

МИХАЛЬЧУК Л.М., ЄФІМОВ А.С.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», м. Київ

## НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ

**Резюме.** В огляді літератури розглянуті етіопатогенез, перебіг, сучасні підходи до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки. Вказані предиктори, які дозволяють передбачити високий ризик прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки з розвитком стеатогепатиту і фіброзу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, інсулінорезистентність.

На початку XXI ст. особливої актуальності у медицині набула проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу (ЦД-2), інсулінорезистентністю (ІР), гіперліпідемією та атеросклерозом. НАЖХП — це клініко-патологічний синдромокомплекс, що включає стеатоз печінки (накопичення триацилгліцеролів у печінці понад 5 % її маси), стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки на фоні жирової дистрофії гепатоцитів) та фіброз, які можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки (ЦП) [17].

При ЦД спостерігається порушення метаболізму, що призводить до поліорганного ушкодження, у тому числі до ураження печінки, яка є центральним органом, що забезпечує нормальний перебіг метаболічних процесів в організмі. Найбільш типовим ураженням печінки при ЦД є жирова дистрофія печінки (ЖДП).

Однією з причин смертності, пов'язаної з ЦД-2, є захворювання печінки. У популяційному дослідженні Verona Diabetes Studi [52] цироз печінки був четвертим серед причин летальних випадків ЦД (4,4 % від усієї кількості смертей). У США ЦД як 1-го, так і 2-го типу є найчастішою причиною захворювань печінки. У розвинених країнах криптогенний цироз, серед причин якого ЦД, став третім провідним показником до трансплантації печінки [51].

Розвиток ЦД негативно впливає на стан печінки, порушуючи обмін білків, амінокислот, жирів та інших речовин в гепатоцитах, що, в свою чергу, призводить до розвитку хронічних захворювань печінки [27].

Фактори ризику НАЖХП зустрічаються у кожного 4-го жителя, а сама НАЖХП на їхньому фоні розвивається приблизно в 80 % випадків; тобто її поширеність у популяції оцінюється в 19–20 %. Приблизно у 20 % пацієнтів із НАЖХП розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), що в 10 % випадків трансформується в ЦП. В основі приблизно 70 % випадків так званих криптогенних цирозів є НАСГ [15]. НАЖХП зустрічається в усіх вікових групах, але найбільший ризик її розвитку є у жінок віком

40–60 років з ознаками метаболічного синдрому (МС). Ожиріння, ЦД 2-го типу та гіперліпідемія окремо чи в поєднанні найчастіше спричиняють розвиток НАЖХП, оскільки усі ці патологічні стани об'єднує синдром інсулінорезистентності. За останню чверть століття кількість хворих із тяжкими формами ожиріння та ЦД 2-го типу подвоїлася. Частота виникнення НАЖХП у хворих із ЦД становить, за даними різних авторів, від 24 до 88 %. У 75 % хворих на ЦД 2-го типу є одна з форм НАЖХП.

Неалкогольний стеатогепатит характеризують як поліетіологічний, дифузний запальний та дисметаболічний процес, що триває понад 6 місяців і передбачає гістіолімфолейкоцитарну інфільтрацію печінкових часточок, гіперплазію перисинусоїдальних зірчастих клітин, жирову дистрофію гепатоцитів та фіброз із збереженням архітекτονіки печінки. У нормі в печінці міститься близько 5 % жиру [14].

Як сучасна модель патогенезу НАЖХП запропонована теорія двох ударів — першим ударом є розвиток жирової дистрофії печінки, другим — стеатогепатит. При ожирінні, особливо вісцеральному, збільшується надходження в печінку вільних жирних кислот (ВЖК) і розвивається стеатоз печінки, що розглядається як перший удар. За умов ІР збільшується ліполіз у жировій тканині, надлишок ВЖК надходить у печінку. У результаті кількість жирних кислот у цитоплазмі гепатоцитів різко зростає, формується жирова дистрофія гепатоцитів. Одночасно чи опосередковано розвивається окисний стрес — другий удар з формуванням запальної реакції і розвитком стеатогепатиту [6].

За умов розвитку ІР у кровотік, а саме в портальну вену, викидається значна кількість неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК). По портальній вені надлишок НЕЖК найкоротшим шляхом надходить у печінку, де вони мають утилізуватися. Один шлях утилізації НЕЖК — їх трансформація в глюкозу через глюконеогенез. Інший шлях утилізації НЕЖК, що потрапляють у печінку, — синтез тригліцеридів.

Стеатоз печінки відображає дисбаланс між захопленням та синтезом жирних кислот печінкою, їх окисленням

та виведенням. У пацієнтів із ЦД 2-го типу спостерігається дисліпідемія, що характеризується підвищенням у плазмі рівня тригліцеридів, зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і переважання малих субфракцій ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Центральною ланкою в патогенезі стеатозу печінки є ІР, яка призводить до ліполізу, що сприяє підвищенню рівня циркулюючих ВЖК, які захоплюються печінкою як джерела енергії. Жирні кислоти «перевантажують» систему β-окислення в мітохондріях гепатоцитів, призводячи до накопичення жирних кислот у печінці [2, 42].

У патогенезі НАЖХП розглядають декілька факторів: унаслідок порушення цілісності ліпідного шару мембран мітохондрій розвивається окисний стрес гепатоцитів, активно виробляються продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), потенціюється механізм апоптозу. Відбувається активація зірчастих клітин, що відіграють головну роль у фіброгенезі, в результаті — формування фіброзу та цирозу. Епідеміологічно розрізняють первинну (метаболічну) та вторинну форми НАЖХП. Метаболічна форма асоціюється з ожирінням, ЦД 2-го типу та гіперліпідемією, у зв'язку з чим стеатогепатоз в останній час розглядається в межах метаболічного синдрому. Вторинна форма НАЖХП розвивається на фоні різних патологічних факторів. Це аліментарні порушення — переїдання, що призводить до ожиріння, голодування [43].

Розвиток ІР м'язової та жирової тканин супроводжується гіперінсулінемією та збільшенням концентрації ВЖК у крові, що призводить до підвищеного утворення тригліцеридів (ТГ) у печінці. Якщо швидкість утворення ТГ печінкою перевищує швидкість їх включення в ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) з утворенням комплексу «ЛПДНЩ — ТГ», розвивається жировий гепатоз. Саме гіперінсулінемія відповідальна за збільшення вмісту жирової тканини в печінці [7].

ЦД 2-го типу є компонентом МС і асоціюється з ожирінням та розглядається як фактор ризику НАЖХП [22, 30]. У хворих із НАЖХП спостерігається периферична ІР, підвищений рівень ВЖК, посилене β-окислення жирних кислот у мітохондріях та відкладення ліпідів у печінці [48]. У пацієнтів із НАЖХП відзначається зниження метаболізму інсуліну в печінці та гіперінсулінемія. Поєднання ЦД і ожиріння збільшує ступінь розвитку НАСГ: жирові інфільтрації печінки різного ступеня вираженості відмічаються у 100 % хворих на ЦД з вираженим ожирінням, причому у 50 % із них має місце НАСГ, а в 19 % — ЦП на момент встановлення діагнозу [45, 49]. Абдомінальний (вісцеральний) тип ожиріння є значним фактором ризику НАЖХП навіть за нормального індексу маси тіла (ІМТ) [21]. Типовий пацієнт із НАСГ — жінка з надмірною масою тіла віком близько 50 років.

НАЖХП включає спектр захворювань печінки, починаючи від стеатозу (жирової інфільтрації печінки без запалення) до неалкогольного стеатогепатиту, що харак-

теризується наявністю запалення, некрозу та фіброзу печінки на фоні переповнення гепатоцитів жиром. Частота НАЖХП при ЦД коливається від 34 до 74 % [51].

Морфологічно термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» означає патологічний процес, при якому в середині цитоплазми і ендоплазматичного ретикулулу гепатоцита накопичуються краплі жиру. Він включає стеатоз і жирову дегенерацію печінки. При стеатозі печінки спостерігається накопичення жирових включень у гепатоциті (дрібно-, середньо-, та великокрапельний стеатоз), а при розриві мембран гепатоцитів відбувається злиття декількох жирових крапель з утворенням кіст. Жирова дегенерація печінки зустрічається значно рідше за стеатоз печінки та характеризується наявністю в цитоплазмі гепатоцита крапель жиру, що не зливаються, навколо яких є тонка мембрана, що дає можливість описати так звані пінисті гепатоцити. При прогресуванні захворювання розвивається стеатогепатит, що відрізняється від жирової інфільтрації печінки запальною інфільтрацією та фіброзом [15].

Патогенез НАЖХП тісно пов'язаний з синдромом ІР, унаслідок якого в печінці накопичуються тригліцериди і формується жировий гепатоз — перший етап захворювання. У подальшому відбувається вивільнення з жирової тканини і синтез *de novo* в гепатоцитах ВЖК, які сприяють виникненню окисного стресу, що є другим «поштовхом» до захворювання і призводить до розвитку запально-деструктивних змін у печінці у вигляді стеатогепатиту [9].

ІР жирової тканини характеризується резистентністю до антиліпотичної дії інсуліну, що призводить до накопичення ВЖК і гліцерину, які виділяються в портальний кровотік, надходять у печінку та стають джерелом формування атерогенних ЛПНЩ. Окрім того, ІР гепатоцитів знижує синтез глікогену та активізує глікогеноліз і глюконеогенез [12].

Якщо раніше НАСГ розглядався як доброякісний процес, то за результатами останніх досліджень встановлено, що дане захворювання призводить до розвитку ЦП і в окремих випадках — до формування гепатоцелюлярної карциноми [45].

Ураження гепатобіліарної системи може виникнути ще на доклінічних стадіях діабету і збільшуватися в міру прогресування захворювання. Особливістю уражень печінки при ЦД є слабка вираженість клінічних проявів за відсутності виражених змін з боку біохімічних показників крові [13].

Печінці відводиться важлива роль у метаболізмі ліпідів. Знаходячись на шляху транспортного потоку харчових компонентів ліпідної природи — жирних кислот та їх ефірів, що приносяться з тонкої кишки по ворітній вені, печінка регулює їх надходження в системну циркуляцію.

У мітохондріях гепатоцитів частина жирних кислот піддається β-окисленню з утворенням молекул АТФ.



Інша частина жирних кислот витрачається на синтез тригліцеридів. У складі ЛПДНЩ тригліцериди вивільняються з гепатоцитів у кровотік. Після утилізації частини тригліцеридів у ЛПНЩ знову вилловлюються печінкою. Таким чином, у печінці здорової людини постійно присутня деяка кількість ліпідів різних типів, на частку яких припадає не більше 0,8–1,5 % її маси. Вони представлені в основному ТГ, меншою мірою — холестерином і фосфоліпідами та не виявляються при світловій мікроскопії. Ліпіди стають помітними під мікроскопом у вигляді крапельних включень, якщо їх уміст перевищує 2–3 % маси печінки. У цьому випадку можна говорити про розвиток жирової дистрофії чи стеатозу печінки. Максимально зареєстрований вміст жиру в печінці становив 24 % від її маси [18].

Центральною ланкою в формуванні стеатозу печінки є ІР, яка відіграє домінуючу роль у розвитку ЦД 2-го типу. ІР призводить до ліполізу, що сприяє підвищенню рівня циркулюючих ВЖК. Останні захоплюються печінкою як джерела енергії. Жирні кислоти «перевантажують» систему  $\beta$ -окислення в мітохондріях гепатоцитів, призводячи до їх накопичення в печінці. Дані ряду досліджень передбачають, що НАЖХП є печінковим проявом синдрому ІР [36, 37, 40]. За результатами досліджень, що проводилися на лабораторних тваринах, накопичення жиру в печінці призводить до інгібування передачі інсуліну в гепатоцити. Печінкова ІР може бути пов'язана з недостатністю інсулінстимульованого тирозин-фосфорильованого субстрату I та II рецепторів інсуліну, що викликає посилення глюконеогенезу. У людей відзначений чіткий взаємозв'язок між накопиченням жиру в печінці та загальною ІР в організмі. Стеатоз печінки корелює з ІР незалежно від маси вісцеральної жирової тканини, основного регулятора як печінкового стеатозу, так і ІР. При одному й тому ж ступені стеатозу печінки у хворих може спостерігатися як дуже висока, так і мінімальна ІР, що дозволяє запідозрити наявність дисоціації між стеатозом печінки та ІР. Можливо, пояснення цього полягає в ліпотоксичності [54]. Згідно з висунутою теорією, ТГ є найменш токсичною формою, в якій надлишок ліпідів може зберігатися в ектопічних тканинах принаймні деякий час, а асиміляція жирних кислот у ТГ разом із їхньою окислювальною деградацією є способом захисту від ліпотоксичності. Однак при виснаженні даних компенсаторних механізмів жирні кислоти починають ушкоджувати клітини, призводячи до метаболічних порушень [44, 46]. Акумуляція жиру в печінці викликає гіперглікемію, субклінічне запалення, дисліпідемію та вироблення так званих гепатокінів (таких як фетун-А), що спричинює розвиток ІР, атеросклерозу та, можливо, дисфункцію І-клітин та апоптоз. Наслідки і вираженість цих патологічних станів можуть бути різними. Через помірну інтенсивність процесів розвивається так звана доброякісна жирова інфільтрація печінки. Однак у зв'язку з якимись не до кінця зрозумілими механізмами

той же ступінь стеатозу може супроводжуватися значною ліпотоксичністю печінки, призводячи до посилення гіперглікемії, запалення, дисліпідемії, незбалансованого вироблення гепатокінів, що викликає метаболічні порушення. Такий стан розглядається як злаякісна жирова інфільтрація печінки [46, 54].

Встановлено, що мембрана адипоцитів вісцерального жиру має високу щільність рецепторів до ліполітичних гормонів і знижений вміст рецепторів до інсуліну. Ці особливості викликають підсилення ліполітичних процесів в адипоцитах вісцерального жиру, що супроводжується підвищенням концентрації ВЖК, які через систему ворітної вени в надмірній кількості надходять у печінку та призводять до стеатозу, який є сприятливою основою для розвитку стеатогепатиту. Жирні кислоти, які вивільняються внаслідок інтенсивного ліполізу вісцерального жиру, у великій кількості надходять у печінку, що спричинює розвиток стеатозу печінки, зниження деградації інсуліну гепатоцитами та розвиток гіперінсулінемії. Надмірна присутність у тканинах ВЖК підсилює їх вільнорадикальне окислення, виснажує антиоксидантні системи. Наявність великої кількості продуктів вільнорадикального окислення ліпідів, активних форм кисню може призвести до ушкодження тканин і виникнення низки захворювань. Накопичення недоокислених метаболітів ВЖК викликає розвиток ліпотоксичних порушень, кінцевим результатом яких може бути трансформація стеатозу печінки в стеатогепатит.

Суттєвий вплив на ліпідний обмін здійснює інтерлейкін-6, який також синтезується жировою тканиною. Встановлено, що інтерлейкін-6 знижує експресію ліпопротеїдової ліпази, що має важливе значення для локальної регуляції надходження жирних кислот у жирову тканину. Під впливом інтерлейкіну-6 спостерігається підвищення синтезу тригліцеридів у печінці. Важливу роль у метаболізмі глюкози та ліпідів відіграє адипонектин, який синтезується тільки жировою тканиною і рівень якого у разі ожиріння нижчий порівняно з особами з нормальною масою тіла. Зниження маси тіла викликає підвищення рівня адипонектину в сироватці крові та чутливості до інсуліну. За даними досліджень, низький рівень адипонектину в крові передуює розвитку ІР. В експерименті показано, що адипонектин сприяє зменшенню ІР, стимулюючи фосфорильовання рецепторів інсуліну, а також знижує надходження жирних кислот у печінку та стимулює їх окислення і, таким чином, сприяє зниженню печінкою продукції глюкози, ТГ, ЛПДНЩ. У розвитку стеатозу печінки та стеатогепатиту адипонектин посідає основне місце [1].

У стані стеатозу гепатоцити стають високочутливими до оксидативного стресу. Це призводить до лавиноподібного зростання продукції вільних радикалів, розвитку оксидативного стресу, активації ПОЛ. При цьому утворюються такі продукти, як малоновий альдегід, 4-гідроксиноненал,

які викликають тяжкі ураження клітин. В умовах оксидативного стресу відбувається викид цитокінів, що мають запальну та профібротичну дію, до числа яких зараховують фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), трансформуючий фактор росту  $\beta$ , інтерлейкіни-6 і -8. У гепатоцитах знижується синтез АТФ, змінюється функція макрофагів (зокрема зростає їх чутливість до ендотоксинів). Ці процеси супроводжуються підвищенням швидкості смерті клітин і розвитку фіброзу печінки [21].

Основну відповідальність за формування патогенетичної парадигми несе ретикулоендотеліальна система (РЕС) печінки, яка є координатором взаємовідносин між гепатоцитами і мікрофлорою кишечника. При дисліпідемії відбуваються виражені дисбіотичні зміни кишечника, наслідком яких є ендотоксемія. Встановлено, що нормальна мікрофлора шлунково-кишкового тракту (ШКТ) бере участь у трансформації холестерину. Відомо, що клітини біфідобактерій, які знаходяться в стані спокою та ростуть у присутності солей жовчних кислот, секретують декон'югази, що перетворюють таурин- і гліцинвмісні амідні жовчних кислот у важкорозчинний осад, що зв'язує товстокишковий холестерол і забезпечує екскрецію його з каловими масами, зменшують вихід холестерину з печінкових клітин за рахунок інгібування активності ГМК-КоА-редуктази, впливають на кількість рецепторів для ЛПНЩ у формених елементах крові. Аналогічні властивості відзначаються у лактобактерій та деяких інших кишкових мікроорганізмів [5, 16]. Трансформація холестерину в форми, які екскретуються, відбувається в присутності жовчних кислот, вихід яких зменшується при паренхіматозних захворюваннях печінки. Ендотоксемія у хворих із дисбіозом кишечника призводить до депресії РЕС, пригнічення антиоксидантного захисту організму, підвищення вмісту модифікованих форм ліпопротеїдів у крові. Окрім того, дисбіотичні зрушення в кишечнику супроводжуються підвищеною декон'югацією жовчних кислот, утворенням їх токсичних солей та підвищенням реабсорбції до 100 %. У результаті синтез жовчних кислот зменшується, а метаболізм печінки переключається на синтез холестерину [10]. Таким чином, створюється замкнене коло: порушення мікроекології кишечника, накопичення ендотоксинів — порушення ентегративної циркуляції жовчних кислот — порушення функції печінки — порушення обміну ліпідів — порушення структури печінки (жирова інфільтрація, фіброз) — порушення обміну ліпідів — підтримка порушеного кишечного дисбіозу [11].

У хворих на ЦД відмічається значне зниження внутрішньопечінкового кровообігу. При порушенні толерантності до вуглеводів порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки менш виражені. Існує залежність між показниками, що характеризують інтенсивність кровообігу в печінці та стан обмінних процесів: внутрішньопечінковий кровообіг підвищується при нормалізації обмінних порушень [4].

Як правило, у пацієнтів із цукровим діабетом НАЖХП має безсимптомний, латентний перебіг, тому найчастіше в практиці лікар зустрічається з випадково знайденим при біохімічному обстеженні синдромом цитолізу. Пацієнт із НАЖХП або не виявляє скарг, або вони неспецифічні — у вигляді астеновегетативного (слабкості, швидкої втоми), диспептичного (метеоризм, нудота, порушення випороження, тяжкість у правому підбер'ї), больового (тулий біль у правому підбер'ї) синдромів [12] і дискомфорту. Поява шкірного свербіжу, диспептичного синдрому разом із розвитком жовтяниці та портальної гіпертензії свідчать про прогресування захворювання з формуванням фіброзу печінки [20, 25, 28]. При дрібнокраплинному стеатозі можливий розвиток епізодів непритомності, артеріальної гіпотензії, що може бути зумовлено впливом гіперпродукції фактора некрозу пухлини  $\alpha$ . При об'єктивному огляді можуть привертати увагу гепатомегалія, що зустрічається у 50–75 %, а також спленомегалія, що виявляється у 25 % пацієнтів [29]. Такий перебіг захворювання при невчасному діагностуванні може призвести до первинної діагностики на стадії ЦП. У більшості пацієнтів (48–100 %) клінічні симптоми, що характерні для захворювань печінки, відсутні.

Розміри та щільність печінки відображають ступінь стеатозу та визначають характер прогресування. Розміри селезінки на стадії стеатогепатиту зазвичай не змінені. У тканині печінки таких хворих виявляють жирову дистрофію, централобулярну (рідше — портальну та перипортальну) запальну інфільтрацію нейтрофілами, лімфоцитами, гістіоцитами, фіброз (перигепатоцелюлярний, перисинусоїдальний і перивенулярний) різного ступеня вираженості, гіалін за типом тілець Мелорі [12].

В алгоритм обстеження хворих на ЦД-2 мають входити клініко-лабораторні та інструментальні методи, що дозволяють оцінити морфофункціональний стан печінки: об'єктивний огляд (оцінка гепатомегалії, спленомегалії, виявлення телеангіектазій, пальмарної еритеми та ін.); клінічний аналіз крові (наявність тромбоцитопенії, анемії); оцінка біохімічних показників, що відображають функціональний стан печінки (АЛТ, ГГТП, ЛФ, загальний білірубін, протромбін, протеїнограма); УЗД печінки (ступінь стеатозу, гепатомегалія, портальна гіпертензія); фіброгастроуденоскопія (скринінг варикозно розширених вен стравоходу); КТ, МРТ, радіоізотопне сканування печінки; пункційна біопсія печінки; неінвазивні маркери фіброзу печінки.

У хворих із НАЖХП спостерігається часто підвищений рівень сироваткового феритину, що асоціюється з вираженим фіброзом [23, 38, 53].

У даний час основним показанням щодо біопсії є визначення стадії НАЖХП, оскільки прогноз і ведення

хворих на ранніх стадіях принципово відрізняються, а сучасні методи візуалізації не дають можливості визначити стадію захворювання [15].

Обов'язковими показаннями до біопсії печінки в пацієнта з ЦД-2 є:

— вік понад 45 років і хронічний цитоліз невстановленої етіології;

— поєднання хронічного цитолізу невстановленої етіології принаймні з двома проявами МС незалежно від віку.

Коли виконання біопсії недоступне, існують предиктори, що дозволяють передбачити високий ризик прогресування НАЖХП з розвитком гепатиту та фіброзу. До них належать [3, 24, 31, 34]:

- ЦД 2-го типу;
- вік понад 45 років;
- жіноча стать;
- ІМТ більше 28 кг/м<sup>2</sup>;
- збільшення активності АЛТ у 2 рази і більше;
- рівень ТГ понад 1,7 ммоль/л;
- наявність артеріальної гіпертензії;
- індекс ІР (НОМА-ІР) понад 5.

Виявлення 2 і більше критеріїв свідчить про високий ризик фіброзу печінки [9].

Лабораторні ознаки цитолізу виявляються у 50–90 % хворих із НАЖХП. Зазвичай рівень сироваткових трансаміназ перевищує не більше ніж у 4 рази верхню межу норми. Вираженість цитолізу не має вірогідного зв'язку з вираженістю стеатозу й фіброзу печінки. У 30–60 % хворих із НАСГ відзначається підвищення активності ЛФ і гамма-глутамілтранспептидази — не більше ніж двократно. У рідкісних випадках спостерігається невелика гіпербілірубінемія. У цілому НАЖХП характеризується доброякісним перебігом. Для стеатозу — найбільш сприятливої форми захворювання — властивий стабільний, прогресуючий перебіг. НАСГ у 20–37 % хворих прогресує з розвитком вираженого фіброзу печінки; з них у 20 % протягом 20 років формується цироз із розвитком печінково-клітинної недостатності. На етапі циротичної трансформації описані випадки розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Дані популяційних досліджень доводять, що 60–80 % криптогенних цирозів печінки є наслідками НАСГ [18].

Перебіг макровезикулярного стеатозу печінки з явищами стеатогепатиту відносно доброякісний. При макровезикулярному стеатозі темпи прогресування ураження печінки вищі, прогноз більш серйозний. У зв'язку з обмеженням можливості довготривалого спостереження пацієнтів із проведенням серії морфологічних досліджень печінки результати цих досліджень досить варіабельні. Спонтанне покращення гістологічної картини печінки через 3–5 років спостереження відзначено у 3 % хворих, прогресування запальних змін і фіброзу печінки — у 5–38 %, декомпенсація печінкової функції — у 0–2 % па-

цієнтів. Прогресування до стадії ЦП відзначено в 0–15 % випадків. У хворих із НАСГ 5- та 10-річне виживання становить 67 та 59 % відповідно.

Розрізняють чотири стадії НАСГ за Е.М. Brunt. I стадія означає розвиток перичелюлярного, перисинусоїдального, фокального чи екстенсивного фіброзу 3-ї зони з відсутністю портального та мостоподібного типів фіброзу. II стадія — розвиток перичелюлярного, перисинусоїдального, фокального чи екстенсивного фіброзу 3-ї зони з фокальним або екстенсивним портальним фіброзом. III стадія — розвиток мостоподібних септ у 3-й зоні та вираженого портального фіброзу. IV стадія — об'єднання трьох зон септами, заміщення портальних трактів полями фіброзу та септами; поширений мостоподібний фіброз із циротичною перебудовою печінкової тканини.

**Ступені великокраплинного стеатозу [22]:**

- 0-й — немає стеатозу;
- 1-й — стеатоз до 33 % гепатоцитів;
- 2-й — стеатоз 33–66 % гепатоцитів;
- 3-й — стеатоз понад 66 %.

**Ступені неалкогольного стеатогепатиту:**

- 1-й (м'який НАСГ) — стеатоз 1–2-го ст., переважно великокрапельний, мінімальна балонна дистрофія в 3-й зоні ацинуса, лобулярне запалення — розсіяна чи мінімальна лімфоплазмощитарна інфільтрація, портальне запалення відсутнє чи мінімальне;
- 2-й (помірний НАСГ) — стеатоз будь-якого ступеня (велико- чи дрібнокраплинний), помірна балонна дистрофія в 3-й зоні ацинуса, м'яке чи помірне портальне і лобулярне запалення в 3-й зоні ацинуса; поліморфнонуклеарні клітини можуть бути відмічені в асоціації з гепатоцитами, що мають ознаки балонної дистрофії; може бути перисинусоїдальний фіброз;
- 3-й (тяжкий НАСГ) — панацінарний стеатоз (змішаний), виражена балонна дистрофія, виражене лобулярне запалення, поліморфнонуклеарні клітини можуть бути сконцентровані в 3-й зоні в ділянці з гепатоцитами з балонною дистрофією та перисинусоїдальним фіброзом; м'яке чи помірне портальне запалення.

**Стадії фіброзу:**

- 1-ша — перисинусоїдальний/перичелюлярний фіброз у 3-й зоні ацинуса, вогнищевий або поширений;
- 2-га — перисинусоїдальний/перичелюлярний фіброз у 3-й зоні ацинуса, вогнищевий або поширений перипортальний фіброз;
- 3-тя — вогнищевий або поширений мостоподібний фіброз;
- 4-та — цироз печінки.

Встановлено, що 4-та стадія фіброзу печінки супроводжується значним зменшенням вмісту жиру в гепатоцитах при збереженні балонної дистрофії. Це суттєво утруднює діагностику НАСГ з виходом у цироз печінки [18].

Основні клініко-морфологічні форми НАЖХП наведено у класифікації J. Ludwig, згідно з якою розрізняють:



1) макровезикулярну жирову хворобу печінки без фіброзу, з мінімальними запальними змінами, для якої прогресування не характерне;

2) мікровезикулярну жирову хворобу печінки з помірними центролобулярними змішаними запальними інфільтратами та наявністю у 3-й зоні помірного фіброзу, для якої характерне повільне прогресування, однак у частині випадків вона може призвести до стеатогенного ЦП;

3) підгострий (субфульмінантний) НАСГ, при якому спостерігається жирова хвороба печінки (частіше за макро-мікровезикулярним типом) із розвитком субмасивних, центрально-центрально-мостоподібних некрозів зі змішаними запальними інфільтратами.

У більшості випадків перебіг НАЖХП відбувається за непрогресуючим або повільно прогресуючим варіантом.

При лабораторному обстеженні в пацієнтів із НАЖХП і ЦД-2 відзначаються такі характерні зміни:

- підвищення активності АлАТ (у 2–10 разів) і АсАТ (у 2–8 разів). Співвідношення АсАТ/АлАТ, що перевищує 3, виявляють у приблизно 32 % пацієнтів із НАСГ, понад 1 — у 40 % пацієнтів.

- підвищення активності лужної фосфатази і  $\gamma$ -глутамілтранспептидази підвищена у 40–70 % пацієнтів;

- гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія;

- гіперглікемія, підвищення глікозильованого гемоглобіну;

- гіпоальбумінемія, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового часу у пацієнтів з ознаками прогресування НАЖХП (розвиток фіброзу печінки);

- гіпербілірубінемію (у межах 30–60 мкмоль/л) виявляють у 12–17 % випадків, значно частіше вміст білірубіну зберігається в межах норми.

При дрібнокраплинному стеатогепатиті можливе зниження протромбінового індексу (ПТІ) — 1–2 %, хоча, як правило, при НАСГ за умов ІР є зростання ПТІ у межах 17–25 % від належних.

Маркери мезенхімально-запального синдрому при первинному НАСГ означають гіпер- $\gamma$ -глобулінемію (30–40 % випадків), підвищення тимолової проби (25–30 %). У 4 % хворих із НАСГ можливе виявлення антитіл до ядерного антигену у титрах 1 : 40–1 : 320.

Серед важливих діагностичних маркерів НАСГ, що розвинувся на фоні ІР, є показники, що свідчать про порушення вуглеводного обміну та відносну інсулінову недостатність. Зокрема гіперглікемію натще виявляють у 55–70 % хворих, порушення толерантності до глюкози — у 85–100 % хворих, і з цією ж частотою визначають гіперінсулінемію, підвищення вмісту в крові С-пептиду, підвищення рівня НbA1c, а також зменшення співвідношення «глюкоза/інсулін» [32].

Гіперліпідемію виявляють у 50–60 % хворих. У пацієнтів із надмірною масою тіла порушення ліпідного обміну (гіперліпідемія за ІV типом) виявляють у більше ніж 80 %

випадків. Гіпер- та дисліпідемія у хворих із НАСГ характеризується підвищенням вмісту загальних ліпідів, загального холестерину, триацилгліцеролів, ЛПНЩ та ЛПДНЩ, зниженням вмісту ЛПВЩ. Причиною зазначених розладів вважають істотну гіперінсулінемію, гіперлептинемію та явища інсуліно- та лептинорезистентності.

Підвищення вмісту лептину в крові та насичення трансферину залізом у хворих із НАСГ позитивно корелюють з вираженістю фіброзу печінки.

Жирова дистрофія печінки негативно впливає на досягнення стійкої компенсації ЦД, погіршує перебіг ЦД-2. ЖДП у хворих на ЦД-2 відзначається субклінічним перебігом: больовий синдром у більшості випадків відсутній, диспептичний та астеничні синдроми мають неспецифічний характер.

У хворих на ЦД-2 із ЖДП порушуються процеси жовчовиділення та жовчоутворення з формуванням гіпохолатохолії (зниження вмісту білірубіну та жовчних кислот), гіперхолестеринхолії, синдрому колоїдної нестабільності жовчі (зниження холато-холестеринового коефіцієнту) та запального синдрому (збільшення у жовчі рівня білка, сіалових кислот, С-реактивного протеїну). Порушення балансу жовчних кислот у жовчі характеризується зниженням загального пулу жовчних кислот, підвищенням вмісту вільних жовчних кислот (холевої, дезоксихолевої) та зниженням югованих жовчних кислот (таурохолевої, глікохолевої, конглікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої).

У хворих на ЦД-2 із ЖДП має місце гіпоальбумінемія неренального генезу, обумовлена зниженням білоксинтетичної функції печінки. Для даної групи хворих типова атерогенна дисліпідемія із підвищенням атерогенних фракцій (тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, ВЖК) та дефіцитом холестерину ЛПВЩ.

У хворих на ЦД-2 із ЖДП є ознаки активації процесів пероксидації ліпідів — підвищення рівня вторинного продукту ліпопероксидації малонового діальдегіду, зниження активності ферментів з антиоксидантними властивостями (каталази та церулоплазміну).

Фактором ризику для формування ЖДП є наявність ІР будь-якого генезу за показником НОМА. Накопичення туморнекротичного фактора у хворих на ЦД-2 із ЖДП узгоджується з даними про властивості цього цитокіну стимулювати ліпогенез у гепатоцитах.

Частою знахідкою, асоційованою з НАЖХП у пацієнтів із ЦД-2, є стовщення стінки жовчного міхура, наявність пристінкових гіперехогенних включень у жовчному міхурі, а також збільшення розмірів і підвищення ехогенності підшлункової залози. Чутливість УЗД у хворих на ЦД із підвищеним рівнем АЛТ становить 89 %, а специфічність — 93 %. До переваг УЗД зараховують можливість реєструвати не тільки ознаки стеатозу, але й динаміку його на фоні лікування [35].

Доступною в клінічній практиці непрямою диференціально-діагностичною відмінністю стеатозу пе-

чінки від НАСГ може бути вираженість біохімічного синдрому цитолізу. Однак відсутність змін лабораторних показників, що характеризують функціональну активність стану печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП), не виключає наявності запально-деструктивного процесу і фіброзу [33]. Наявність у хворого на ЦД-2 синдрому цитолізу, а також абдомінального ожиріння, АГ та порушення ліпідного обміну свідчить про високу ймовірність НАЖХП. Установлення цього діагнозу є непростим завданням, тому що потребує виключення всіх інших причин, які викликають цитоліз, макровезикулярний стеатоз і запальні зміни в печінці. Верифікувати гепатомегалію, оцінити ступінь стеатозу печінки та зареєструвати формування портальної гіпертензії дозволяє УЗД.

Основними ультразвуковими ознаками стеатозу печінки є: дистальне затухання ехосигналу; дифузна гіперехогенність печінки (внаслідок дифузної жирової інфільтрації) — «яскрава» печінка; дрібно- чи середньозернисте ущільнення, збільшення ехогенності печінки порівняно з нирками; нечіткість судинного рисунку, гепатомегалія [15, 35]. Дані ультрасонографії можуть підтвердити діагноз НАЖХП з чутливістю 83 % та специфічністю 100 % [21].

Під час проведення комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії виявляють ділянки паренхіми печінки з низьким коефіцієнтом поглинання. За результатами радіонуклідного сканування з колоїдом сірки з  $^{99m}\text{Tc}$  можна визначити вогнищевий стеатоз за зниженим накопиченням ізотопу. На жаль, методи візуалізаційної діагностики (УЗД, КТ, МРТ, радіонуклідне сканування), незважаючи на досить високу інформативність, не дозволяють оцінити наявність ознак стеатогепатиту, ступінь його активності та стадію фіброзних змін у печінці. Тому з метою верифікації діагнозу необхідно провести пункційну біопсію. Гістологічні зміни в печінці об'єднують ознаки жирової дистрофії гепатоцитів і лобулярного стеатонекрозу. У більшості випадків виявляють макровезикулярний стеатоз, переважно в 3-й зоні (центролобулярно), що характеризується наявністю великих поодиноких ліпідних крапель, «пустих» вакуолей у цитоплазмі гепатоцитів із зсувом ядра до периферії клітини. При мікровезикулярному стеатозі в гепатоцитах виявляють безліч дрібних ліпідних крапель, ядро розташовується в центрі клітини. Виявляють також гепатоцити у стані балонної дистрофії. З різною частотою виявляють гіалінові тільця Мелорі. Фокальні центролобулярні некрози частіше виникають при мікровезикулярному стеатозі. Запальний інфільтрат містить лімфоцити та нейтрофільні гранулоцити. Фіброз характеризується раннім перичелюлярним, перисинусоїдальним («колагенізація, що повзе») та перивенулярним поширенням у 3-й зоні. При прогресуванні процесу виявляють приєднання до вищезазначених ознак портального, перипортального та септального типів фіброзу. Переважання м'яко та помірно виражених

фіброзних змін рееструють у 76–100 % пацієнтів, виражених — у 15–50 %. ЦП виявляють у 7–16 % дорослих пацієнтів. Іноді НАСГ супроводжується накопиченням заліза в печінці, його вміст у 50 % випадків корелює із стадією фіброзу печінки.

Морфологічна картина НАСГ характеризується наявністю великокрапельної жирової дистрофії гепатоцитів — переважно в перичентральній зоні ацинуса. Патологічне накопичення жиру виглядає як великі поодинокі ліпідні краплі в цитоплазмі зі зменшенням ядра до периферії клітини. Відзначається також балонна дистрофія гепатоцитів. Запальна реакція, як правило м'яка, представлена переважно внутрішньочасточковими інфільтратами, що складаються з поліморфноядерних лейкоцитів, лімфоцитів і мононуклеарних фагоцитів. Тільця Мелорі виявляються не в усіх випадках і в меншій кількості. Фіброз (перисинусоїдальний і перичелюлярний) на ранній стадії виявляється в 3-й зоні ацинуса і може прогресувати з утворенням септ і формуванням цирозу [18].

Морфологічно в печінці при НАЖХП розвиваються запальні та запально-некротичні зміни. При біопсії печінки найчастіше виявляють великокраплинну жирову дистрофію гепатоцитів, рідше — змішану чи дрібнокраплинну. На зрізах печінки, пофарбованих гематоксилін-еозином, видно гепатоцити з великими вакуолями, що відтискують ядро до периферії. Зазвичай жир як такий не має руйнуючої дії на печінку і зникає при лікуванні основного захворювання чи вилучення причини жирової дистрофії. Цілями терапії НАЖХП на будь-якій стадії її проявів повинні бути захист гепатоцитів від продуктів ПОЛ, запобігання апоптозу, зменшення фіброзу, відновлення ушкоджених мембран гепатоцитів, нормалізація ліпідного обміну. Велике значення при лікуванні НАЖХП має поступове зниження маси тіла, що досягається різними методами: низькокалорійною дієтою, дозованою фізичною активністю, гастропластикою (при вираженому морбідному ожирінні з ІМТ 40–50 і більше), прийомом препаратів для схуднення, таких як орлістат, сибутрамін та ін.

Поряд із зниженням маси тіла при лікуванні НАЖХП застосовують препарати різних груп: інсуліносенситайзери, що забезпечують підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну, внаслідок чого знижується рівень глюкози в крові; лікувальні засоби з метаболічною дією: АЛК ( $\alpha$ -ліпоева кислота), адеметіонін, токоферол, УДК (урсодезоксихолева кислота) [19].

Якщо у пацієнта з ЦД-2 клініко-інструментальні дані не викликають сумнівів щодо наявності НАЖХП, з метою динамічного моніторингового спостереження за пацієнтом та оцінки ефективності терапії, що проводиться, доцільним вважається визначення неінвазивних маркерів фіброзу печінки (NASH-TEST, STEATO-TEST).

Прогноз перебігу НАЖХП за відсутності лікування не можна назвати сприятливим. Так, гістологічна стабіль-

ність протягом 10 років зберігається тільки у 53 %, а покращення — у 4 % хворих. Фіброз, цироз зустрічається у 10–43 % пацієнтів із НАСГ, а печінкова недостатність — у 2–3 % [15].

Напрями лікування хворих НАЖХП базуються на механізмах розвитку захворювання, до яких у першу чергу належить синдром IP та оксидативний стрес, тому найважливішими завданнями в даній категорії пацієнтів є [9]:

- 1) корекція метаболічних порушень:
    - зниження маси тіла (дієта та фізична навантаження);
    - підвищення чутливості клітинних рецепторів до інсуліну (метформін, тіазолідиніони);
    - зниження рівня ТГ (фіbrates, статини);
    - зниження концентрації TNF- $\alpha$  (пентоксифілін);
    - гіпотензивна терапія (антагоністи рецепторів ангіотензину II);
  - 2) лікування окисного стресу:
    - антиоксиданти і гепатопротектори (вітамін E, силібінін, бетаїн, N-ацетилцистеїн та ін.);
  - 3) відновлення мікробіоценозу кишечника (еубіотики, пробіотики, пребіотики).
- Необхідність активного лікувального втручання виникає тільки щодо пацієнтів з прогресуючим НАСГ або високим ризиком прогресування захворювання (висока активність запалення і виражений фіброз згідно з даними біопсії печінки).

У пацієнтів із НАЖХП дотримання дієтичних рекомендацій та помірне збільшення фізичної активності можуть зменшувати печінковий стеатоз, особливо при хорошій вихідній максимальній аеробній здатності.

- Корекція надмірної маси тіла включає:
- зміну навиків харчування (виховання культури харчування й адекватних харчових поведінкових реакцій, боротьбу зі шкідливими звичками із застосуванням психологічної корекції і лікарських засобів;
  - застосування редукованих за калорійністю дієт;
  - збільшення енергозатрат за рахунок фізичних навантажень;
  - фармакотерапію ожиріння й лікування його ускладнень;
  - профілактику рецидивів.

- Усім пацієнтам із НАЖХП рекомендується:
- актуальна дієта з виключенням простих та обмеженням складних вуглеводів, що сприяє досягненню метаболічного контролю (особливо хворим із порушенням толерантності до вуглеводів і ЦД 2-го типу);
  - обмеження жирів до 25–30 % від загальної енергетичної цінності їжі;
  - співвідношення поліненасичених та насичених жирних кислот в їжі більше 1 (виключення вершкового масла, тваринного жиру, твердих сортів маргарину та ін., вживання продуктів, багатих поліненасиченими жирними кислотами: рослинної олії, морепродуктів, риби, птиці, оливки, горіхів з урахуванням енергетичної потреби);

- зменшення вживання продуктів з високим вмістом холестерину (не більше 300 мг за добу); виключення субпродуктів (печінки, нирок), ікри, яєчного жовтка, сирокочених ковбас, жирних сортів м'ясних та молочних продуктів;

- виключення продуктів, приготовлених у результаті такої обробки їжі, як жарення, фритюр та ін.;

- збагачення їжі вітамінами і природними пребіотиками (фрукти, топінамбур, цибуля-порей, артишоки) [9].

Через швидке зниження маси тіла в хворих з ожирінням відбувається накопичення жирів (особливо тригліцеридів) у печінці, що сприяє розвитку стеатозу і стеатогепатиту. З метою попередження формування НАСГ у хворих, які використовують для корекції ожиріння розвантажувальну дієту (лікувальне голодування), в лікувальний курс доцільно включати гепатопротектори [8].

Ефективним та безпечним визнане зниження маси тіла не більше ніж на 1,6 кг/тиж, що досягається при добовому калоражі їжі 25 кал/кг та активних фізичних вправах.

Під час швидкої втрати маси тіла можливий швидкий розвиток стеатогепатиту, наприклад після шунтування на кишечнику, що виконані з метою лікування ожиріння [26]. Відзначено, що в пацієнтів із надмірною масою тіла та з підвищеним рівнем трансаміназ зниження маси тіла на 10 % або більше призводить до зменшення розмірів печінки. Зниження маси тіла у більшості хворих супроводжується зменшенням жирової інфільтрації печінки, однак звертає на себе увагу важливість темпів зниження маси тіла, які можуть відігравати критичну роль та визначати морфологічні зміни печінки. На фоні дуже швидкого зниження маси тіла існує підвищений ризик розвитку підгострого НАСГ і печінкової недостатності, окрім того, при зниженні маси тіла понад 1,6 кг/тиж зростає ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби [41, 55].

При значеннях ІМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> можуть бути рекомендовані хірургічні операції на ШКТ.

Обов'язковою умовою лікування хворих із НАЖХП є фізичні навантаження, що мають позитивний ефект на зниження маси тіла та чутливість до інсуліну, при цьому збільшується надходження ВЖК у м'язову тканину, де відбувається їх окислення, таким чином, зменшується IP. Ступінь зниження IP, як правило, корелює з інтенсивністю фізичних вправ, що рекомендують проводити не менше 3–4 разів на тиждень, тривалістю 30–40 хвилин [9].

Основним завданням фармакотерапії НАСГ є попередження розвитку і прогресування фіброзу печінки. Щодо цього доведена ефективність трьох лікарських засобів:
 

- есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ) (активний компонент — поліненасичений фосфатидилхолін — ПФХ);
- силімарину;
- урсодезоксихолевої кислоти.

Есенціальні фосфоліпіди є ефективними щодо цілого ряду захворювань, у тому числі атеросклерозу та ЦД



завдяки їх здатності відновлювати структури клітинних мембран, збільшувати активність ліпопротеїнази, що сприяє розщепленню хіломікронів та ЛПДНЩ: знижувати рівень холестерину та тригліцеридів і збільшувати синтез ЛПВЩ, підвищувати їх акцепторні властивості та сприяти поверненню холестерину із сироватки крові до печінки.

Біомембрани клітин організму являють собою таку структуру, що складається з двох шарів фосфоліпідів і розташованого між ними шару білків. При цьому жирнокислотний склад біомембран, а саме співвідношення в ньому фосфоліпідів і холестерину, насичених і ненасичених жирних кислот у фосфоліпідах, до певної міри визначає функціональну активність вбудованих у плазматичну мембрану білків (рецепторів).

З урахуванням нормалізуючого впливу ЕФЛ на склад клітинних мембран, що проявляється зниженням в'язкості мембран, покращенням функції рецепторів, у тому числі інсулінових, збільшенням активності ліпопротеїнази, що підвищує внутрішньосудинне розщеплення хіломікронів і ЛПДНЩ і посилення активності лецитин-холестерин-ацилтрансферази, що бере участь в етерифікації холестерину в складі ЛПВЩ, патогенетично обумовлене застосування при МС, особливо при його поєднанні з НАЖХП, препаратів, що містять есенціальні фосфоліпіди [6].

Препарати есенціальних фосфоліпідів здатні гальмувати розвиток фіброзу та зменшувати запальну активність при НАСГ. Ці препарати містять есенціальні (незамінні) поліненасичені жирні кислоти, в основному лінолеву (близько 70 %), а також ліноленову і олеїнову. Основний активний інгредієнт ПФХ — 1,2-дिलіноленойлфосфатидилхолін. Есенціальні фосфоліпіди мають високу біодоступність при пероральному введенні і мають спорідненість до мембранних структур гепатоцитів і ендотелію синусоїдів. Вони вмонтовуються в ліпідний бішар мембран, забезпечуючи їм властивість текучості та пластичності. Через недостатню кількість у мембранах цих речовин неможлива повноцінна робота рецепторів та іонних насосів. Есенціальні фосфоліпіди здатні нейтралізувати продукти ПОЛ і нітриту.

З урахуванням великого значення оксидативного стресу і продукції вільних радикалів у стимуляції розвитку печінкової сполучної тканини при НАЖХП патогенетично обґрунтоване призначення препаратів з антиоксидантним потенціалом. Механізм дії антиоксидантів полягає в стимуляції ферменту супероксиддисмутази, пригніченні ліпоксигенази, зменшенні продукції малонового альдегіду, підвищенні запасів відновленого глутатіону. Як антиоксидантні препарати призначаються есенціальні фосфоліпіди та силімарин. В експериментах доведена здатність цих речовин, а також вітамінів С і Е викликати регресування фіброзу при НАСГ. Призначення ПФХ пацієнтам із НАСГ протягом 12 місяців призводило до суттєвого

зниження рівнів трансаміназ і ГГТП уже в перші 4 тижні лікування.

Оксидативний стрес, викликаючи ІР шляхом мембранотропної дії, призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, що активізує симпатичну нервову систему та посилює подальше надмірне утворення продуктів вільнорадикального окислення ліпідів. Надмірна активація ліпідної тріади (активація ПОЛ, фосфоліпаз і детергентна дія жирних кислот) на фоні підвищення судинного тону, зменшення притоку крові, веностазу обов'язково призводить до зниження резистентності слизової оболонки ШКТ, ушкодження його паренхіматозних органів, у тому числі підшлункової залози і печінки.

У пацієнтів із доведеною ІР застосування лікарських засобів, що підвищують чутливість інсулінових рецепторів, може поліпшувати перебіг НАЖХП. До цих лікарських засобів належить метформін. Основна його дія полягає в супресії базальної продукції глюкози печінкою натще [39]. Одночасно відбувається зменшення концентрації інсуліну завдяки поліпшенню чутливості до нього (за рахунок зменшення глікемії натще), ТГ і ВЖК. При тривалому застосуванні метформін сприяє зниженню маси тіла. Метформін має також центральну анорексигенну дію. В експериментах на тваринах застосування цього препарату сприяло зникненню цитолізу, зменшенню вираженості стеатозу печінки, гістологічної активності НАСГ. Його вплив на фіброз печінки залишається предметом досліджень. Тіазолідиніони (глітазони, інсулінові сенситайзери) селективно підвищують чутливість інсулінових рецепторів до інсуліну. Ці препарати завдяки зв'язуванню з ядерними рецепторами (PPAR-гама) підвищують швидкість окислення жирних кислот, стимулюють активність клітинного транспортера глюкози. Застосування їх протягом 3–12 місяців приводило до вірогідного поліпшення біохімічних показників крові, зменшення стеатозу та вираженості некрозапальних змін у печінці.

У дослідженнях з використанням бази даних NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) було показано, що помірне вживання алкоголю (1 келих вина в день) знижує ризик НАЖХП/НАСГ наполовину, що може бути пов'язане з підвищенням чутливості до інсуліну [27, 50].

Зниження концентрації TNF- $\alpha$  відіграє значну роль у прогресуванні НАЖХП. Маючи високу біологічну активність, TNF- $\alpha$  посилює ІР та призводить до розвитку оксидативного стресу. Зниження його рівня в крові пов'язане з регресуванням клінічних та морфологічних проявів НАЖХП. Схожий ефект є у пентоксифіліну. Призначення цього препарату в пацієнтів із НАСГ у добовій дозі 1200 мг протягом 12 місяців було пов'язане зі зниженням показників цитолітичного синдрому і вірогідним покращенням гістологічних показників у 67 % хворих.

Установлено, що ангіотензин сприяє проліферації міофібробластів, клітинній міграції, синтезу колагену і

прозапальних цитокінів, активує процеси фіброгенезу в печінці. Тому в даний час досліджується можливість застосування блокаторів ангіотензинових рецепторів у пацієнтів із НАЖХП. Прийом лозартану в пацієнтів із НАСГ і АГ у добовій дозі 50 мг протягом 38 тижнів сприяв вірогідному зниженню АЛТ і ГГТП, що поєднувалось із зменшенням ступеня стеатозу та запальної активності [9].

Застосування антиоксидантів у хворих із НАЖХП виправдане наявністю оксидативного стресу, що підтверджується підвищенням у плазмі хворих із НАСГ маркера окисного стресу — тіоредоксину та зниженням концентрації антиоксидантних факторів. Натепер вивчається можливість використання вітаміну Е.

Встановлено, що  $\alpha$ -ліпоева кислота має плейотропну дію на весь організм, позитивно впливає на енергетичний, ліпідний (гальмує синтез холестерину, пригнічуючи вивільнення ВЖК із жирової тканини, що попереджує розвиток стеатозу гепатоцитів) та вуглеводний (знижує ІР, посилює захоплення глюкози клітиною, підвищує чутливість клітинних рецепторів до інсуліну) види обмінів. Окрім того,  $\alpha$ -ліпоева кислота має низький окисно-відновний потенціал, виражений антиоксидантний ефект, діючи безпосередньо на печінку, сприяє підвищенню детоксикаційних субстанцій в гепатоцитах (відновлює глутатіон) та поліпшенню морфологічних змін [9].

Проективна дія силімарину обумовлена його взаємодією з транспортними білками мембрани гепатоцита і, отже, запобігає надходженню токсичних речовин всередину клітини. Силімарин може проникати в середину клітинного ядра, взаємодіяти з РНК-полімеразою, призводячи до збільшення кількості рибосом і підвищеного синтезу структурних функціональних білків. Він стимулює синтез білка, сприяє регенерації гепатоцитів, поліпшуючи, таким чином, функцію печінки при різних гострих і хронічних захворюваннях її і функціональних порушеннях біліарного тракту. Подібні ефекти й у силібініну, що має порівняно більшу біологічну активність.

Антиоксидантний ефект обумовлений взаємодією силімарину з вільними радикалами в печінці й перетворенням їх у менш окисдантні сполуки, що призводить до зменшення інтенсивності процесів ПОЛ і гальмування подальшого руйнування клітинних структур. Силімарин, взаємодіючи з компонентами клітинної мембрани гепатоцита, попереджає зміни її ліпідного шару, поліпшує метаболізм ліпопротеїнів, нормалізує їх вміст у плазмі клітини, пригнічує синтез холестерину в печінці та інгібує окислення ЛПНЩ. Поряд із цим силімарин посилює процеси детоксикації, стабілізує запаси глутатіону (одного з провідних антиоксидантів), концентрація якого може знижуватися при дії токсичних речовин. За участю глутатіону здійснюється перехід жиророзчинних токсинів у водорозчинні, що сприяє їх пришвидшеному виведенню через нирки.

Антифібротична дія силімарину пов'язана з інгібуванням протеїнкінази, сповільненням активації зірчастих ретикулоцитів, а також зниженням колагеноутворення. Протизапальна активність препарату обумовлена пригніченням синтезу лейкотрієнів і перериванням 5-ліпоксигенового шляху запалення [12].

Безпечними для пацієнтів із захворюваннями печінки є інгібітори  $\alpha$ -глікозидаз, тому що вони впливають на ШКТ, знижують всмоктування вуглеводів і постпрандіальну глікемію. Показана ефективність акарбози в лікуванні пацієнтів з печінковою енцефалопатією і ЦД 2-го типу.

При проведенні інсулінотерапії у пацієнтів з некомпенсованим захворюванням печінки доза інсуліну може бути знижена внаслідок зменшення інтенсивності глюконеогенезу та метаболізму інсуліну. В той час пацієнти з порушеною функцією печінки можуть мати підвищену потребу в інсуліні за рахунок ІР, що потребує ретельного контролю рівня глікемії та частоті корекції дози [2].

## Список літератури

1. Анохіна Г.А., Харченко В.В., Бойко С.В. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту // *Здоров'я України*. — 2009. — № 6(1). — С. 55-56.
2. Бабак О.Я. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом: современная тактика и стратегия терапии // *Здоров'я України*. — 2009. — № 6(1). — С. 14-15.
3. Бабак О.Я. Заболевания печени и сахарный диабет. Что мы знаем сегодня и чем мы можем помочь пациентам // *Pro Gastro*. — 2009. — № 6(132).
4. Гришина Р.А. Неалкогольная жировая хвороба печінки // *Врачебное дело*. — 1985. — С. 87-88.
5. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / Под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 238 с.
6. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // *Справочник поликлинического врача*. — 2008. — № 3. — С. 77-80.
7. Зуева Н.А. Жировое повреждение печени неалкогольного генеза: причины и терапевтические подходы // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2009. — № 5(23).
8. Ильченко Л.Ю. Фармакокоррекция и немедикаментозные методы лечения ожирения у больных неалкогольным стеатогепатитом // *Здоров'я України*. — 2009. — № 4. — С. 33.
9. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Лечащий врач*. — 2009. — № 10.
10. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / Под ред. акад. В.С. Савельева. — М.: МАКС Пресс, 2006. — 268 с.
11. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте // *РМЖ*. — 2002. — Т. 10, № 4. — С. 77-89.
12. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Consilium Medicum*.

13. Савич О.А. Комплексна радіонуклідна діагностика функціонального стану печінки та жовчного міхура у хворих на цукровий діабет // Автореф. дис... канд. мед. наук. — К., 2007. — 126 с.
14. Сливочник Н.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени // Медицинские новости. — 2003. — № 7. — С. 49-54.
15. Ткач. С.М. Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени // Здоров'я України. — 2008. — № 22. — С. 64-65.
16. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 590 с.
17. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз // Український медичний часопис. — 2006. — № 1(51).
18. Шульпекова Ю.О. Неалкогольна жирова хвороба печінки: патогенез, діагностика, лікування // Гастроентерологія. Ревматологія. — 2006. — № 6(141).
19. Щекіна М.И. Заболевания гепатобилиарной системы. Неалкогольная жировая болезнь печени // Consilium Medicum. — 2009. — Т. 11, № 8.
20. Adams L.A., Zein C.O., Angulo P., Lindor K.D. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 2365-2368.
21. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1702-1704.
22. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1221-1231.
23. Bugianesi E., Manzini P., D'Antico S., Vanni E., Longo F., Leone N. et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations and insulin resistance to fibrosis in non-alcoholic fatty liver // *Hepatology.* — 2004. — 39. — P. 179-187.
24. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J. et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 1287-1292.
25. Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39. — P. 1647-1654.
26. Drenick E.J., Fisler J., Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass-prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition // *Gastroenterology.* — 1982. — Vol. 82. — P. 535-548.
27. Dunn W., Xu R., Schwimmer J.B. February Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47(6). — P. 1947-1954.
28. El-Serag H.B., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 1822-1828.
29. Fong D.G., Nehra V., Lindor K.D., Buchman A.L. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 32. — P. 3-10.
30. Goessling W., Friedman L.S. Increased liver chemistry in an asymptomatic patient. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 852-858.
31. Guha I.N., Parkes J., Roderick P.R., Harris S., Rosenberg W.M. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // *Gut.* — 2006. — 55. — P. 1650-1660.
32. Hasegawa T., Yoneda M., Nakamura K. et al. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1667-1672.
33. Huang M.A., Greenson J.K., Chao C. et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1072-1081.
34. Hui J.M., Farrell G.C. Clear messages from sonographic shadows?: links between metabolic disorders and liver disease, and what to do about them // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1115-1117.
35. Hui J.M., Hodge A., Farrell G.C. et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 40. — P. 46-54.
36. Hui J.M., Kench J., Farrell G.C. et al. Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17. — P. 873-881.
37. Javor E., Ghany M., Cochran E., Oral E., DePaoli A., Premkumar A. et al. Leptin reverses non-alcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 41. — P. 753-760.
38. Jiang J., Torok N. Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome // *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* — 2008 March. — P. 1-7.
39. Kang H., Greenson J.K., Omo J.T. et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 2247-2253.
40. Luyckx F.H., Desai C., Thiry A. et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1998. — Vol. 22. — P. 222-226.
41. Miller M. New way of treatment for patients with low levels of cholesterol high-density lipoproteins // *Curr. Atheroscl. Reports.* — 1999. — № 1. — P. 24-30.
42. Morris S., McGuire A., Caro J., Pettitt D. Strategies for the management of hypercholesterolaemia: a systematic review of cost-effectiveness literature // *J. Health. Service Res. Policy.* — 1997. — № 2. — P. 231-250.
43. Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A.H. et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes // *Science.* — 2004. — Vol. 306. — P. 457-461.
44. Petit J.M., Minello A., Jooste V. et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in HCV-infected patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 2240-2243.
45. Poirout V., Robertson R.P. Glucolipotoxicity: fuel excess and  $\beta$ -cell dysfunction // *Endocr. Rev.* — 2008. — Vol. 29. — P. 351-366.



46. Sandhofer F. Statine in der Sekundprevention der koronaren Herzkrankheit. // *Wien. Med. Wochenschr.* — 1999. — № 149. — P. 6125-6128.

47. Sanyal A.J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 1183-1192.

48. Silverman J.E., Pories W.J., Caro J.E. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations // *Pathol. Ann.* — 1989. — Vol. 24. — P. 275-302.

49. Suzuki A., Angulo P., St Sauver J., Muto A., Okada T., Lindor K. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1912-1919.

50. Tolman K.G., Fonseka V., Tan M.H. et al. Narrative review: hepatobiliary disease in typ 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 141. — P. 946-956.

51. Trombetta M., Spiazzi G., Zoppini G. et al. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. 24-27.

52. Trombini P., Piperno A. Ferritin, metabolic syndrome and NAFLD: Elective attractions and dangerous liaisons // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 46. — P. 549-552.

53. Unger R.H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 144. — P. 159-165.

54. Weinsier R.L., Wilson L.J., Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98. — P. 115-117.

Отримано 01.03.10 □

Михальчук А.М., Ефимов А.С.  
 ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ  
 им. В.П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев

Mikhailchuk L.M., Yefimov A.S.  
 SI Institute of Endocrinology and Metabolism named after  
 V.P. Komissarenko AMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ**

**NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

**Резюме.** В обзоре литературы рассмотрены этиопатогенез, течение, современные подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени. Указаны предикторы, которые позволяют предусмотреть высокий риск прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени с развитием стеатогепатита и фиброза.

**Summary.** The article represents the etiopathogenesis, contemporary approaches to treatment of nonalcoholic fatty liver disease. There are indicated predictors which allow to foresee the high risk of progression of nonalcoholic fatty liver disease with development of steatohepatitis and fibrosis.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, инсулинорезистентность.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance.

41. Miller M. New way of treatment for patients with low levels of cholesterol high-density lipoproteins // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 1999. — № 1. — P. 24-30.

42. Motz E., Mirshahi F., Cam A., Patten D. Strategies for the management of hypercholesterolemia: a systematic review of randomized controlled trials // *Health Services Res. Policy* — 1997. — № 2. — P. 231-270.

43. Ogan C., Can O., Yilmaz E. et al. Endogenous testosterone stress links ovarian insulin action and type 2 diabetes // *Diabetes* — 2004. — Vol. 53. — P. 427-431.

44. Pitt J.M., Wainho A., Jovan V. et al. Increased plasma adiponectin concentration and early related to diabetes in IICF rejected patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 95. — P. 2340-2342.

45. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.

46. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.

47. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.

48. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.

49. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.

50. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.

51. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.

52. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.

53. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.

54. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.

55. Poyou V., Katsura R. P. (ed.) *Endocrinology: text and atlas*. — 2008. — Vol. 24. — P. 231-306.