые являются потенциально обратимыми в краткосрочной перспективе и представляющая собой комплексную оценку морфологических изменений в баллах [46]. При этом оценка фиброза не включена в NAS, поскольку основной целью NAS является оценка общей гистологической картины, а не шкалирование тяжести НАЖБП [28].

В настоящее время нет строго регламентированных схем лечения НАЖБП [24; 84]. И все же современная стратегия фармакотерапии при НАЖБП заключается в том, что на стадии стеатоза лечение должно быть направлено на лечение ожирения, ИР, дислипидемии; на стадии НАСГ — на устранение

окислительного стресса, воспаления и фиброза. При выборе метода лечения НАЖБП необходимо идентифицировать и устранить этиопатогенетические факторы [52]. Лечение пациента начинают с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности. Доказано, что даже умеренное уменьшение калорийности рациона сопровождается достоверным снижением активности трансаминаз сыворотки (ТА) и улучшением гистологических показателей [23; 85]. Лечение ожирения и снижение веса называют краеугольным камнем в терапии НАЖБП [25; 86]: снижение веса на 7–10% в течение года приводит к значительному улучшению гистологической картины печени. Бариатрическая хирургия [63], как и активная физическая нагрузка, связана со снижением риска развития НАЖБП [21]. Кроме изменения образа жизни в лечении ожирения применяют такие медикаменты, как орлистат — ингибитор гастроинтестинальной липазы, уменьшающий всасывание жиров в кишечнике. Мнения об эффективности орлистата при НАСГ противоречивы: одни авторы доказывают уменьшение индекса ИР, снижение уровня ТА и липидов крови, обратное развитие фиброза печени [44; 77], другие отмечают отсутствие влияния орлистата на ИР при НАЖБП [86]. Большинство работ посвящено исследованию эффективности при НАСГ комбинации орлистата: с диетой [16; 39; 71], с витамином Е [40], с метформином [81]. В случае прогрессирования печеночной недостаточности выполняют трансплантацию печени: в США 2–6% общего числа трансплантаций печени выполняется у больных НАСГ на стадии декомпенсированного цирроза.

Медикаментозная терапия НАЖБП включает тиазолидиндионы, статины, метформин, урсодезоксихолевую кислоту, витамины Е, С, пентоксифиллин, α -липоевую кислоту, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, метронидазол и др. Поскольку ИР является главным патогенетическим звеном в развитии НАЖБП, применяют лекарственные препараты, повышающие чувствительность клеток к инсулину (инсулиносенситайзеры). В большом ряде исследований при лечении этими препаратами отмечено улучшение ТА и гистологии печени, однако в Кокрановском метаанализе не выявлено доказательств в пользу назначения или неназначения пациентам с НАЖБП этих препаратов [11].

Тиазолидиндионы (пиоглитазон и розиглитазон) являются синтетическими высокоаффинными агонистами гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-гамма) [59]. Активация PPAR- γ сопровождается многочисленными метаболическими и сосудистыми эффектами, в результате увеличивается активность транспортеров глюкозы, глюкокиназы, липопротеинлипазы и других ферментов, активируется липогенез в жировых клетках, снижается риск развития ИР в мышцах и печени [68]. В рандомизированном исследовании пиоглитазон в комбинации с витамином Е достоверно уменьшал стеатоз, баллонный некроз

и перипеллюлярный фиброз по сравнению с монотерапией витамином Е [80]. В исследовании FLIRT розиглитазон улучшал биохимические маркеры ($p < 0,005$) и стеатоз ($p < 0,014$), но не влиял на гистологическую картину печени [76]. В метаанализе, включавшем 9 исследований, получены интересные результаты: если у больных с НАСГ тиазолидиндионы снижали показатели стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и АЛТ, но не влияли на степень фиброза, то у пациентов с НАСГ без сахарного диабета на фоне значительного улучшения всех биохимических и гистологических параметров наиболее выраженным было уменьшение степени фиброза печени [75]. Но на фоне лечения отмечалось увеличение массы тела у пациентов, отеки нижних конечностей [76]. Кроме того, оказалось, что необходима длительная терапия этими препаратами [60].

Метформин уменьшает ИР за счет снижения глюконеогенеза в печени, липогенеза и окисления СЖК, уменьшает активность ТА, ИР и признаки стеатоза в печени у пациентов с НАСГ [17; 47; 61]. Однако в исследовании J.E. Lavine (2011) ни метформин, ни витамин Е не влияли на уровень АЛТ у больных НАЖБП [50]. Позже в рандомизированном исследовании был обнаружен незначительный эффект метформина при НАСГ [82]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании при НАСГ не выявлено влияния метформина на стеатоз печени, оцениваемого по данным гистологии, по КТ, по NAS-шкале, или на маркеры ИР или воспаления [41]. Кроме того, метформин имеет побочные эффекты — гипогликемия, лактатацидоз и гепатотоксичность. В уже упомянутом метаанализе метформин не влиял на гистологическую картину печени при НАСГ [75].

Зачастую НАЖБП сочетается с атерогенной дислипидемией, поэтому коррекцию дислипидемии при НАСГ проводят традиционными препаратами (статины, фибратами, 3-омега-полиненасыщенными жирными кислотами — ω -ПНЖК), а также применяют ингибитор кишечной абсорбции холестерина эзетимиб [94]. Эффективность фибратов при лечении НАСГ обусловлена активацией альфарецепторов (PPAR- α), что приводит к снижению уровней ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛОНП и повышению показателей ХС ЛВП [33; 49]. При лечении фенофибратом отмечено улучшение биохимических показателей и степени гепатоцеллюлярной баллонной дистрофии, однако влияние на гистологические показатели было минимальным [33], а по другим данным, и вовсе отсутствовало [49]. Назначение ω -ПНЖК приводило к улучшению биохимических показателей, но не влияло на гистологию картину [48]. Положительный эффект ω -ПНЖК на показатели стеатоза и воспаления гепатоцитов, а также на чувствительность к инсулину доказан только в эксперименте [62].

Патогенетически оправдано при НАЖБП назначение лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью: витамин

Е, эссенциальных фосфолипидов, пентоксифиллина, фолиевой кислоты, адеметионина, мелатонина. Витамин Е способен снижать уровень TGF- β в плазме крови [83]. Однако сведения о положительном эффекте витамина Е при НАЖБП противоречивы: одни авторы признают снижение уровня ТА [31] и уменьшение ИР [74], другие не находят отличий от плацебо [38; 50]. Более эффективной считается комбинация витамина Е и витамина С [31] или с УДХК [13; 27; 84]. В метаанализе 6 клинических исследований не подтверждена и не опровергнута целесообразность назначения антиоксидантов при НАЖБП и/или НАСГ [55].

Li W. и соавт. (2011) [53] в метаанализе показали, что пентоксифиллин уменьшает ИР и степень окислительного стресса [34], значительно снижает активность ТА и может улучшить гистологию печени у пациентов с НАЖБП/НАСГ, но, как оказалось, не влияет на цитокины (ИЛ-6 и ФНО- α) по сравнению с плацебо или УДХК-контролируемыми группами. Дефицит фолиевой кислоты нарушает печеночный метаболизм метионина и способствует развитию стеатогепатита в моделях на животных, однако прием 1 мг/сут фолиевой кислоты в течение 6 месяцев не привел к значительному улучшению биохимических показателей печени при НАСГ [20].

Мембрано-стабилизирующее и гепатопротективное действие эссенциальных фосфолипидов обеспечивается путем непосредственного встраивания молекул полиненасыщенного фосфатидилхолина в фосфолипидную структуру поврежденных гепатоцитов, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного слоя мембран при НАСГ [2; 8]. Недостаток фосфолипидов способствует прогрессии от стеатоза к воспалению, некрозу и фиброзу печени, что наблюдается при НАСГ [93]. Адеметионин способен вмешиваться в цитокиновый каскад, ослабляя действие провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО- α , при НАЖБП [1]. В эксперименте было продемонстрировано защитное действие основного деривата триптофана — мелатонина при НАЖБП, обладающего антиоксидантными свойствами, что сопровождалось снижением активности ТА [72]. При лечении мелатонином больных НАСГ было отмечено снижение активности ТА и ГГТП (но не уровней глюкозы и ТГ крови) [35].

Антиоксидантное действие статинов [36], снижение уровня ФНО- α , интерлейкина-6 и, возможно, С-реактивного белка [45] обеспечивают их эффективность при НАЖБП, улучшая как биохимические параметры, так и показатели стеатоза, некроза и воспаления в печени [34], но не на показатели фиброза [30]. Согласно Докладу Комитета по безопасности лечения статинами Национальной липидной ассоциации США, терапия статинами под контролем

уровня активности ТА может быть рекомендована пациентам с хроническими болезнями печени, НАСГ, НАЖБП [64].

Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) рекомендует у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени комбинированную терапию статинами и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) («Урсосана», *Pro. Med. CS Praha a. s.*) [9]. G.R. Cabezas (2004) показал, что добавление УДХК в минимальной дозе позволило снизить дозу статинов в два раза и добиться выраженного гиполипидемического эффекта [18]. Способы интерактивного влияния УДХК и статинов многогранны, например, УДХК улучшает кинетику розувастатина, значительно снижая его клиренс посредством ингибирования активности OATP1В1 путем ингибирования транскрипционного ядерного фактора гепатоцитов HNF1 α [42]. Л.А. Звенигородская и соавт. (2009, 2010) показали, что при НАЖБП в стадии НАСГ целесообразен прием статинов в комбинации с УДХК («Урсосаном») [4; 5]. Этот вывод подтвержден в работе О.Н. Корнеевой и соавт. (2007): показано, что уже 3-недельный прием урсосана достоверно (на 36–39%) снизил повышенный вдвое на фоне лечения статинами уровень сывороточных ТА у больных метаболическим синдромом и НАСГ [7]. При лечении больных метаболическим синдромом и НАЖБП комбинацией симвастатина и УДХК уже через 3 месяца выявлено достоверно большее снижение уровней ОХС, ТГ и ХС ЛНП в сравнении с группами лиц, получавших симвастатин ($p < 0,05$) или УДХК ($p < 0,05$) в виде монотерапии [3].

Назначение УДХК патогенетически обосновано при НАЖБП [12; 19; 83]. Механизмы действия УДХК при лечении НАЖБП многообразны и пока окончательно не изучены. Как сигнальная молекула с системной эндокринной функцией УДХК способна активировать протеин-киназы А и С, кроме того, УДХК является лигандом для G-протеин-желчнокислотного-связанного рецептора (G-protein-coupled BA receptor (TGR5/Gpbar-1)) и активирует ядерный фарнезоид X рецептор (FXR; NR1H4): FXR играет ключевую роль в процессах липогенеза *de novo*, экспорта ХС ЛОНП, обмена ТГ, а также чувствительности к инсулину, а через рецепторы TGR5 УДХК способна стимулировать секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в тонком кишечнике и расход энергии в бурой жировой ткани и скелетных мышцах. Таким образом, авторы считают, что УДХК улучшает чувствительность к инсулину [89]. В работе других авторов также показан молекулярный базис связи между УДХК, метаболизмом липидов и углеводным гомеостазом, что открывает новые фармакологические подходы к лечению ИР при НАЖБП [92]. Безопасность приема УДХК при НАЖБП и/или НАСГ доказана в метаанализе (Cochrane Database), включавшем 4 рандомизированных исследования 279 пациентов [70].

УДХК обладает холеретическим эффектом — вытесняет пул токсических гидрофобных желчных

кислот из гепатоцитов за счет конкурентного захвата рецепторами в тонкой кишке, что имеет особое значение при НАЖБП, поскольку гепатоциты с повышенным содержанием жира имеют повышенную чувствительность к токсическому влиянию гидрофобных желчных кислот [12]. Также описан цитопротективный эффект УДХК: она встраивается в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам, именно этот эффект считается одним из важных направлений улучшения терапевтического эффекта при НАСГ [13; 49]. Было показано, что активность ТА нормализовалась у больных НАСГ через год после назначения УДХК [10]. Антиоксидантные свойства УДХК связывают с изменением метаболизма простагландинов и жирных кислот, что имеет большое значение при НАЖБП [91]. УДХК нормализует показатели оксидативного стресса при АЖБП [58]. УДХК снижает внутриклеточные уровни глюкозы и лактата, нормализует соотношение НАД⁺/НАДН, β -окисление, что значительно улучшает антиоксидантную защиту при стеатозе печени [67].

Применение УДХК при НАЖБП с повышенным уровнем ТА в дозе 10–15 мг/кг/сут длительностью 6 месяцев и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности ТА, ЩФ, ГГТП и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени [6; 31]. Степень стеатоза печени сократилась на повторной биопсии печени на фоне приема УДХК у 12 из 19 пациентов с НАЖБП, отмечено статистически значимое улучшение показателей активности печеночных ферментов, но не было изменений в гистологической стадии воспаления или фиброза [49]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании было показано, что на фоне лечения УДХК индекс стеатоза печени снизился с $2,3 \pm 0,7$ до $1,0 \pm 0,6$ по сравнению с группой больных НАЖБП, получавших плацебо (с $2,2 \pm 0,7$ до $1,1 \pm 0,7$), $p < 0,003$ [65]. Но не все авторы признают эффективное улучшение гистологии печени при НАЖБП при лечении УДХК [32; 34; 45; 51; 54; 79], как, впрочем, и при любых других методах лечения НАЖБП, включая трансплантацию печени, опубликовано много отрицательных результатов. Возможно, УДХК стоит рассматривать и как важный профилактический агент при НАЖБП: доказано, что в эксперименте УДХК предотвращает развитие стеатоза печени [69]. Предполагается, что эффективность УДХК может возрасти в сочетании с препаратами других групп, в частности с тиазолидиндионами [48]. Так, УДХК в комбинации с витамином Е улучшает не только показатели ТА и гистологии печени у пациентов с НАСГ, но и уменьшает апоптоз гепатоцитов и восстанавливает уровни адипонектина в сыворотке крови. Таким образом, сочетание УДХК и витамина Е проявляет метаболический эффект в дополнение к цитопротективным свойствам УДХК при НАСГ

[13]. Учитывая мультипотенциал УДХК, необходимы масштабные проспективные исследования эффекта УДХК при НАЖБП.

В настоящее время разрабатываются новые препараты для лечения НАЖБП, в частности из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартаны) [34]. Ангиотензин II действует как профибротический медиатор, а ангиотензин-(1-7), по-видимому, играет контррегулирующую роль в ткани печени [73]. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина повышают продукцию ангиотензина-(1-7) в большей степени, чем ингибируют продукцию ангиотензина II [56]. На животных моделях НАЖБП было показано, что ирбесартан значительно улучшает биохимические (снижение показателей ФНО- α , ИЛ-6 и TGF- β 1) и гистологические («воспалительные») параметры [87]. Натеглинид, инсулиновый секретарг короткого действия из группы меглитинидов, который не только стимулирует выброс инсулина, но и способствует росту

бета-клеток поджелудочной железы, кроме того, ингибирует активность дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), снижает деградацию GLP-1 и увеличивает их инсулинотропное и сахароснижающее действие [15]. В небольшом исследовании было показано, что применение натеглинида у пяти пациентов с подтвержденным гистологически НАСГ привело к статистически значимому улучшению биохимических и гистологических параметров печени [66].

Исследования фармакологических препаратов демонстрируют обнадеживающие результаты, однако имеющиеся данные все еще недостаточны для вынесения конкретных рекомендаций. Вероятно, только междисциплинарный подход, учитывающий факторы риска и сопутствующие заболевания, будет основой успешной терапевтической стратегии при НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. «Жирная печень» — причины и последствия // *Consilium Medicum*. — 2007. — № 9. — С. 74–78.
2. Буеверов А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // *Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол.* — 2008. — № 1. — С. 17–22.
3. Буеверова Е.Л., Драпкина О.М. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом // *Рос. мед. вестн.* — 2008. — № 4. — С. 3–10.
4. Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени — место гепатопротекторов // *Consilium Medicum*. — 2009. — № 1. — С. 32–36.
5. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Мельникова Н.В., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2010. — № 7. — С. 25–33.
6. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // *Клин. персп. гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2005. — № 4. — С. 24–27.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома // *Рос. мед. вестн.* — 2007. — № 3. — С. 76–79.
8. Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Буличенко М.А., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней // *РМЖ*. — 2010. — № 28. — С. 1742–1749.
9. Проект рекомендаций ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. 2009. http://www.kardioforum.ru/article.aspx?id=60#4_2_6
10. Abdelmalek M., Ludwig J., Lindor K.D. Two cases from the spectrum of non-alcoholic steatohepatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1995. — № 20. — С. 127–130.
11. Angelico F., Burattin M., Alessandri C. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — CD005166.
12. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2002. — № 4. — С. 37–44.
13. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29, № 8. — С. 1184–1188.
14. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease — the Dionysos nutrition and liver study // *Hepatology*. — 2005. — № 42. — С. 44–52.
15. Bell P.M., Cuthbertson J., Patterson S., O'Harte F.P. Additive hypoglycaemic effect of nateglinide and exogenous glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2011. — Vol. 91, № 3. — С. 68–70.
16. Bougoulia M., Triantos A., Koliakos G. Effect of weight loss with or without orlistat treatment on adipocytokines, inflammation, and oxidative markers in obese women // *Hormones (Athens)*. — 2006. — Vol. 5, № 4. — С. 259–269.
17. Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100, № 5. — С. 1082–1090.
18. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment // *Rev. Clin Esp.* — 2004. — Vol. 204, № 12. — С. 632–635.
19. Ceriani R., Bunati S., Morini L., et al. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. — 1998. — suppl. 28 — С. 894.
20. Charatcharoenwithaya P., Levy C., Angulo P. et al. Open-label pilot study of folic acid in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Liver Int.* 2007. — Vol. 27, № 2. — С. 220–226.
21. Conjeevaram H.S., Tiniakos D.G. Editorial. — Exercise for NAFLD — does intensity matter? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106, № 3. — С. 470–475.
22. Day C., James O. Steatohepatitis. — a tale of two 'hits'? // *Gastroenterology*. — 1998. — № 114. — С. 842–845.
23. de Luis D.A., Aller R., Izaola O. et al. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 79, № 1. — С. 74–78.
24. Della Corte C., Alisi A., Iorio R. et al. Expert opinion on current therapies for nonalcoholic fatty liver disease // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2011. — Vol. 12, № 12. — С. 1901–1911.
25. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease — falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement // *Obes Surg.* — 2006. — Vol. 16, № 10. — С. 1278–1286.
26. Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — С. 267–273.
27. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J. et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4, № 12. — С. 1537–1543.
28. Duvnjak M., Lerotic I., Barsic N. et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, № 34. — С. 4539–4550.
29. Duvnjak M., Tomasic V., Gomercic M. et al. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease. — current status // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 60 (Suppl. 7.) — С. 57–66.
30. Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L. et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes — a histopathological follow-up study // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 47, № 1. — С. 135–141.

31. *Ersöz G., Günşar F., Karasu Z. et al.* Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 16, № 3. — P. 124–128.
32. *Fan J.G., Zhong L., Tia L.Y. et al.* Effects of ursodeoxycholic acid and/or low-calorie diet on steatohepatitis in rats with obesity and hyperlipidemia // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, № 15. — P. 2346–2350.
33. *Fernández-Miranda C., Pérez-Carreras M., Colina F. et al.* A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Dig. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 40, № 3. — P. 200–205.
34. *Georgescu E.F., Georgescu M.* Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2007. — Vol. 16, № 1. — P. 39–46.
35. *Gonciarz M., Gonciarz Z., Bielanski W. et al.* The pilot study of 3-month course of melatonin treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. — effect on plasma levels of liver enzymes, lipids and melatonin // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 61, № 6. — P. 705–710.
36. *Habeos I.G., Ziros P.G., Chartoumpekis D. et al.* Simvastatin activates Keap1/Nrf2 signaling in rat liver // *J. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 86, № 11. — P. 1279–1285.
37. *Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P.H.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease. — a clinical histopathological study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98, № 9. — P. 2042–2047.
38. *Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al.* Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2485–2490.
39. *Harrison S.A., Fincke C., Helinski D. et al.* A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients // *Aliment Pharmacol Ther.* 2004. — Vol. 20, № 6. — P. 623–628.
40. *Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M. et al.* Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49, № 1. — P. 80–86.
41. *Haukeland J.W., Konopski Z., Eggesbø H.B. et al.* Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease — a randomized, controlled trial // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44, № 7. — P. 853–860.
42. *He Y.J., Zhang W., Tu J.H. et al.* Hepatic nuclear factor α inhibitor ursodeoxycholic acid influences pharmacokinetics of the organic anion transporting polypeptide 1B1 substrate rosuvastatin and bilirubin // *Drug Metab. Dispos.* — 2008. — Vol. 36, № 8. — P. 1453–1456.
43. *Hooper A.J., Adams L.A., Burnett J.R.* Genetic determinants of hepatic steatosis in man // *J. Lipid Res.* — 2011. — Vol. 52, № 4. — P. 593–617.
44. *Hussein O., Grosovski M., Schlesinger S. et al.* Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52, № 10. — P. 2512–2519.
45. *Kiyici M., Gulden M., Gurel S., Nak S.* Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17, № 12. — P. 713–718.
46. *Kleiner D., Brunt E., Van Natta M. et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 41. — P. 1313–1321.
47. *Korenaga M., Kawaguchi K., Korenaga K. et al.* [Insulin sensitizer—anti-diabetic drugs, metformin and pioglitazone that can improve insulin resistance] // *Nippon Rinsho.* — 2006. — Vol. 64, № 6. — P. 1157–1164.
48. *Lam B., Younossi Z.M.* Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 3, № 2. — P. 121–137.
49. *Laurin J., Lindor K., Crippin J. et al.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 23. — P. 1464–1467.
50. *Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L. et al.* Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents — the TONIC randomized controlled trial // *JAMA.* — 2011. — Vol. 305, № 16. — P. 1659–1668.
51. *Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G. et al.* High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis. — a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52, № 2. — P. 472–479.
52. *Lewis J.R., Mohanty S.R.* Non-alcoholic Fatty Liver Disease. A Review and Update // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 560–578.
53. *Li W., Zheng L., Sheng C. et al.* Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Lipids Health Dis.* — 2011. — Vol. 10. — P. 49.
54. *Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis — results of a randomized trial // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39, № 3. — P. 770–778.
55. *Lirussi F., Azzalini L., Orando S. et al.* Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — № 1. — CD004996.
56. *Lubel J.S., Herath C.B., Burrell L.M., Angus P.W.* Liver disease and the renin-angiotensin system. — recent discoveries and clinical implications // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 23, № 9. — P. 1327–1338.
57. *Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J.* Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* — 1980. — Vol. 55. — P. 434–438.
58. *Lukivskaya O., Zavadnik L., Knas M., Buko V.* Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis // *Adv. Med. Sci.* — 2006. — Vol. 51. — P. 54–59.
59. *Lutchman G., Promrat K., Kleiner D.E. et al.* Changes in serum adipokine levels during pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis — relationship to histological improvement // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4, № 8. — P. 1048–1052.
60. *Lutchman G., Modi A., Kleiner D.E. et al.* The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46, № 2. — P. 424–429.
61. *Marchesini G., Brizi M., Bianchi G.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet* — 2001. — Vol. 358, № 9285. — P. 893–894.
62. *Masterton G.S., Plevris J.N., Hayes P.C.* Review article. Omega-3 fatty acids — a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31, № 7. — P. 679–692.
63. *Mattar S.G., Velcu L.M., Rabinovitz M. et al.* Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome // *Ann. Surg.* — 2005. — Vol. 242, № 4. — P. 610–617.
64. *McKenney J., Davidson M., Jacobson T.A., Guyton J.R.* Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 97, № 8A. — P. 89C–94C.
65. *Méndez-Sánchez N., González V., Chávez-Tapia N. et al.* Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial // *Ann Hepatol.* — 2004. — Vol. 3, № 3. — P. 108–112.
66. *Morita Y., Ueno T., Sasaki N. et al.* Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis patients with type 2 diabetes // *Hepatogastroenterology.* — 2005. — № 52. — P. 1338–1343.
67. *Nunes P.M., Jones J.G., Rolo A.P. et al.* Ursodeoxycholic acid treatment of hepatic steatosis. — a (13) C NMR metabolic study // *NMR Biomed.* — 2011. Apr 27. doi: — 10.1002/nbm.1672. [Epub ahead of print]
68. *Oh M.K., Winn J., Poordad F.* Review article. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Ailment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28. — P. 503–522.
69. *Okan A., Astarcioglu H., Tankurt E. et al.* Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic steatosis in rats // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47, № 11. — P. 2389–2397.
70. *Orlando R., Azzalini L., Orando S., Lirussi F.* Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — № 1. — CD005160.
71. *Ozkan Y., Aydin S., Donder E.* Effect of orlistat on the total ghrelin and leptin levels in obese patients // *J. Physiol. Biochem.* — 2009. — Vol. 65, № 3. — P. 215–223.
72. *Pan M., Song Y.-L., Xu J.-M., Gan H.-Z.* Melatonin ameliorates nonalcoholic fatty liver induced by high-fat diet in rats // *J. Pineal Res.* — 2006. — Vol. 41. — P. 79–84.
73. *Pereira R.M., dos Santos R.A., da Costa Dias F.L. et al.* Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, № 21. — P. 2579–2586.
74. *Polyzos S.A., Kountouras J., Zafeiriadou E.* Effect of spironolactone and vitamin E on serum metabolic parameters and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2011 Mar 24. [Epub ahead of print]
75. *Rakoski M.O., Singal A.G., Rogers M.A., Conjeevaram H.* Meta-analysis. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32, № 10. — P. 1211–1221.
76. *Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S.* Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis. — One year results of the randomized placebo-controlled fatty liver improvement with rosiglitazone therapy (FLIRT) trial // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135. — P. 100–110.
77. *Sabuncu T., Nazligul Y., Karaoglanoglu M.* The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom. J. Gastroenterol.* 2003. — Vol. 12, № 3. — P. 189–92.
78. *Samuel V.T., Liu Z.X., Qu X. et al.* Mechanism of Hepatic Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *J. Biol. Chemistry.* — 2004. — Vol. 279. — P. 32345–32353.
79. *Santos V.N., Lanzoni V.P., Szejnfeld J.* A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2003. — Vol. 36, № 6. — P. 723–729.
80. *Sanyal A.J., Mofrad P.S., Contos M.J.* A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 1107–1115.
81. *Sari R., Balci M.K., Coban E., Yazicioglu G.* Comparison of the effect of orlistat vs orlistat plus metformin on weight loss and insulin resistance

in obese women // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28, № 8. — P. 1059–1063.

82. *Shields W.W., Thompson K.E., Grice G.A. et al.* The Effect of Metformin and Standard Therapy versus Standard Therapy alone in Nondiabetic Patients with Insulin Resistance and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) — A Pilot Trial // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 2, № 3. — P. 157–163.

83. *Siebler J., Gall P.* Treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 14. — P. 2161–2167.

84. *Socha P., Horvath A., Vajro P. et al.* Pharmacological interventions for nonalcoholic fatty liver disease in adults and in children — a systematic review // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2009. — Vol. 48, № 5. — P. 587–596.

85. *Thomas E.L., Brynes A.E., Hamilton G. et al.* Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 36. — P. 5813–5819.

86. *Tilg H., Moschen A.* Weight loss. Cornerstone in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 2010. — Vol. 56, № 2. — P. 159–167.

87. *Toblli J.E., Muñoz M.C., Cao G. et al.* ACE inhibition and AT1 receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats // *Obesity (Silver Spring)*. — 2008. — Vol. 16, № 4. — P. 770–776.

88. *Tominaga K., Fujimoto E., Suzuki K., Hayashi M.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic

syndrome, insulin resistance, and waist circumference // *Environ Health Prev. Med.* — 2009. — Vol. 14, № 2. — P. 142–149.

89. *Trauner M., Claudel T., Fickert P. et al.* Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism // *Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 28, № 1. — P. 220–224.

90. *Tsochatzis E.A., Papatheodoridis G.V.* Is there any progress in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease? // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 2, № 1. — P. 1–5.

91. *Uzun M.A., Koksal N., Aktas S. et al.* The effect of ursodeoxycholic acid on liver regeneration after partial hepatectomy in rats with non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatol Res.* — 2009. — Vol. 39, № 8. — P. 814–821.

92. *Wei J., Qiu de K., Ma X.* Bile acids and insulin resistance — implications for treating nonalcoholic fatty liver disease // *J. Dig. Dis.* — 2009. — Vol. 10, № 2. — P. 85–90.

93. *Wu X., Tong Y., Shankar K. et al.* Lipid fatty acid profile analyses in liver and serum in rats with nonalcoholic steatohepatitis using improved gas chromatography-mass spectrometry methodology // *J. Agric Food Chem.* — 2011. — Vol. 59, № 2. — P. 747–754.

94. *Yoshida M.* Novel role of NPC1L1 in the regulation of hepatic metabolism. — potential contribution of ezetimibe in NAFLD/NASH treatment // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 9, № 1. — P. 121–123.