



УДК 616.36-004.2+616-092/616-08



ЯГМУР В.Б.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ

Резюме. У статті наведені сучасні погляди на причини, механізми розвитку та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НЖХП). Основними механізмами накопичення жирів у печінці є їх надлишкове надходження, синтез та недостатнє виведення. Крім численних адипоцитокінів, на прогресування жирової хвороби печінки та формування цирозу впливає оксидативний стрес. Для діагностики НЖХП використовують сучасні інструментальні та лабораторні методи дослідження, але найбільш чутливим методом залишається морфологічне дослідження. Головна мета лікування НЖХП — попередження її прогресування. Лікувальні стратегії ґрунтуються на терапії асоційованих метаболічних порушень (діабету, гіперліпідемії), містять рекомендації з модифікації способу життя, застосування інсуліносенситайзерів. У статті розглянуті нові напрямки в патогенетичному лікуванні жирової дистрофії печінки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, адипоцитокіни, інсуліно-резистентність, ліпотоксичність.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП) — це поліетіологічний дифузний дисметаболічний процес, що триває понад 6 місяців та передбачає жирову дистрофію гепатоцитів із гістіолімфоцитарною інфільтрацією печінкових часточок, гіперплазією перисинусоїдальних зірчастих клітин та фіброзом зі збереженням архітекτονіки печінки (Е.М. Brunt, 2004) [1]. НЖХП охоплює спектр патологій печінки: жирову дистрофію, жирову дистрофію із запаленням та ушкодженням гепатоцитів — неалкогольний стеатогепатит та фіброз із можливістю прогресії до цирозу і навіть за результатами деяких досліджень — до гепатоцелюлярної карциноми [2, 3].

Етіологія та патогенез НЖХП

Ліпіди становлять до 1,5 % маси печінки здорової людини. Це обумовлене надходженням ліпопротеїнів та вільних жирних кислот із крові та синтезом ліпідів самою печінкою. Транзиторне підвищення вмісту ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів у 2–5 разів може відбуватись у фізіологічних умовах після вживання жирної їжі та алкоголю, але через 2–3 доби в умовах дотримання дієти вміст ліпідів знижується до норми. При тривалому зберіганні ліпідів у печінці в концентрації понад 5 % запускаються процеси, що обумовлюють розвиток жирової хвороби [4].

Ще в 1884 році Frerichs вказував на зміни в печінці пацієнтів із цукровою хворобою. У 1962 році Н. Thaler описав гістологічну картину жирової дистрофії, при цьому він не поділяв її на алкогольну та неалкогольну. Термін «неалкогольний стеатогепатит» був введений J. Ludwig у 1980 році для характеристики морфології печінки у 20 хворих, які не вживали алкоголь, але мали зміни, що були характерними для алкогольної хвороби [5]. Переважно це були пацієнти з різними ступенями ожиріння та цукровим діабетом.

Жирова хвороба печінки в індустріально розвинутих країнах реєструється у 20–35 % дорослого населення; у жінок віком понад 40 років жирова дистрофія печінки спостерігається в 75 % випадків. Щорічно внаслідок росту випадків ожиріння та діабету II типу виникають два нових випадки НЖХП і навіть серед донорів печінки з нормальним рівнем трансаміназ стеатоз виявляється у 20 %. За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey) поширеність жирової дистрофії печінки становить до 16 % випадків у пацієнтів із нормальною масою тіла та до 76 % — у хворих із ожирінням [6–9].

© Ягмур В.Б., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Пояснення патогенезу жирової хвороби було запропоновано С.Р. Day та О.Е. James у 1998 році. Згідно з теорією двох ударів перший удар (морфологічно — жирова дистрофія) відбувається при надмірному накопиченні ліпідів у гепатоцитах; при другому (морфологічно — стеатогепатит) продукти окислення ліпідів пошкоджують паренхіму. При подовженні впливу негативних факторів відбувається активізація процесів фіброгенезу, що може призвести до розвитку цирозу [2].

Фактори, що задіяні в першому ударі

Відомі три основні механізми накопичення ліпідів (рис. 1): надмірне надходження, надмірний син-

тез та недостатнє виведення їх з органа. Передусім накопичуються тригліцериди (ТГ) завдяки найбільшій швидкості обігу з усіх ефірів жирних кислот та відсутності гальмування споживання їх печінкою за принципом зворотного зв'язку.

I. Надмірне надходження ліпідів у печінку обумовлене незбалансованою дієтою з переважанням жирів та вуглеводів, центральним типом ожиріння, при якому полегшується надходження вільних жирних кислот (ВЖК) через вісцеральні вени. Посилення ліполізу при інсулінорезистентності та голодуванні веде до надмірного накопичення ВЖК у крові, а також обумовлює навантаження печінки ліпідами.

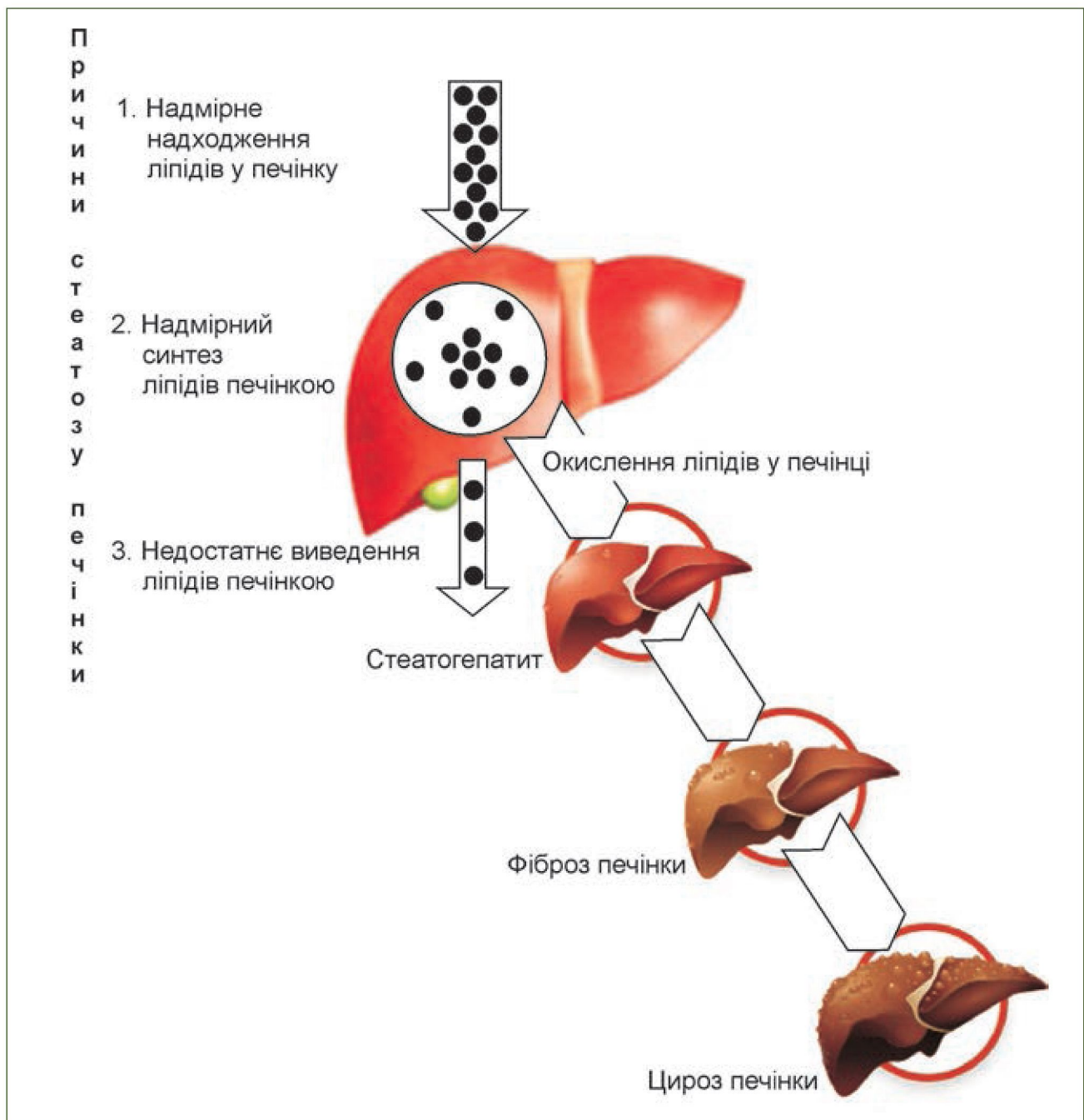


Рисунок 1 — Схема прогресування жирової хвороби печінки

II. Більше ніж чверть — близько 26 % тригліцеридів та холестерину у печінці — є результатом надлишкового їх синтезу самим органом. Це відбувається внаслідок індукції різних ферментів, зокрема, посилення активності синтетази жирних кислот під впливом різних факторів, наприклад, інсулінорезистентності, токсинів, накопичення ацетил-КоА. В останні роки ведуться роботи в напрямку з'ясування ролі збільшеної експресії мРНК ГМГ-КоА-редуктази — ключового ферменту синтезу холестерину [10].

III. Недостатнє виведення ліпідів із печінки обумовлене порушенням формування ліпопротеїнів — транспортних форм ліпідів. По-перше, це відбувається внаслідок зменшення їх β -окислення в мітохондріях гепатоцитів при вроджених дефектах ферментних систем, під впливом факторів оточуючого середовища, при старінні. По-друге, при недостатності білка, що бере участь у формуванні ліпопротеїнів (як за аліментарною причиною, так і при зменшенні його синтезу) [8, 11].

На сучасному етапі основним фактором розвитку жирової дистрофії печінки вважається інсулінорезистентність; жирову хворобу печінки навіть вважають «печінковим» проявом метаболічного синдрому [11, 12].

Існує ряд факторів, що сприяють накопиченню ліпідів печінкою. Серед них, наприклад, зниження рівня тестостерону та гормону росту в крові [13–15]. З позицій сучасної медицини жирової тканини функціонує ще як ендокринний орган, секретує певні цитокіни, що мають назву «адипоцитокіни». Серед них: лептин, адипонектин, резистин [16]. Надмірна кількість цих молекул пов'язана з альтерацією в інсуліновій чутливості. Лептин бере участь у регуляції маси тіла, відіграє значну роль в акумуляції ТГ печінкою: підвищення його вмісту асоційоване зі зростанням рівнів АЛТ і, можливо, залучене в просуванні гепатоцелюлярного ушкодження. При ожирінні концентрація лептину підвищена, експресія лептинових рецепторів знижена, що характеризується як «лептинорезистентність» та може проявлятися як системно, так і на рівні печінки. Макрофаги, що накопичуються в жировій тканині, є джерелом локального синтезу іншого цитокіну, що задіяний у НЖХП — тумор-некротизуючого фактора альфа (TNF- α). У пацієнтів із жировою хворобою спостерігається підвищення рівнів матричної РНК TNF- α та рецепторів до цього цитокіну. TNF- α ушкоджує метаболізм аполіпопротеїнів завдяки супресивному ефекту на секрецію білків apoE та apoA1. Треба додати, що інсулінова резистентність та локальне запалення в печінці активують власні макрофаги печінки (клітини Купфера), що починають самі синтезувати запальні цитокіни (TNF- α , IL-12, IFN- γ). Рівні резистину — іншого адипоцитокіну — при НЖХП також підвищені та пов'язані з гістологічним ступенем тяжкості хвороби. Зниження маси тіла значно зменшує його рівень [17–19].

Адипонектин, навпаки, є адипоцитокіном, що задіяний у гальмуванні НЖХП. Це адипоцитоспецифічний секреторний протеїн, що має протизапальні та протидіабетичні властивості. Його концентрація знижена в пацієнтів зі стеатозом і негативно корелює з умістом жиру в печінці. Адипонектин стимулює мітохондріальне β -окислення завдяки активації AMP-залежної протеїнкінази та зменшує ключовий транскрипційний фактор синтезу жирних кислот de novo, що призводить до зменшення накопичення ТГ в печінці. Адипонектин має протіоксидантні властивості як антагоніст ефекту запальних медіаторів типу TNF- α та зменшує проліферацію зірчастих клітин печінки [20].

Фактори, що задіяні у другому ударі

При порушенні мітохондріального окислення паралельно відбувається продукція супероксиданіонів, що стимулюють реакції перекисного окислення ліпідів. Оксидативний стрес сприяє прогресуванню стеатозу печінки до стеатогепатиту, фіброзу та некрозу з подальшим формуванням цирозу печінки. При стеатозі може проявитись так званий ефект ліпотоксичності [47]. Ліпідні медіатори — продукти пероксидації ліпідів (хемотаксичних альдегідів та органічних кислот) спроможні викликати апоптоз та підтримувати запальний процес. У пацієнтів із метаболічним синдромом існує підвищення інтенсивності процесів ліпідної пероксидації [21]. Серед факторів, що відповідальні за підтримання патологічного процесу із прогресуванням фіброзу (крім мітохондріального ураження), є активація зірчастих клітин, що впливає на мобілізацію профіброгенних цитокінів: фактора росту сполучної тканини, β -трансформуючого фактора росту. Підвищується експресія мікросомальної жирнокислотної оксидази CYP2E1, цитохрому P450 (CYP)2E1. Останній сам здатний генерувати вільні радикали з ендогенних кетонів, альдегідів та харчових N-нітрозамінів [22, 23]. Преклінічні та клінічні дослідження останнього десятиріччя припускають роль бактеріальної транслокації в патогенезі розвитку жирової хвороби та її ускладнень. У патологічному процесі задіяні надлишковий бактеріальний ріст, імунна дисфункція, ураження інтестинальної проникності [24].

Діагностика НЖХП

Діагностика НЖХП зводиться до двох моментів: виявлення самого стеатозу та виявлення стадії хвороби. Останній вважається важливішим, бо виявляє групу ризику серед пацієнтів із можливим прогресуванням фіброзу до цирозу та навіть гепатоцелюлярної карциноми.

НЖХП не має особливих клінічних ознак або біохімічних маркерів. Простим і ефективним скринінговим підходом до діагностики стеатозу має бути ультразвукове сканування, виключення інших поширених причин жирової печінки (алкоголь, хронічний гепатит С) та оцінка рівнів сироваткових трансаміназ. Захворювання найчастіше діагносту-

ється в асимптомних пацієнтів після визначення підвищених рівнів трансаміназ, у процесі рутинного скринінгу або при патології печінки, що виявляється при проведенні сонографії з іншого приводу. Для з'ясування фактора жирової хвороби часто необхідно визначити наявність інсулінорезистентності. Її оцінка проводиться за значенням показника НОМА (Homeostasis Model Assessment).

$$НОМА = \frac{\text{глюкоза натще [ммоль/л]} \cdot \text{рівень інсуліну натще [мкОд/мл]}}{22,5}$$

Пацієнти вважаються інсулінорезистентними, коли значення НОМА перевищує 1,64. Використовується також тест на толерантність до глюкози (75 г) з визначенням 1- та 2-годинної концентрації інсуліну крові. Доказом інсулінорезистентності є її значення більше ніж 20 мкОд/мл.

Фізикальний огляд може визначити гепатомегалію; проведення антропометричних вимірювань, таких як визначення індексу маси тіла, обводу живота (обвід талії, або співвідношення обводу талії до обводу стегна) допомагають виявленню ожиріння різного ступеня як компонента метаболічного синдрому.

Методи інструментальної візуалізації печінки. Ультразвукове дослідження (УЗД) вважається чутливим та специфічним методом діагностики жирової дистрофії. Чутливість та специфічність цього методу дорівнює відповідно 89 та 93 % [25]. Але, на думку деяких авторів, УЗД та комп'ютерна томографія (КТ) визначають тільки значну акумуляцію жиру, коли жирові включення займають ≥ 33% об'єму гепатоцитів. Сонографічними ознаками жирової дистрофії печінки є збільшення її розмірів, підвищення ехогенності паренхіми, згладженість судинного малюнку, дистальне загасання ультразвуку. Часто ці зміни супроводжуються потовщенням стінки жовчного міхура, підсиленням її ехогенності, пристінковими гіперехогенними утвореннями (холестерозом). Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є більш чутливою, ніж УЗД та КТ, для визначення мінімального ступеня стеатозу. До того ж МРТ та двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія можуть кількісно визначити наявність жиру в пе-

чінці [26]. На даний час відбувається оцінювання у клінічних дослідженнях неінвазивного методу для вимірювання щільності печінки — акустична імпульснохвильова еластографія [28]. Сонографія також демонструє потенціал для подальшого розвитку. Так, крім ультразвукової еластографії для визначення фіброзу досліджується використання контрасту. Було показано, що після контрастування інтенсивність ехо-сигналу вірогідно нижча при стеатогепатиті, ніж при простому стеатозі або при нормальній печінці [26].

Біохімічне дослідження крові. Захворювання може бути асоційованим із мінімальним підвищенням сироваткових трансаміназ (АСТ/АЛТ менше за 1), вмісту гамма-глутамілтрансептидази (ГГТП). Підвищення рівнів печінкових ферментів вважається наслідком інфільтрації печінки жирними кислотами та стимуляції запалення. Рівні печінкових ензимів асоційовані з компонентами метаболічного синдрому: зростання АЛТ позитивно асоційовано з кожним компонентом метаболічного синдрому — підвищенням рівня ТГ, глюкози, діастолічного кров'яного тиску, збільшенням обводу талії та зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності. Дослідження NHANES III визначили значну асоціацію між зростанням АЛТ, інсуліновою резистентністю, діабетом II типу та метаболічним синдромом. ГГТП, менш специфічний маркер, також пов'язаний з ожирінням, гіпертензією, гіперінсулінемією, дисліпідемією, запаленням та оксидативним стресом [9, 28].

Біопсія печінки. Незважаючи на відносно високу чутливість та специфічність методів візуалізації у визначенні стеатозу, жоден із них не може ефективно відрізнити простий стеатоз від стеатогепатиту та визначити ступінь фіброзу. Крім того доведено, що повний спектр НЖХП, у тому числі виражене запалення та фіброз, з однаковою частотою наявні у пацієнтів з нормальними та підвищеними печінковими трансаміназами [26]. На даний час біопсія печінки є методом для підтвердження або спростування стеатозу та залишається золотим стандартом для визначення гістологічної активності НЖХП та ступеня фіброзу. Жирова дистрофія печінки проявляється збільшенням вмісту та зміною складу

Таблиця 1 — Рахункова шкала для оцінки гістологічної активності стеатогепатиту

Ступінь стеатозу	Внутрішньочасточкова запальна інфільтрація (при збільшенні у 200 разів)	Балонна дистрофія гепатоцитів
0 < 5% — 0 балів	Відсутня — 0 балів	Відсутня — 0 балів
5–33 % — 1 бал	< 2–1 бал	Ураження окремих клітин — 1 бал
34–66 % — 2 бали	2–4–2 бали	Ураження великої кількості клітин — 2 бали
> 66 % — 3 бали	> 4–3 бали	

Примітки: стадії фіброзу (шкала фіброзу): 0: відсутній; 1: 1a, м'який перисинусоїдальний фіброз у 3-й зоні; 1b, помірний перисинусоїдальний фіброз у 3-й зоні; 1c, тільки перипортальний фіброз; 2: перисинусоїдальний фіброз та перипортальний фіброз у 3-й зоні; 3: мостоподібний фіброз; 4: цироз.

жирів у гепатоцитах. У клітинах печінки спочатку виникають гранули ліпідів (пилоподібне ожиріння), потім їх дрібні краплі (дрібнокраплинне ожиріння), що надалі зливаються у великі краплі (великокраплинне ожиріння) або в одну жирову вакуоль, що заповнює всю цитоплазму та відсуває ядро на периферію. Змінені таким чином печінкові клітини нагадують жирові. Частіше відкладання жирів у печінці починається з периферії часточок (у так званій 3-й зоні). При значно вираженій дистрофії ожиріння гепатоцитів має дифузний характер. Макроскопічно печінка при жировій дистрофії збільшена, малокрівна, тістоподібної консистенції, має жовтий або охряно-жовтий колір, із жирним блиском на розрізі. При поглибленні патологічного процесу, що відповідає вищезазначеному другому удару, крім жирових крапель додатково виявляються ознаки запального процесу (інфільтрація гепатоцитів поліморфноядерними лейкоцитами та моноцитами, тільця Мелорі, гранули глікогену, ліпогранульоми, мікрогранульоми — агрегати клітин Купфера, мегамітохондрії) [29, 30].

Для оцінки гістологічної активності користуються рахунковою системою (табл. 1), що була розроблена та представлена Clinical Research Network у 2005 році.

Рахункова шкала містить 14 гістологічних ознак, 4 з яких оцінені напівкількісно: стеатоз (0–3), глобулярне запалення (0–3), балонна дистрофія (0–2) та фіброз (0–4). Останні 9 показників оцінені якісно — наявні або відсутні. При сумі балів 1–2 при стеатозі печінки стеатогепатит відсутній, у той час як сума від 5 до 8 означає істинний стеатогепатит. Показник 3–4 відповідає випадкам, що ще не відповідають патологоанатомічним критеріям істинного стеатогепатиту [31].

Біомаркери некроза запалення та мультикомпонентні тести. До біомаркерів запалення належать різноманітні цитокіни. Так, сироватковий TGF- β 1, MMP-1 та інсулінорезистентність є неінвазивними маркерами прогресування фіброзу у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом [32]. У наукових дослідженнях у хворих із НЖХП визначають рівень сироваткового феритину як маркера відкладення заліза в гепатоцитах при прогресуванні стеатогепатиту. Визначається, що зменшення заліза становить привабливу терапевтичну мету в запобіганні прогресуванню ураження печінки в цієї категорії пацієнтів [33].

Існує багато спроб складання панелей клінічних та лабораторних параметрів, що при використанні певних формул дають різні значення для відокремлення неалкогольного стеатогепатиту від простого стеатозу. Таким є комплексний NashTest для визначення значення якого потрібні 13 параметрів (вік, стать, зріст, вага, рівні холестеролу, тригліцеридів, α 2-макроглобуліну, аполіпопротеїну A1, гаптоглобіну, ГГТП, АЛТ, АСТ та білірубину) у патентованому алгоритмі [26]. Проходять клінічні дослідження інші математичні моделі для визначення фіброзу при

НЖХП — наприклад результати мультиваріантного аналізу віку, рівнів гіалуронової кислоти та тканинного інгібітору МПП-1. Оскільки ця модель має високу негативну предикторну цінність (96 %), то може бути використована для визначення пацієнтів, яким не потрібно проведення біопсії печінки. Визначено, що незалежними предикторами стеатогепатиту також є рівні адипонектину, інтерлейкіну-6 та цитокератину-18. Можливо, їх комбінація послужить для створення нової панелі біомаркерів для виявлення гістологічної активності НЖХП [34, 35].

Сьогодні у світовій науці багато уваги приділяється генетичним дослідженням, що виявляють схильність до розвитку різних патологій. Ведуться пошуки і стосовно НЖХП. Певні варіанти генотипу корелюють із різною вираженістю стеатозу та стеатогепатиту. Так, визначено, що варіанти генів I148M PNPLA3 асоційовані з різними рівнями адипонектину у пацієнтів із жировою хворобою та у здорових [36, 37]. У пацієнтів із жировим гепатозом вище рівень експресії рецептору до жирних кислот (adipocyte-fatty-acid-binding protein). Різниця в рівнях цього протеїну може вказувати на хворих, схильних до прогресування патології [34].

Лікування

Головною метою лікування НЖХП є попередження прогресування процесу до цирозу печінки та печінкової недостатності. Лікувальні стратегії мають спиратися, по-перше, на терапію асоційованих метаболічних порушень, таких як діабет та гіперліпідемія; по-друге, на покращення чутливості до інсуліну шляхом втрати надлишкової маси тіла; по-третє, на використання гепатопротекторів і антиоксидантів для захисту печінки від другого удару.

Численні препарати показали результати у попередніх пілотних дослідженнях, але дуже невелика їх кількість була вивчена у рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях із адекватною статистичною обробкою. Інтерпретація результатів досліджень за відсутності контрольної групи має проводитись обережно. Особливо це стосується оцінки різних біохімічних маркерів ураження печінки (наприклад, АЛТ) як кінцевих точок лікування [5, 38].

Корекція інсулінорезистентності. Ожиріння та метаболічний синдром відіграють ключову роль у розвитку НЖХП, тому поступова втрата маси тіла є основою лікування цієї хвороби. Втрата маси тіла зменшує печінкову інсулінорезистентність, покращує чутливість тканин до дії інсуліну, призводить до зниження вмісту ТГ у печінці, нормалізації рівня глюкози та взагалі до зменшення проявів метаболічного синдрому.

Метод зміни стилю життя є відносно недорогим, безпечним, покращує загальний стан здоров'я. Цей метод має залишатись першою лінією лікування серед пацієнтів із НЖХП. Фізичні вправи покращують чутливість до інсуліну у хворих із помірно підвище-

ною вагою за даними ІМТ і навіть без ожиріння. Слід зазначити, що деякі пацієнти з нормальним ІМТ відповідають критеріям центрального ожиріння, коли розподіл жиру відбувається більше в ділянці живота. Цим пацієнтам доцільно вимірювати обхват талії та не орієнтуватися на цей показник. Більшість досліджень, що стосувались впливу зміни стилю життя, використовували дієтичні рекомендації Американської кардіологічної асоціації щодо енергетичної цінності денного раціону. Він повинен складатись на 40–50 % з вуглеводів, на 15–20 % із білків та на 25–40 % із переважно ненасичених жирів [39, 40].

Зміни стилю життя

— Зменшення ваги (калорійність їжі становить до 25–30 ккал/кг на добу).

— Жири мають становити менше 30 % загальної щоденної кількості калорій.

— Заміна насичених жирів ненасиченими.

— Споживання вуглеводів, що містять харчові волокна (не менш 15 г на добу), — збагачення дієти фруктами та овочами.

— Мінімум 140 хвилин фізичних вправ на тиждень; краще — прогулянки швидким кроком.

Деякі дослідження показали істотне покращення рівнів трансаміназ та ступеня стеатозу після бариатричної хірургії у пацієнтів з ІМТ понад 40 [42, 43]. Але за відсутності морбідного ожиріння все ж слід уникати швидкої втрати ваги. Так, існує вагомий ризик ще більших уражень печінки після застосування бариатричної хірургії, що не є фізіологічною, або дієти з добовим раціоном до 800 ккал. Процедури, що провокують розвиток мальабсорбції (білопанкреатичне та єюноілеальне шунтування), асоційовані зі зростанням фіброзу, випадками цирозу та смерті [44].

Дані щодо фармакологічних агентів, що використовуються з метою втрати маси тіла, суперечливі [45]. Інгібітори ліпази, анорексигенні засоби в пілотних дослідженнях показали зниження рівня трансаміназ та тенденцію до редукції стеатозу печінки, але застосування цих препаратів асоційовано з численними побічними явищами і в деяких країнах їх використання заборонено.

Важливим для зміни стилю життя є поліпшення знань пацієнта щодо захворювання та пов'язаних із ним факторів ризику. Слід обмежити або уникати вживання алкоголю. Препарати, що викликають стеатоз (кортикостероїди, аміодарон та ін.), та потенційно гепатотоксичні препарати мають бути або виключеними з лікування, або призначатись із великою обережністю. Зі статинів слід обирати ті, що не взаємодіють із системою цитохрому Р-450 (правастатин, розувастатин) [46].

Інсулінові сенситайзери

Якщо зміни стилю життя недостатньо для корекції інсулінорезистентності, доцільно використовувати інсулінові сенситайзери — препарати, що покращують чутливість тканин до інсуліну.

Так, метформін, препарат групи бігуанідів, сти-

мує чутливість клітинних рецепторів інсулінозалежних периферичних тканин та органів (печінка, м'язи, жирова тканина) до ендogenous інсуліну та не впливає на активність β -клітин підшлункової залози. Реакцією печінки на метформін є пригнічення процесів гліюкогенезу та меншою мірою гліюколізу [48].

Троглітазон — похідне тiazолідиндіону, що підвищує експресію генів, які є відповідальними за метаболізм глюкози та ліпідів. Але троглітазон був вилучений із використання внаслідок розвитку ідіосинкратичної печінкової токсичності.

Два пілотних дослідження прийому піоглітазону (30 мг/добу) та розиглітазону (4 мг 2 рази на день) з якісним дизайном показали покращення в рівнях АЛТ, вираженості стеатозу печінки та запалення. Але за даними біопсії печінки (L.A. Adams et al., 2005) було показано, що перебіг НЖХП характеризується незалежністю прогресування фіброзу від динаміки трансаміназ [4]. Прийом піоглітазону (на відміну від розиглітазону) був ще й асоційований з підвищенням рівня адипонектину та регресією печінкового фіброзу [49, 50]. Вивчаються також інші препарати, що використовуються для лікування метаболічного синдрому. Наприклад, агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 із групи екзенатидів у клінічних дослідженнях продемонстрували зменшення накопичення жиру в печінковій тканині, покращення обміну глюкози і навіть зменшення маси тіла [50, 51].

Антиоксиданти

У прогресії захворювання значну роль відіграють процеси ліпідної пероксидації та оксидативного стресу. Тому доцільним є застосування препаратів із протіоксидантними властивостями.

Вітамін Е (токоферол) природний антиоксидантний засіб. Міститься в соняшниковій, бавовняній, кукурудзяній, арахісовій, соєвій, обліпиховій оліях; невелика кількість — у м'ясі, жирі, яйцях, молоці. Вітамін Е бере участь у біосинтезі гему та білків, проліферації клітин, у тканинному диханні, здатний гальмувати процеси перекисного окислення ліпідів, на чому засновано його застосування при НЖХП [52, 53].

Ацетилцистеїн є донором сульфгідрильних груп, що мають дезінтоксикаційні властивості. Прийом препарату підвищує рівень глутатіону. Як редуктори прозапальних цитокінів використовуються також триптофан та мелатонін [54].

Бетаїн — донор метильної групи, має гепатопротекторні властивості та бере участь у синтезі фосfolіпідів. У комплексі з вітамінами В₆ та В₁₂ нейтралізує токсичну амінокислоту гомоцистеїн [55].

Аргінін — амінокислота, що бере участь у біосинтезі білка та метаболізмі сечовини, підсилює дезінтоксикаційну функцію печінки, є попередником процесу біосинтезу оксиду азоту, має антиоксидантні властивості, покращує мікроциркуляцію в печінці, знижує гіпоксію, протидіє запаленню.

Гепатопротектори

Есенціальні фосфоліпіди. За хімічною структурою препарати есенціальних фосфоліпідів подібні мембранним фосфоліпідам, але перевищують їх по функціональним можливостям за рахунок високого вмісту поліненасичених жирних кислот, особливо лінолевої. Через те, що мітохондрії на 30 % складаються з фосфоліпідів, застосування фосфоліпідів доцільно при НЖХП, при якій порушується саме мітохондріальна функція β -окислення.

Урсодезоксихолева кислота (УДХК). Застосування УДХК при НЖХП засновано на її гепатопротекторних та гіполіпідемічних властивостях [56]. При холестази (що присутній у деяких випадках НЖХП) препарат активує Ca^{2+} -залежну альфа-протеазу, стимулює екзоцитоз, зменшує концентрацію токсичних жовчних кислот (хенодезоксихолевої, літохолевої, дезоксихолевої). УДХК стимулює утворення та виділення жовчі, зменшує її літогенність, оскільки збільшує концентрацію в ній жовчних кислот, підвищує розчинність холестерину в жовчовидільній системі. Крім того, препарат посилює шлункову, панкреатичну секрецію та активність ліпази, що є корисним у випадках вторинних порушень травлення як проявів біліарної недостатності, часто присутніх при НЖХП.

Адеметіонін. Гепатопротекторна дія заснована на властивості S-аденозил-L-метіоніну поставляти метильну групу в реакціях метилювання фосфоліпідів клітинних мембран для стимуляції синтезу фосфатидилхоліну. Завдяки тому, що адеметіонін є попередником фізіологічних тілових сполук, він забезпечує окислювально-відновний механізм клітинної детоксикації в реакціях транссульфування. Крім того, адеметіонін бере участь у реакціях регенерації клітин, проліферації гепатоцитів [57].

Силімарин є комплексом флавоноїдів, що містяться в расторопші плямистій. Він має антиоксидантні властивості, входить у більшість гепатопротекторів рослинного походження та використовується при хронічних запальних захворюваннях печінки, у тому числі і при стеатогепатиті. У деяких дослідженнях навіть був продемонстрований його хемопревентивний ефект на виникнення гепатоцелюлярної карциноми [58].

Нові напрямки в лікуванні

У теперішній час увага вчених спрямована на патогенетичну терапію, а саме на блокування або індукції цитокінів (залежно від їх ролі), що задіяні у прогресуванні НЖХП. Серед інгібіторів TNF- α вивчаються пентоксифілін та інфліксимаб. Пентоксифілін уже довів свою антифібротичну дію в пацієнтів з алкогольною жировою хворобою печінки. Побічною дією препарату є виникнення гастроінтестинальних симптомів при використанні його в максимальній добовій дозі 1200 мг. Але показано, що зменшення дози також дає гістологічне покращення та добре переноситься [59]. Поряд із цим W. Li, L. Zheng, C. Sheng (2011) заперечують вплив

пентоксифіліну на цитокіни, хоча підтверджують його здатність покращувати гістологічний стан печінки та знижувати активність трансаміназ [60]. Інфліксимаб — гібридне моноклональне антитіло, що також вибірково блокує TNF- α . В експериментальних дослідженнях препарат показав позитивні результати, але негативний ефект у клінічних дослідженнях при алкогольному гепатиті викликав занепокоєння. Треба зазначити, що лікування проводилось разом із преднізолоном, а імуносупресія, що розвинулась у результаті синергічної дії препаратів, призвела до тяжких інфекційних ускладнень у пацієнтів [61]. Тоцилізумаб як антагоніст рецепторів IL-6 уже успішно використовуються для лікування ревматоїдного артриту, і в теперішній час вирішується питання про подовження досліджень препарату як лікувального засобу при жировій дистрофії печінки [62]. Як нетрадиційні засоби, що блокують IL-6 та TNF- α , вивчаються риб'ячий жир та імбир [63, 64]. Деякі дослідження показують асоціацію між надлишковим бактеріальним зростом, порушенням інтестинальної проникності та прогресуванням стеатогепатиту. Це виникає внаслідок ендотоксемії та активації Толл-подібних рецепторів. Попередні дані передбачають потенційну роль пробіотиків у лікуванні НЖХП, але бракує рандомізованих контрольованих досліджень [24, 65].

Корекція печінкової недостатності не має специфічних особливостей при НЖХП порівняно з іншими хворобами печінки й повинна містити компенсацію порушеної синтетичної та дезінтоксикаційної функції.

Спостереження за пацієнтами з НЖХП проводиться 2 рази на рік. Воно складається з вимірювання антропометричних показників, проведення сироваткових печінкових та метаболічних тестів, відслідковування наявності печінкової недостатності. Щорічно має проводитись сонографічне дослідження печінки та селезінки, судин портальної системи.

Висновки

Клінічне значення НЖХП полягає в можливості прогресування початкової стадії — стеатозу до стеатогепатиту, фіброзу та цирозу печінки зі всіма ускладненнями.

1. При підозрі на НЖХП потрібно виключити інші фактори жирової дистрофії, оцінити показники печінкових трансаміназ, сонографічного дослідження, оцінити метаболічний статус для підтвердження наявності інсулінорезистентності. Золотим стандартом діагностики залишається морфологічне дослідження.

2. Хворим на діабет та гіперліпідемію необхідний метаболічний контроль.

3. Перша лінія лікування НЖХП — поступова втрата маси тіла для пацієнтів з ожирінням. При недостатності зміни стилю життя для пацієнтів із інсулінорезистентністю потрібне використання інсуліносенситайзерів, поряд з цим — антиоксидан-

тів та гепатопротекторів, хоча доцільність їх застосування потребує доказів у рандомізованих контрольованих дослідженнях.

4. Корекція функціонального стану печінки при печінковій недостатності проводиться з використанням загальноприйнятих засобів.

Список літератури

1. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease / [Brunt M.E., Ramrakhiani M.D., Barry G.C. et al.] // *Mod. Pathol.* — 2003. — Vol. 16, № 1. — P. 49-56.
2. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / [Argo C.K., Northup P.G., Al-Osaimi A.M. et al.] // *J. Hepatol.* — 2009. — V. 51. — P. 371-379.
3. Yoshitaka Takuma, Kazuhiro Nouno. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, № 12. — P. 1436-1441.
4. Adams L.A., Lymp J.F., Sauver J.St. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterology.* — 2005. — V. 129. — P. 113-121.
5. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A Decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee / NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato // *Dig Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, № 4. — P. 272-82.
6. Amarapurkar D., Kamani P., Patel N. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study // *Ann. Hepatol.* — 2007. — V. 6. — P. 161-163.
7. Angulo P. Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* — 2007. — V. 25. — P. 883-889.
8. Hu X. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. X. Hu, Y. Huang, Z. Bao et al. // *BMC Gastroenterol.* — 2012 Sep. — 14, 12. — 123.
9. 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.
10. Min H.K. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease / H.K. Min, A. Kapoor, M. Fuchs et al. // *Cell Metab.* — 2012 May. — 2; 15(5). — 665-74.
11. Almeda-Valdés P., Cuevas-Ramo D., Aguilar-Salinas C.A. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease // *Ann. Hepatol.* — 2009. — (Suppl. 1). — S 18-S24.
12. Musso G., Gambino R., Simona Bo et al. Should Nonalcoholic Fatty Liver Disease Be Included in the Definition of Metabolic Syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects // *Diabetes Care March.* — 2008. — № 31. — P. 562-568.
13. Kim S. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease / S. Kim, H. Know, J.H. Park et al. // *BMC Gastroenterol.* — 2012 Jun. — 12;12. — 69.
14. Takahashy Y. Essential roles of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the liver / Y. Takahashy // *Endocr. J.* — 2012. — 59(11). — 955-62.
15. Xu L. Association between serum growth hormone levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study / L. Xu, C. Xu, C. Yu et al. // *PLoS One.* — 2012. — 7(8). — e44136.
16. Estep J.M., Baranova A., Hossain N. et al. Expression of cytokine signaling genes in morbidly obese patients with non-alcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis // *Obes. Surg.* — 2009. — Vol. 19. — P. 617-624.
17. Anty R., Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 35, Suppl. 1. — S10-20.
18. Ong J.P., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH // *Clin. Liver Dis.* — 2007. — Vol. 11. — P. 1-16.
19. Koca S.S., Bahcecioğlu I.H., Poyrazoglu O.K. et al. The treatment with antibody of TNF- α reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine — and choline-deficient diet // *Inflammation.* — 2008. — Vol. 31, № 2. — P91-98.
20. Harwood H.J. Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis // *Neuropharmacology.* — 2011. — Dec 17. — P. 543-556.
21. Garcia-Ruiz C., Mari M., Colell A. et al. Metabolic therapy: lessons from liver diseases // *Curr. Pharm. Des.* — 2011. — Vol. 17, № 35. — P3933-44.
22. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* — 1980. — Vol. 55. — P. 434-439.
23. Zhan Y.T., An W. Roles of liver innate immune cells in nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, № 37. — P. 4652-4660.
24. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis // *World J. Gastroenterol.* — 2012 Jun. — 7, 18(21). — 2609-18.
25. Angulo M.D. Nonalcoholic fatty liver disease // *The New England Journal of Medicine.* — 2002, April 18. — Vol. 346, № 16.
26. Baršić N. Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / N. Baršić, I. Lerotic, L. Smircic-Duvnjak et al. // *World J. Gastroenterology.* — 2012 Aug 14; 18(30): 3945-54.
27. Hagara D. New aspects in sonography of the liver / D. Hagara, H.R. Schwarzenbach, A. Cerny // *Praxis (Bern 1994).* — 2012 Sep. — 5; 101(18). — 1161-6.
28. Hurjui D.M. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome. Hurjui D.M., Nita O., Graur L.I., Micalache

L. et al. // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi.* — 2012 Jul-Sep. — 116(3). — 692-9.

29. Adams L.A., Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Liver Dis.* — 2007. — V. 11. — P. 25-35.

30. Brunt E.M. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network / E.M. Brunt, D.E. Kleiner, L.A. Wilson et al. // *Hepatology.* — 2009 Mar. — 49(3). — 809-20.

31. Kleiner D.E. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. D.E. Kleiner, E.M. Brunt, M. Van Natta et al. // *Hepatology.* — 2005 Jun. — 41(6). — 1313-21.

32. Mahmoud A.A. Serum TGF- β , Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD / A.A. Mahmoud, A.S. Bacir, S.S. Shabana // *Saudi J. Gastroenterology.* — 2012 Sep-Oct. — 18(5). — 327-33.

33. Valenty L. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease / L. Valenty, P. Dongiovanni, S. Fargion // *World J. Gastroenterol.* — 2012 Aug 7. — 18(29). — 3782-6.

34. Yoon M.Y. Enhanced A-FABP expression in visceral fat: potential contributor to the progression of NASH / M.Y. Yoon, J.M. Sung, C.S. Song et al. // *Clin. Mol. Hepatol.* — 2012 Sep. — 18(3). — 279-86.

35. Feldstein A.E. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study / A.E. Feldstein, A. Wieckowska, A.R. Lopez et al. // *Hepatology.* — 2009 Oct. — 50(4). — 1072-8.

36. Valenti L. The I148M PNPLA3 polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls / L. Valenty, R. Rametta, M. Ruscica et al. // *BMC Gastroenterol.* — 2012 Aug 16. — 12. — 111.

37. Li Y. Genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with the ultrasonography-determined steatosis degree in a Chinese population / Y. Li, C. Xing, Z. Tian, H.C. Ku // *BMC Med. Genet.* — 2012 Nov 23. — 13. — 113.

38. Chalasani Naga. 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 / Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine, Anna Mae Diehl et al. // *Hepatology.* — 2012. — Vol. 55. — № 6.

39. Promrat K. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D.E. Kleiner, H.M. Niemeier, E. Jackvony et al. // *Hepatology.* — 2010. — 51. — 121-129.

40. Shojaae-Moradie F. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism / F. Shojaae-Moradie, K.C. Baynes, C. Pentecost, J.D. Bell et al. // *Diabetologia.* — 2007. — 50. — 404-413.

41. Liu X., Lazenby A.J., Clements R.H. et al. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery // *Obes. Surg.* — 2007. — Vol. 17. — P. 486-492.

42. Barker K.B., Palekar N.A., Bowers S.P. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — V. 101., P. 368-373.

43. Mattar S.G., L.M. Velcu, M. Rabinovitz. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome // *Ann. Surg.* — 2005. — Vol. 242. — P. 610-617.

44. Mummadi R.R. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis / R.R. Mummadi, K.S. Kasturi, S. Chennareddygar, G.K. Sood // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — № 6. — P. 1396-1402.

45. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 80-86.

46. Lewis J.H., Mortensen M.E., Zweig S. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1453-1463.

47. Malhi H., Gores G.J. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease // *Semin. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 28. — P. 360-369.

48. Shargorodsky M. Relation between augmentation index and adiponectin during one-year metformin treatment for nonalcoholic steatohepatitis: effects beyond glucose lowering? / M. Shargorodsky, E. Omelchenko, Z. Matas et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2012 Jun 7. — 11. — 61.

49. Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V. et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* — 2008. — V. 135. — P. 1176-1184.

50. Tsochatzis E.A., Papatheodoridis G.V., Archimandritis A.J. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy // *Mediators Inflamm.* — 2009. — P. 831-840.

51. Lee J., Hong S.W., Chae S.W. et al. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 2. — P. 63-72.

52. Chalasani N.P., Sanyal A.J., Kowdley K.V. et al. NASH CRN Research Group Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design // *Contemp. Clin. Trials.* — 2009. — V. 30. — P. 88-96.

53. Cheng J. Metabolomic profiling to identify predictors of response to vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // J. Cheng, A. Joyce, K. Yates et al. // *PLoS One.* — 2012. — 7(9). — e44106.

54. Cichoz-Lach H., Celinski K., Konturek P.C. et al. The effects of L-tryptophan and melatonin on selected biochemical parameters in patients with steatohepatitis // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 61, № 5. — P. 577-580.

55. Abdelmalek M.F., Sanderson S.O., Angulo P. et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50, № 6. — P. 1818-26.

56. 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. — P. 770-778.

57. Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S. et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 86. — P. 14-24.

58. Feher H., Lengyel G. Silymarin in the prevention and treatment of liver diseases and primary liver cancer // *Curr. Pharm. Biotechnol.* — 2012. — Vol. 13, № 1. — P. 210-217.

59. Zein C.O., Yeran L.M., Goate P. et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 54, № 5. — P. 1610-1619.

60. 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. 8, № 10. — P49-54.

61. Naveau S., Chollet-Martin S., Dharancy S. et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 39, № 5. — P. 1390-1397.

62. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTON study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial // *The Lancet*. — 2008. — Vol. 371, № 9617. — P. 987-997.

63. Gayyar Al. M.M., Shams M.E., Barakat E.A. Fish oil improves lipid metabolism and ameliorates inflammation in patients with metabolic syndrome: impact of nonalcoholic fatty liver disease // *Pharm. Biol.* — 2012. — Vol. 50, № 3. — P. 297-303.

64. Sahebkar A. Potential efficacy of ginger as a natural supplement for nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17, № 2. — P. 271-272.

65. Machado M.V. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease / M.V. Machado, H. Cortez-Pinto // *Ann. Hepatol.* — 2012 Jul-Aug. — 11(4). — 440-9.

Отримано 02.06.13 □

Ягмур В.Б.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»,
г. Днепропетровск

Yagmur V.B.

State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy
of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ

Резюме. В статье изложены современные взгляды на причины, механизмы развития и лечение неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Основными механизмами накопления жиров в печени являются их избыточное поступление, синтез и недостаточное выведение. Кроме многочисленных адипоцитокинов, на прогрессирование жировой болезни печени с формированием цирроза влияет оксидативный стресс. Для диагностики НЖБП используют современные инструментальные и лабораторные методы исследования, но наиболее чувствительным методом остается морфологическое исследование. Главная цель лечения НЖБП — предупреждение ее прогрессирования. Лечебные стратегии основываются на терапии ассоциированных метаболических нарушений (диабета, гиперлипидемии) и включают в себя рекомендации по модификации образа жизни, применение инсулиносенситайзеров. Также в статье рассмотрены новые направления в патогенетическом лечении жировой дистрофии печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, адипоцитокины, инсулинорезистентность, липотоксичность.

NON-ALCOCHOLIC FATTY LIVER DISEASE: MODERN VIEW ON PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Summary. The article describes the modern views on the causes, mechanisms of development and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The main mechanisms for the accumulation of fat in the liver are an excess intake, synthesis, and their lack of their excretion. Besides numerous adipocytokines, the progression of fatty liver disease with cirrhosis is influenced by oxidative stress. For the diagnosis of NAFLD, modern instrumental and laboratory methods are being used, but the most sensitive method is a morphological study. The main objective in treating NAFLD — prevention of its progression. Treatment strategies are based on therapy of associated metabolic disorders (diabetes, hyperlipidemia) and includes lifestyle modification, use of insulin sensitizers. The article is also discussed new trends in the pathogenetic treatment of hepatic steatosis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, adipocytokines, insulin resistance, lipotoxicity.