

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: ПОШИРЕНІСТЬ, ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

С.М. Ткач, Т.Л. Чеверда

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ



Ткач Сергій Михайлович

*д-р мед. наук, проф., відділ профілактики та лікування цукрового діабету
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел./факс: (044) 253-66-26
E-mail: tkachsergio@yahoo.com*



Чеверда Тетяна Леонідівна

*ст. лаборант кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
E-mail: cheverda.dok@mail.ru*

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є, ймовірно, найбільш поширеним хронічним захворюванням печінки (ХЗП) у світі, яке, до того ж, має яскраво виражену тенденцію до зростання поширеності. Якщо у 1988–1994 рр. питома вага НАЖХП у структурі ХЗП становила 46,8%, то в 1994–2004 рр. – уже 62,84%, а в 2004–2008 рр. – 75,1% [41, 54]. Вражаючи від 20 до 40% загальної популяції і будучи тісно пов'язаною з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), інсулінорезистентністю (ІР) і кардіоваскулярною патологією, НАЖХП розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому [4, 29].

НАЖХП включає в себе широкий спектр патологічних змін у печінці, починаючи від простого стеатозу й до стеатозу із запаленням (неалкогольний стеатогепатит – НАСГ), фіброзу і цирозу [29]. Встановлено, що НАЖХП розвивається в середньому у 95% пацієнтів з ожирінням, причому у 20% з них на тлі стеатозу розвивається НАСГ [11,53]. Простий стеатоз печінки зазвичай має сприятливий прогноз, однак масштабні дослідження показали, що НАСГ схильний прогресувати в фіброз, цироз і печінкову недостатність, що вимагає трансплантації цього органу, а також гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [3, 5, 8, 17, 29]. У зв'язку з метаболічними факторами ризику, спільними для НАЖХП і кардіоваскулярних захворювань, у пацієнтів з НАСГ підвищений ризик і печінкової, і кардіоваскулярної смерті [41]. Тому своєчасна профілактика та ефективне лікування НАЖХП є актуальною проблемою внутрішньої медицини.

Основні причини і фактори ризику, поширеність і природний перебіг

НАЖХП включає в себе простий стеатоз печінки і НАСГ, що характеризується стеатозом, перипортальним і лобулярним запаленням, а також фіброз і цироз печінки. Виокремлюють два варіанти НАСГ: первинний, асоційований з метаболічним синдромом, наприклад цукровим діабетом 2 типу і гіперліпідемією [17, 29], і вторинний, що виникає після шунтуючих операцій на шлунку і кишечнику, при різкому зниженні маси тіла, на тлі повного парентерального харчування, прийому деяких медикаментів, ліподистрофії або хвороби Вільсона [20, 29, 33]. Стеатоз спостерігається у 95%, а НАСГ – 20% пацієнтів з ожирінням [17, 20, 29].

Факторами ризику для НАЖХП/НАСГ є старший вік, чоловіча стать та іспанська етнічна приналежність [6]. У той час як у більшості пацієнтів з ожирінням, ІР і метаболічним синдромом має місце стеатоз, тільки у незначної кількості з них розвивається НАСГ, фіброз і цироз. Потенційні зовнішні причини прогресування НАЖХП включають в себе дієтичні фактори (дієта з високим вмістом розчинних жирів, м'яса, солодких напоїв, низьким вмістом антиоксидантів та омега-3 жирних кислот) і кишковий дисбіоз, включаючи надмірний бактеріальний ріст у тонкій кишці [17, 29]. Істотну роль в підвищенні сприйнятливості до НАЖХП, ймовірно, відіграють генетичні фактори, про що свідчать сімейні випадки і міжетнічні варіації. Наявність в сім'ї хоча б однієї особи з НАЖХП формує

підвищений ризик для розвитку хвороби, незалежно від віку й індексу маси тіла (ІМТ). Передбачається, що поліморфізм генів, що кодують мікросомальний тригліцеридний трансферний протеїн, фосфатидилетаноламінтрансферазу, супероксиддисмутази 2, ендотоксиновий рецептор CD14, TNF- α , TGF- β і ангіотензиноген, підвищує ризик розвитку НАСГ і/або фіброзу [15, 31].

НАЖХП часто протікає безсимптомно з нормальними показниками печінкових проб, що істотно ускладнює оцінку її поширеності. Діагностування НАЖХП за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) може вважатися надійним лише тоді, коли стеатоз охоплює більше третини всієї печінки. З урахуванням цих застережень, поширеність НАЖХП оцінюється в 20–30% усієї дорослої популяції в західних і 15% – в азіатських країнах [6, 21]. НАЖХП/НАСГ жорстко асоціюються з наявністю і ступенем ожиріння. З упровадженням інформативних методів діагностики, таких як магнітно-резонансна томографія і спектроскопія (МРТ, МРС), НАЖХП була діагностована у 34% дорослих американців. Серед хворих з вираженим ожирінням та ІМТ більше 35 кг/м² поширеність НАЖХП і НАСГ становить відповідно 91 і 37% [17]. Серед хворих на цукровий діабет 2 типу їх зафіксовано не менш ніж у 70% пацієнтів [6, 53]. У США з НАЖХП пов'язані майже 40% вперше ідентифікованих випадків ХЗП. Несподівано висока поширеність гістологічно верифікованої НАЖХП була отримана при дослідженні здорових донорів печінки (12–18% в Європі, 27–38% у США). Недавні дослідження, проведені в центрах високоспеціалізованої медичної допомоги, показали значну поширеність гістологічно верифікованого НАСГ серед пацієнтів з НАЖХП: 43–55% у хворих з підвищеними рівнями амінотрансфераз, 49% у пацієнтів з морбідним ожирінням, і 67% серед пацієнтів з ХЗП [53, 54]. Частота первинної НАЖХП в Італії оцінюється в 2/100/рік, в той час як японське дослідження в більш вибраних групах населення показало рівень 10/100/рік. Для порівняння: для вторинного НАСГ, що виник внаслідок вживання тамоксифену, передбачуваний рівень становить 0,2/100 жінок/рік [11].

На відміну від алкогольних стеатогепатитів, короткостроковий прогноз при НАЖХП сприятливий. Довгостроковий прогноз залежить від гістологічних даних у момент дослідження. Серед пацієнтів з простим стеатозом протягом 8–13 років у 12–40% з них розвивається НАСГ із раннім фіброзом. Серед цих пацієнтів протягом такого ж періоду приблиз-

но у 25% розвиваються цироз печінки, або печінкова декомпенсація (15%), або прециротичні зміни (10%). Приблизно в 7% пацієнтів з компенсованим цирозом печінки внаслідок НАЖХП/НАСГ протягом 10 років розвивається ГЦК, причому близько 50% з них або вимагають трансплантації печінки, або вмирають внаслідок печінкових ускладнень [10]. Ризик розвитку ГЦК при цирозі внаслідок НАЖХП/НАСГ можна порівняти з таким при алкогольному цирозі або цирозі внаслідок гепатиту С. На сьогодні близько 12% всіх трансплантацій печінки в США виконуються з приводу цирозу внаслідок НАЖХП/НАСГ [39]. Середня тривалість життя хворих з НАЖХП менше, ніж у популяції. Якщо в загальній популяції печінкова патологія є тільки 13-ю провідною причиною смерті, то у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ – 3-ю такою причиною.

Патогенез

Незважаючи на велику кількість досліджень, патогенез НАСГ і досі недостатньо вивчений. За класичною теорією, запропонованою в 1998 р. Day і James, НАСГ розвивається в два етапи («гіпотеза двох ударів») [15]. Спочатку здорова печінка піддається жировій інфільтрації («перший удар») внаслідок інсулінорезистентності, що, в свою чергу, посилює транспорт жирних кислот у печінку з жирової тканини. На другому етапі додатковий вплив («другий удар»), наприклад бактеріальні ліпополісахариди, продуковані зміненою кишковою мікробіотою, індукують оксидативний стрес і продукцію цитокінів, переважно TNF- α , що й обумовлює запалення і подальше стійке пошкодження печінки [30, 31, 50]. Сукупність наявних в даний момент доказів дозволяє припустити, що одну з центральних ролей у розвитку НАЖХП відіграють порушення кишкової мікробіоти і проникності. Кишкова мікрофлора може впливати на розвиток НАСГ за рахунок трьох механізмів: 1) збільшення продукції етанолу в порожнині кишечника; 2) порушення метаболізму харчового холіну (необхідний для синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності та виведення печінкових ліпідів); 3) вивільнення бактеріальних ліпополісахаридів [1, 14, 27, 36, 47, 51]. Нові експериментальні і клінічні знахідки зумовили краще розуміння множинних факторів, які детермінують виникнення НАСГ, що, найімовірніше, є результатом поєднаної дії генетичних, соціальних, поведінкових факторів і факторів довкілля. Останні дослідження схиляються до того, що простий стеатоз печінки у більшості пацієнтів

протікає доброякісно, а НАСГ може бути окремим захворюванням з різним патогенезом. Багато факторів, особливо пов'язаних з кишечником або жировою тканиною, можуть впливати паралельно, що, врешті-решт, призводить до запалення печінки [29, 50].

Клінічний діагноз

Оперативне визначення НАЖХП/НАСГ вимагає виключення інших причин захворювання печінки (вірусного, автоімунного, генетичного і т. ін.) при споживанні алкоголю <20 (для жінок)–30 (для чоловіків) г на день. Ця кількість підтверджена епідеміологічними дослідженнями, які показали, що викликаний алкоголем стеатоз спостерігається при перевищенні цього порогу. Внаслідок зростання поширеності і тісної асоціації з метаболічним синдромом, визнано, що НАЖХП/НАСГ може спостерігатися разом з іншими ХЗП, і що за певних обставин (хронічний гепатит С, гемохроматоз, алкогольна хвороба печінки) ця асоціація здатна збільшувати пошкодження печінки [11].

Візуалізуючі методи, такі як УЗД, комп'ютерна томографія (КТ) та МРТ, при дослідженні загальної популяції виявляють стеатоз у 20–30% пацієнтів, але не містять інформації про запалення або фіброз [11, 19]. Незважаючи на більш низьку чутливість і специфічність порівняно з КТ, УЗД розглядається як прийнятна процедура першої лінії для діагностики НАЖХП у клінічній практиці. Визначення рівня стеатозу при УЗД є надійним, якщо воно виконується одним і тим же кваліфікованим оператором. МРТ і МРС визначають рівень стеатозу достовірно, але обмежені проблемами стандартизації і високою вартістю. В окремих групах хворих з НАЖХП діагностично виправданим є визначення жорсткості печінки шляхом проведення транзитornoї еластографії. Однак, граничні показники фіброзу не завжди корелюють з даними біопсії, на їх величину впливає наявність стеатозу і запалення, які можуть збільшувати жорсткість печінки. Головним предиктором недостатньої інформативності транзитornoї еластографії є індекс маси тіла (25% >30 кг/м², 41% >35кг/м²). Більш того, навіть у здорових людей без ожиріння і метаболічного синдрому, а також при деяких інших станах без наявності фіброзу показники жорсткості можуть бути високими (8 kPa і вище), що істотно знижує цінність методу [32].

Обвід талії, індекс ожиріння печінки (ІОП) і продукти накопичення ліпідів (ПНЛ) тісно пов'язані з ІР, вказують на стеатоз печінки і можуть бути корисни-

ми для проведення великого скринінгу серед населення загалом замість УЗД. Індекси НОМА і QUICKI є найбільш часто використовуваними сурогатними індексами ІР або інсулінчутливості [40]. Інші більш складні методи базуються на вимірі рівнів глюкози та інсуліну в пробі на толерантність до глюкози. Інсулінчутливість може також бути швидко оцінена при вивченні ліпідного спектра шляхом обчислення співвідношення між тригліцидами та холестерином ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). SteatoTest і шкала НАЖХП мають більш високу чутливість, ніж УЗД і можуть використовуватися для кількісного визначення рівня стеатозу. При цьому незалежно валідовані лише SteatoTest та ІОП [11, 32].

Сьогодні проводиться багато досліджень щодо вивчення інформативності неінвазивних сурогатних маркерів фіброзу печінки. Наразі доступні неінвазивні тести на фіброз (FibroTest, ELF-панель і FibroMeter) і простіші клінічні показники. Більшість цих тестів можуть використовуватися для розмежування прогресуючого і мінімального/відсутнього фіброзу, але деякі передбачають і відповідне визначення стадійності фіброзу. Встановлено, що факторами, що асоціюються з вираженим фіброзом печінки у хворих НАЖХП, є вік більше 45 років, ІМТ більше 30 кг/м², ЦД 2 типу, виражений синдром обструктивного апное вві сні (СОАС), відношення АсАТ/АлАТ більше 1, гіперферитинемія і наявність автоантитіл [3, 17, 20]. Наявність цих факторів ризику істотно обмежує необхідність проведення біопсії. Деякі з них (вік, ІМТ, ЦСД 2 типу, відношення АсАТ/АсАТ) у поєднанні з кількістю тромбоцитів і сироватковою концентрацією альбуміну, виділені в «шкалу фіброзу» при НАЖХП, що дозволяє досить точно прогнозувати наявність або відсутність фіброзу в більшості хворих з НАЖХП. Ця шкала нещодавно об'єднана з Європейською панеллю сироваткових маркерів фіброзу, що дозволило диференціювати різні стадії фіброзу у хворих НАЖХП з точністю понад 90% [11, 19, 32].

На жаль, жоден з доступних неінвазивних лабораторних або візуалізуючих методів поки не здатний відрізнити простий стеатоз від НАСГ. З клінічної точки зору це дуже важливо, оскільки діагноз стеатогепатиту визначає пацієнтів, що перебувають в групі ризику розвитку фіброзу, і виправдовує більш інтенсивні рекомендації щодо зміни способу життя та використання фармакологічного лікування. Тому «золотим стандартом» для діагнозу НАСГ, як і раніше, є біопсія печінки, оскільки це єдиний надійний метод, що дозволяє оцінювати запалення і фіброз.

Наявність стеатозу є істотною передумовою для діагнозу НАЖХП, за винятком циротичної стадії, де він може бути відсутнім. Стеатоз визначається при вмісті в гепатоцитах жиру $\geq 5\%$ [11]. Простий стеатоз, або стеатоз з лобулярним запаленням, але без гепатоцелюлярного пошкодження, не кваліфікується як НАСГ, оскільки має більш сприятливий результат. При НАСГ у гепатоцитах і портальних просторах виявляються запальні інфільтрати змішаних клітин, які є, головним чином, центрилобулярними (зона 3 ацинуса). Характерною особливістю НАСГ є перисинусоїдальний фіброз, тому сучасні системи градації включають і перисинусоїдальний, і портальний фіброз [20, 29]. Як і при інших ХЗП, варіабельність біоптатів лімітує інформативність біопсії печінки при НАЖХП і може впливати на встановлення діагнозу і визначення стадійності НАСГ. За аналогією з іншими ХЗП, бажано, щоб фрагмент біоптату печінки був розміром щонайменше 15 мм у довжину (краще – 25 мм).

Загальні принципи лікування НАЖХП

Лікування пацієнтів з НАЖХП значною мірою залежить від стадії захворювання, при цьому дуже важливо уважно оцінювати всі наявні фактори ризику. При плануванні стратегії лікування НАЖХП розглядаються п'ять головних елементів: модифікація способу життя, вплив на складові метаболічного синдрому, гепатопротекторна терапія у пацієнтів з високим ризиком, вплив на кишкову мікробіоту і лікування ускладнення цирозу [37].

Модифікація способу життя. Модифікація способу життя, спрямована на зниження маси тіла і збільшення фізичної активності, життєво важлива в лікуванні всіх пацієнтів з НАЖХП, незалежно від результатів гістології печінки. Пацієнтів слід заохочувати у відмові від сидячого способу життя, виконанні щоденних вправ і здоровому харчуванні. Всеохоплююча зміна способу життя, включаючи зміни в дієті і фізичній активності, може бути дуже ефективною для зменшення маси тіла. В одному з досліджень пацієнти, які отримали рекомендації щодо дієти і займалися різними фізичними вправами протягом 200 хв/тиж протягом 48 тижнів, в середньому досягли 9,3% зменшення маси тіла (в порівнянні з 0,2% у контрольній групі) і мали поліпшення гістологічної картини за результатами біопсії печінки [49].

Дієта. Хоча оптимальна дієта для лікування НАЖХП остаточно не визначена, слід рекомендувати обмеження калорій (на 600 Ккал менше, ніж потрібно людині для підтримання її маси тіла), що спрямоване на

втрату 0,5–1 кг на тиждень, поки не буде досягнуто цільової маси тіла. Пацієнтам з НАЖХП слід рекомендувати уникати насичених жирів, простих вуглеводів і солодких напоїв. Споживання «фаст-фуд» (з високим рівнем холестерину, насичених жирів і фруктози) при моделюванні у мишей було пов'язане з прогресуванням фіброзу. Середземноморська дієта (багата на мононенасичені жирні кислоти) в порівнянні з дієтою з низьким вмістом жирів і високим вмістом вуглеводів продемонструвала зменшення стеатозу печінки і поліпшення чутливості до інсуліну у суб'єктів з НАЖХП без цукрового діабету [45]. Доповнення дієти омега-3 ненасиченими жирними кислотами також показало зниження стеатозу, а отже, вживання риб'ячого жиру може бути простою і доступною терапевтичною опцією, хоча це вимагає подальших досліджень [42].

Інтенсивна 12-місячна модифікація дієти більш ефективна, ніж стандартне лікування пацієнтів з НАЖХП з точки зору втрати маси тіла (5,6 кг проти 0,6 кг) і досягнення ремісії НАЖХП (64 проти 20%). Попередні дослідження показали, що втрата маси тіла більше 7% була пов'язана зі зменшенням стеатозу, гепатоцелюлярного пошкодження і запалення печінки [44]. Оптимальне зниження маси тіла достеменно невідоме, але дослідження показали, що у суб'єктів після бариатричної хірургії, де спостерігається велика втрата маси тіла (в середньому зниження ІМТ на 30% за 5 років), регресія фіброзу виникає в більшості (65%) пацієнтів. В ідеалі, пацієнтів слід заохочувати до зниження маси тіла $>10\%$ (хоча ще більше зниження, ймовірно, буде кращим) і/або зменшення об'єму талії або ІМТ до етнічно характерних «нормальних» рівнів (наприклад, для європеїдної раси обвід талії становить <94 см для чоловіків і <80 см для жінок, ІМТ <25 м/кг²), а також зберігати це зниження маси тіла якомога довше [40, 44].

Фізичні вправи. Люди з НАЖХП менш активні фізично, ніж здорові, а більш високий рівень звичної фізичної активності пов'язаний з більш низьким рівнем стеатозу. Аеробні вправи збільшують чутливість скелетних м'язів до інсуліну і, як наслідок, впливають на один з ключових патофізіологічних механізмів розвитку НАЖХП – інсулінорезистентність. Незважаючи на те, що оптимальні вправи для терапії НАЖХП точно не встановлені, дослідження з вивчення тренувань помірної інтенсивності, високої інтенсивності і вправ з опором показали поліпшення біохімічних показників і зменшення кількості жиру в печінці незалежно від втрати маси тіла, хоча гістологічні ефекти поки залишаються невідомими.

Таким чином, усім пацієнтам з НАЖХП слід рекомендувати збільшення фізичної активності і регулярне виконання вправ. У тих, хто страждає ожирінням, короточасне (4-тижневе) заняття аеробікою знижує кількість печінкового та вісцерального жиру навіть без зміни маси тіла або дієтичних обмежень. Довгострокові (3-місячні) вправи поліпшують серцево-легеневі ресурси, ІР і рівень ферментів печінки, незалежно від втрати маси тіла. Пацієнтам з НАЖХП/НАСГ рекомендується принаймні 150 хв/тиж помірної активності (жвава ходьба), щонайменше 75 хв/тиж інтенсивної активності (оздоровчий біг), на додачу до вправ, спрямованих на тренування м'язів (двічі на тиждень) [37, 49]. У всіх випадках перевагу має індивідуалізована програма, навіть обмежена фізична активність краще, ніж її відсутність узагалі. Так само корисно і важливо уникати гіподинамії і сидячого способу життя. На жаль, значна частина пацієнтів з НАЖХП не дотримують ці рекомендації. У таких пацієнтів дуже корисним може стати хоча б використання шагомірів. Рекомендується щоденно збільшувати кількість кроків до >10000 кроків на день.

Вплив на компоненти метаболічного синдрому

Спеціальне лікування ожиріння. У випадках відсутності достатнього зниження маси тіла на тлі гіпокалорійної дієти і фізичних вправ застосовуються спеціальні методи лікування ожиріння.

Препарати для зниження маси тіла. Загальнови-знаним препаратом для зниження маси тіла є орлістат – ентеральний інгібітор ліпази, який зумовлює мальабсорбцію споживаних жирів і разом з модифікацією способу життя може допомогти знизити вагу пацієнтам з ожирінням. В одному з досліджень було показано, що лікування орлістатом при НАЖХП покращувало показники АлАт і знижувало вираженість стеатозу, хоча подальше РҚД, проведене Harrison et al., засвідчило, що застосування орлістату в комбінації з обмеженням калорій і вітаміном Е (800 МО/день) не збільшило втрату маси тіла, не поліпшило печінкові ферменти або гістологічні результати порівняно з обмеженням калорій і вітаміном [25]. Клінічні рекомендації NICE щодо ожиріння характеризують орлістат як засіб для пацієнтів, які не досягли цільової маси тіла шляхом модифікації способу життя і мають ІМТ >30 кг/м², у зв'язку з чим цей препарат може бути доцільним для лікування хворих з ожирінням і НАЖХП. Тривале лікування орлістатом (не більше 1 року) показане тільки тим пацієнтам, які досягли >5% зниження маси тіла за 3 місяці [40, 44].

Баріатрична хірургія. Баріатрична хірургія відіграє дедалі важливішу роль в терапії пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом. Рестриктивні процедури, такі як шлункове бандажування, встановлення інтрагастрального балона і рукавна резекція шлунку, зменшують розмір шлунку, призводячи до раннього насичення. Мальабсорбційні процедури, такі як шлункове шунтування, обмежують абсорбцію нутрієнтів. Зниження маси тіла в результаті баріатричних операцій чинить сприятливі ефекти на компоненти метаболічного синдрому, включаючи підвищення чутливості до інсуліну, ліпідний профіль, а також зниження довгострокової смертності. Крім того, виявляє специфічну дію на печінкову гістологію, включаючи зменшення стеатозу, стеатогепатиту і фіброзу. Велика частина гістологічних поліпшень виникають протягом першого року після операції. Оскільки довгострокових даних про ефективність баріатричної хірургії при НАЖХП поки недостатньо, вона не може розглядатися як першочерговий метод лікування НАЖХП. Проте, клінічні рекомендації NICE припускають, що хірургія може бути обрана в якості методу лікування ожиріння для пацієнтів з ІМТ >40 кг/м² або від 35 до 40 кг/м² при поєднанні з іншими істотними захворюваннями, протягом яких може бути покращено за допомогою зниження маси тіла. Як першорядного методу лікування ожиріння хірургія може розглядатися у дорослих з ІМТ >50 кг/м². Баріатричної хірургії слід уникати у суб'єктів з ускладненим цирозом і портальною гіпертензією, так як існує ризик декомпенсації через швидкої втрати маси тіла. Пацієнти з декомпенсованим цирозом зазвичай мають більш високий рівень смертності після баріатричних операцій в порівнянні з пацієнтами з компенсованим цирозом і без цирозу (16,3% проти 0,9% і 0,3% відповідно, $p=0,0002$) [33].

Лікування цукрового діабету у пацієнтів з НАЖХП. Близько 40–50% пацієнтів з НАЖХП мають ЦД 2 типу й у більшості з них спостерігаються ознаки інсулінової резистентності [3]. ЦД 2 типу пов'язаний з великим ризиком прогресування фіброзу при НАСГ, у зв'язку з чим потребує обов'язового адекватного лікування. Вперше виявлений ЦД спочатку слід намагатися лікувати модифікацією дієти. При відсутності ефекту як фармакотерапія першої лінії при ЦД 2 типу показане застосування метформіну [11, 12]. Хоча останній і не показав поліпшення результатів гістології при НАСГ, проте він сприяє зниженню маси тіла і зменшенню ризику всіх пов'язаних з діабетом наслідків, включаючи мікроангіопатії, інфаркт міокарда і загальну смертність. Лікування діабету має бути розпочато, якщо рівень глікованого гемоглобіну >6,5%.

лобіну (HbA1c) підвищується більш ніж на 7,5% [12, 18]. Хоча, згідно з рекомендаціями NICE, як терапію другої лінії для суб'єктів з ЦД 2 типу рекомендують препарати сульфонілсечовини, у хворих із супутнім НАСГ як препарат другої лінії має застосовуватися піоглітазон, здатний покращувати чутливість до інсуліну, знижувати стеатоз печінки і запалення [9, 46]. У будь-якому випадку, при призначенні піоглітазону слід зважати на потенційний ризик раку сечового міхура, зростання ризику остеопорозу і серцевої недостатності.

Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) розглядаються як альтернатива інсуліну в терапії третьої лінії при контролі діабету, коли у суб'єктів з ожирінням рівень HbA1c становить >7,5% [7]. ДПП-1 – це інкретин, що секретується клубовими L-клітинами залежно від наявності нутрієнтів в тонкому кишечнику. Він підвищує чутливість до інсуліну, інгібує спорожнення шлунку й зменшує прийом їжі шляхом насичення мозку. В середньому, він знижує HbA1c на 1%, і на тлі його прийому пацієнти зазвичай втрачають вагу (в середньому 3 кг). У мета-аналізі в фазі III вивчення ліраглутиду при лікуванні ЦД 2 типу (n=4442), його 26-тижневий прийом в дозуванні 1,8 мг був пов'язаний з поліпшенням біохімічних показників, а також тенденцією щодо зменшення стеатозу за результатами комп'ютерної томографії [7, 37]. На жаль, агоністи ГПП-1 можуть індукувати панкреатит (зазвичай у пацієнтів з високим рівнем тригліцеридів) та збільшувати ризик раку підшлункової залози.

Лікування гіпертензії. Близько 70% пацієнтів з НАЖХП мають артеріальну гіпертензію. Якщо артеріальний тиск становить >140/90 мм рт.ст., то пацієнтів слід лікувати відповідно до існуючих клінічних рекомендацій. Інгібітори АПФ (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II) рекомендовані як препарати першої лінії для пацієнтів молодше 55 років. Вплив на ренін-ангіотензинову систему (РАС) має передбачатися в усіх пацієнтів з НАЖХП, оскільки РАС бере участь у фіброгенезі печінки, а блокування РАС експериментально зменшувало вираженість її фіброзу. Попередні дослідження пацієнтів з артеріальною гіпертензією і НАЖХП показали, що і телмісартан (20 мг), і валсартан (80 мг) покращували рівні трансаміназ і чутливість до інсуліну, а телмісартан також сприяв значному зниженню активності НАСГ і фіброзу [40]. Щоб підтвердити ці спостереження, потрібні подальші масштабні дослідження. ІАПФ або БРА II є препаратами вибору в терапії артеріальної гіпертензії у пацієнтів з НАЖХП, до того ж, вони можуть сприяти зменшенню захворюваності ЦД 2 типу. Попередній мета-аналіз більш ніж 100 тис. пацієнтів

показав зниження захворюваності діабетом при використанні іАПФ або БРА II [11, 37, 40].

Дисліпідемія. Дисліпідемія дуже характерна для пацієнтів з НАЖХП і метаболічним синдромом. Ефективне лікування дисліпідемії життєво необхідно при терапії НАЖХП для зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів. З цією метою клінічні рекомендації NICE рекомендують застосування симвастатину у дорослих з 10-річним ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань $\geq 20\%$. Для вторинного запобігання кардіоваскулярним захворюванням рекомендується більш агресивний контроль за дисліпідемією з досягненням цільового рівня загального холестерину <4 ммоль/л [40]. Терапія статинами безпечно знижує 5-річну загальну смертність, частоту коронарної патології, коронарної ревазуляризації і інсультів при зниженні холестерину ЛПНЩ на 20% і більше [22, 48]. Підвищення рівня трансаміназ, що нерідко спостерігається в пацієнтів, які отримують статини (зазвичай у зв'язку з супутньою НАЖХП), вважається безпечним для пацієнтів з печінковими захворюваннями і в клінічній практиці рідко призводить до серйозного пошкодження печінки.

Синдром обструктивного апное уві сні. У зв'язку із значним переважаючим ожирінням у суб'єктів з НАЖХП, синдром обструктивного апное уві сні (СОАС) є дуже характерним для них і часто не розпізнається. СОАС пов'язаний із збільшеним ризиком НАЖХП так само, як і з прогресуючим фіброзом, що призводить до НАСГ. Клініцистам слід виявляти високу настороженість щодо СОАС і обстежувати пацієнтів за допомогою опитувальника STOP BANG, що охоплює вісім чинників: хрипіння, втома, помічені епізоди апное, підвищений кров'яний тиск, ІМТ (>35 кг/м²), вік (>50 років), обвід шиї (>40 см) і стать (чоловіча). Пацієнти, які набрали ≥ 3 пунктів (один за кожен позитивну відповідь), з великою імовірністю мають СОАС. Цей опитувальник має 83,6, 92,9 і 100% чутливість для легкого, середнього і важкого апное уві сні, відповідно [11, 29]. Поки невідомо, чи впливає лікування СОАС на прогресування фіброзу при НАСГ.

Гепатотропна фармакотерапія

Для пацієнтів з НАСГ, у яких модифікація способу життя не супроводжується достатнім поліпшенням, може застосовуватися гепатотропна фармакотерапія піоглітазоном, вітаміном Е або гепатопротекторами.

Піоглітазон. Кілька досліджень продемонстрували користь тіазолідиндіонів у пацієнтів з НАСГ як при діабеті, так і без нього. Aithal et al. показали, що

12 місяців лікування піоглітазоном в дозі 30 мг/день зменшує гепатоцелюлярне пошкодження і фіброз порівняно з плацебо. У дослідженні PIVENS було показано, що пацієнти, які отримують піоглітазон, набагато частіше мали розривлення стеатогепатиту (вторинна кінцева точка) порівняно з плацебо (47 проти 21%, $p=0,001$), хоча і не досягали жорсткої первинної кінцевої точки (поліпшення за шкалою NAS ≥ 2 щонайменше на 1 пункт без зростання рівня фіброзу) [46]. Останній мета-аналіз продемонстрував, що використання піоглітазону в лікуванні НАСГ значно покращує показники стеатозу і запалення, а також знижує ступінь фіброзу [9]. На жаль, лікування піоглітазоном пов'язане із збільшенням маси тіла (4,7% у дослідженні PIVENS) і підвищує ризик застійної серцевої недостатності, раку сечового міхура і зниження щільності кісток. Проте, мета-аналіз 16390 пацієнтів з діабетом 2 типу, які отримували піоглітазон, показав зниження смертності, частоти інфаркту міокарда та інсульту на 18%. Отже, зваживши ризик і вигоду, піоглітазон можна рекомендувати пацієнтам з більш агресивним перебігом НАСГ, у яких не вдалося ефективно модифікувати спосіб життя. Піоглітазон слід вкрай обережно призначати пацієнтам із серцевими захворюваннями (характерна супутня патологія для пацієнтів з НАЖХП) і перед прийняттям рішення про лікування завжди проводити ЕКГ.

Вітамін Е. Вітамін Е – антиоксидант, який показав позитивні ефекти (за результатами гістології) у пацієнтів з НАЖХП без діабету. У великому дослідженні PIVENS переважна частина пацієнтів демонстрували поліпшення стеатогепатиту після 96 тижнів прийому вітаміну Е в дозі 800 МО/день порівняно з плацебо (42 проти 19%, $p < 0,001$) [46]. Хоча вітамін Е розглядається як багатообіцяючий препарат у терапії НАСГ, існує негативна думка щодо його довгострокових ефектів, зокрема невеликого зростання загальної смертності при прийомі дози >400 МО/день. Також є дані про можливе зростання ризику геморагічного інсульту і раку простати при лікуванні високими дозами. Сьогодні вітамін Е розглядається як резервний препарат для окремих пацієнтів з більш вираженим прециротичним НАСГ, у яких модифікація способу життя була неефективною [28]. Оптимальне дозування і тривалість лікування невідомі.

Гепатопротектори. Досягнення в розумінні механізмів прогресування пошкодження печінки при НАЖХП/НАСГ стимулювали вивчення ефективності гепатопротекторних засобів, таких як антиоксиданти, урсодезоксихолева кислота (УДХК), рослинні гепатопротектори, есенціальні фосфоліпіди, адеметіонін та ін. [11, 29]. Кілька пілотних досліджень

різних антиоксидантних агентів (пробукол, бета-їн, вітамін Е) показали їх потенційну ефективність. На жаль, контрольоване дослідження результатів комбінованого застосування вітаміну Е і вітаміну С у пацієнтів з НАСГ не показало якогось поліпшення в зміні шкали фіброзу порівняно з плацебо. Те саме стосується і УДХК, яка тривалий час розглядалася як потенційний терапевтичний агент при НАСГ. Велике рандомізоване контрольоване дослідження не показало переваг 2-річного застосування УДХК (13–15 мг/кг/день) при НАСГ, зокрема її впливу на гістологічну картину печінки [20]. У той же час встановлено більш виражену гепатопротекторну дію високих доз УДХК (25–30 мг/кг), а також нового терапевтичного агента – обетихолевої кислоти.

Модифікація кишкової мікробіоти

У зв'язку з тим, що сьогодні будь-яких специфічних препаратів для лікування НАЖХП не існує, вивчення впливу кишкової мікробіоти на патогенез і прогресування НАЖХП може мати нові терапевтичні перспективи. Зокрема, модулювання складу кишкової мікробіоти може бути досягнуто шляхом застосування пребіотиків, пробіотиків, селективних кишкових антибіотиків (рифаксиміну) і трансплантації фекальної мікробіоти [2, 23, 30, 34, 35, 43, 52, 55]. Застосування пребіотиків підвищує продукцію пропіонату, що пригнічує ліпогенез у печінці. Додатки пребіотичних волокон надавали ліпідознижучого ефекту в дослідженнях на тваринах, імовірно, шляхом зниження ліпогенезу внаслідок зменшення активності ферментів, відповідальних за естерифікацію вільних жирних кислот з утворенням нових тригліцеридів.

Nardone et al. продемонстрували захисну дію *Lactobacillus paracasei* F19 в експериментальній моделі пошкодження печінки при ішемії/реперфузії. Застосування пробіотиків зменшувало печінкові і кишкові аномалії і при стеатогенній дієті (МХДД), і при звичайній нормальній дієті, проте ефекти при МХДД були все ж таки не настільки вираженими [38]. Malaguarnera et al. показали, що *Bifidobacterium longum* і фруктоолігосахаридні добавки поряд з модифікацією способу життя зменшують цитонекротичну активність, рівні ліпідів плазми, індекс інсулінорезистентності (НОМА-індекс) та індекс активності НАСГ у невеликій вибірці пацієнтів з НАСГ, у яких захворювання було підтверджено при біопсії [34]. До сьогодні поки не було проведено рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефектів антибіотиків у модулюванні кишкової мікрофлори.

Лікування ускладнень цирозу

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК). Пацієнти з цирозом на тлі НАСГ мають той самий ризик ускладнень цирозу, як і особи з вихідним захворюванням печінки будь-якої іншої етіології. Річна загальна захворюваність ГЦК у пацієнтів з цирозом на тлі НАСГ становить 2,6% на рік [8, 26]. Отже, контроль за допомогою абдомінального ультразвукового дослідження (УЗД) у таких пацієнтів необхідно проводити кожні 6 місяців. У невідібраних пацієнтів з цирозом УЗД має чутливість 58–89% і специфічність >90% [11]. Хоча УЗД може бути технічно складно здійсненим у пацієнтів з ожирінням, сьогодні немає даних на підтримку рутинного використання для спостереження комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. Вони можуть бути використані у суб'єктів, для яких ультразвук не зміг забезпечити адекватний огляд печінки, але ці варіанти мають свої власні обмеження у пацієнтів з ожирінням. Хоча такий пухлинний біомаркер, як α -фетопротейн, недавно був виключений з Європейських клінічних рекомендацій, він все ще широко використовується в клінічній практиці поряд з УЗД 1 раз на 6 місяців.

Відомо, що існує чіткий зв'язок між ожирінням і малігнізацією, а гіперінсулінемія добре відома як незалежний фактор ризику для багатьох новоутворень. Аберантні гени, залучені в метаболічні маршрути, такі як шлях АМФ-активованої протеїнкінази (АМПК)-LKB1, сьогодні розглядаються як терапевтичні мішені в лікуванні раку. Метформін діє шляхом пригнічення продукції печінкової глюкози через LKB1-АМПК-медіаторний механізм. Є нові дані про те, що метформін знижує ризик раку (включаючи ГЦК) у пацієнтів з діабетом залежно від дози. Механізми протипухлинних ефектів метформіну можуть включати запуск LKB1-медіаторного АМПК-шляху, викликаючи загибель ракових клітин в умовах зниження харчування і зменшення проліферації ліній цих клітин [12].

Donadon et al. виявили, що лікування метформіном було пов'язане із статистично значущим зниженням ризику ГЦК (відношення шансів (ВШ) 0,33; ДІ 0,1–0,7, $p=0,006$) у пацієнтів з діабетом [18]. Користь метформіну була доведена також Hassan et al., які виявили, що використання метформіну або тіазолідиндіонів у пацієнтів з діабетом була пов'язана із 70% зниженням ризику ГЦК порівняно з інсуліном або сульфонілсечовиною [26]. Нещодавнє велике Тайванське дослідження «випадок-контроль», проведене по всій країні, показало зниження ризику ГЦК на 7% на рік у діабетиків, які приймали метформін (ОШ=0,93; 95% ДІ 0,91–0,94, $p < 0,0001$) [20].

Також є дані, що знижувати ризик виникнення ГЦК здатні й статини. Американське дослідження на кшталт «випадок-контроль» щодо виникнення ГЦК у пацієнтів з діабетом, виявило скориговане відношення шансів 0,74 для використання статинів (95% ДІ 0,64:0,87). Подібне дослідження серед тайванської популяції виявило скориговане ВШ 0,62 (95% ДІ 0,42:0,91) для ГЦК у пацієнтів, яким були призначені статини. Singh et al. провели систематичний огляд і мета-аналіз, виявивши, що ті, хто отримує статини, менше схильні до розвитку ГЦК, ніж ті, хто їх не отримує (скориговане ВШ 0,63; 95% ДІ 0,52:0,76). Найбільше зниження ризику відзначалося в азіатській популяції, хоча й спостерігалось також і в західних популяціях [22, 48].

Варикоз. Пацієнти з цирозом на тлі НАСГ мають той самий ризик варикозу, як і пацієнти з іншими захворюваннями печінки, а його наявність корелює з тяжкістю захворювання печінки (40–44% при стадії А за Чайльд-П'ю, 75–85% при стадії С). Отже, пацієнти з цирозом на тлі НАСГ повинні регулярно проходити ендоскопічний огляд з приводу стравохідного і шлункового варикозу відповідно до клінічних рекомендацій Британської асоціації гастроентерологів чи Американської асоціації з вивчення захворювань печінки [24].

Остеопороз і ризик переломів. Пацієнти з цирозом мають підвищений ризик остеопорозу та переломів. Вони повинні проходити подвійне рентгенологічне абсорбціометричне сканування для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини й оцінки ризику переломів з використанням інструмента FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool>). Інструмент FRAX має просте онлайн посилання на відповідний вебсайт, що забезпечує розробку рекомендацій відповідно до ризику переломів у пацієнтів [13].

Трансплантація печінки. Цироз внаслідок НАСГ сьогодні є третім за частотою показанням для трансплантації печінки в США і включає 12% пацієнтів із списку очікування на трансплантацію у Великобританії. Виживання пацієнта і трансплантата при пересадці печінки при НАСГ порівнянне з іншими показаннями [16, 39]. Хоча рецидив НАСГ після трансплантації досить імовірний, виникаючи у 4–25% пацієнтів, це не впливає на виживаність трансплантата. Пацієнти, які зробили пересадку з приводу цирозу внаслідок НАСГ, часто мають множинні кардіоваскулярні фактори ризику, що повинні бути проліковані після трансплантації, аби запобігти кардіоваскулярній смертності. Британські клінічні рекомендації з трансплантації печінки у пацієнтів з НАСГ та ожирінням рекомендують одночасно з трансплантацією печінки проводити баріатричну хірургію [16].

ВИСНОВКИ

Таким чином, проблема НАЖХП/НАСГ набуває все більшої актуальності в сфері охорони здоров'я, насамперед через значну поширеність і тісний зв'язок з пандеміями цукрового діабету й ожиріння. Якщо простий стеатоз печінки в більшості випадків протікає доброякісно, то НАСГ характеризується пошкодженням гепатоцитів, запаленням і фіброзом печінки, що може призвести до розвитку цирозу, печінкової недостатності і ГЦК. Викликаючи більшість хронічних захворювань печінки, НАЖХП, як очікується, в майбутньому здійснюватиме значний вплив на витрати охорони здоров'я. На жаль, лікувальних рекомендацій щодо ведення хворих НАЖХП, що базуються на великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, практично немає. Модифікація способу життя, спрямована на зниження маси тіла і збільшення фізичної активності, життєво необхідна для всіх пацієнтів з НАЖХП, і якщо вона проводиться постійно, то є ефективною в лікуванні даної патології. Ознаки метаболічного синдрому і кардіоваскулярних факторів ризику вельми характерні для НАЖХП, тому всі пацієнти мають бути обстежені та пройти відповідне лікування. Для пацієнтів, у яких модифікація способу життя виявляється малоефективною, рекомендується призначення гепатотропної терапії за допомогою піоглітазону, вітаміну Е або гепатопротекторів. Перспективним і багатообіцяючим методом лікування НАЖХП є модифікація кишкової мікробіоти. Пацієнти, в яких спостерігається прогресування НАСГ, потребують контролю та лікування ускладнень цирозу (ГЦК, варикозу, остеопорозу).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Abu-Shanab A, Quigley EM.* The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(12):691-701.
2. *Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D,* et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15(9):1090-5.
3. *Anstee QM, Targher G, Day CP.* Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330-44.
4. *Anstee QM, McPherson S, Day CP.* How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? *BMJ* 2011;343:d3897.
5. *Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A,* et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 789174.
6. *Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L,* et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012;56:234-40.
7. *Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA,* et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:234-42.
8. *Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R,* et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-8.
9. *Boettcher E, Csako G, Pucino F,* et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:66-75.
10. *Caldwell S, Argo C.* The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 162-168 [PMID: 20460906]
11. *Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE,* et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-609.
12. *Chen HP, Shieh JJ, Chang CC,* et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013;62:606-15.
13. *Collier JD, Ninkovic M, Compston JE.* Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50(Suppl 1): 1-9.
14. *Comparea D, Coccoli a P, Roccoa A., Nardonea O.M., De Mariab S., Cartenib M., Nardonea G.* Gut-liver axis: The impact of gut microbiota on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2012) 22, 471-476
15. *Day CP.* Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 663-678 [PMID: 12406438]
16. *D'Albuquerque LA, Gonzalez AM, Wahle RC,* et al. Liver transplantation for subacute hepatocellular failure due to massive steatohepatitis after bariatric surgery. *Liver Transpl* 2008;14:881-5.
17. *Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE.* Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 91-100.

18. *Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, et al.* Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;5:2506–11.
19. *Dyson JK, McPherson S, Anstee QM.* Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification. *J Clin Pathol* 2013;66:1033–45.
20. *Dyson Jessica K, Anstee Quentin M, McPherson Stuart.* Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol* 2014; 5: 211-218.
21. *Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–73.
22. *El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, et al.* Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology* 2009;136:1601–8.
23. *Floch MH.* The power of poop: probiotics and fecal microbial transplant. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 625-626 [PMID: 22874805 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182667a93]
24. *Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al.* Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–38.
25. *Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, et al.* Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80–6.
26. *Hassan MM, Curley SA, Li D, et al.* Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010;116:1938–46.
27. *Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al.* Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482(7384): 179-85.
28. *Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al.* Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659–68.
29. *Law K, Brunt EM.* Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2010;14(4):591-604.
30. *Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al.* Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37(2):343-50.
31. *Machado MV, Coutinho J, Carepa F, et al.* How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(10): 1166-72.
32. *Machado MV, Cortez-Pinto H.* Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007–19.
33. *Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, et al.* Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396–402.
34. *Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al.* Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57(2): 545-53.
35. *Ma X, Hua J, Li Z.* Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol* 2008;49(5):821-30.
36. *Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A et al.* Gut-liver Axis and Microbiota in NAFLD: Insight Pathophysiology for Novel Therapeutic Target. *Current Pharmaceutical Design*, 2013, Vol. 19: 34-46
37. *Musso G, Gambino R, Cassader M, et al.* A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52(1): 79-104.
38. *Nardone G, Rocco A.* Probiotics: a potential target for the prevention and treatment of steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(Suppl. 6):S121-2.
39. *Newsome PN, Allison ME, Andrews PA, et al.* Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2012;61:484–500.
40. NICE. NICE clinical guidelines. CG87 Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. In: NICE, ed., 2010.
41. *Ong JP, Pitts A, Younossi ZM.* Increased overall mortality and liver-related mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49: 608-12.
42. *Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al.* Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944–51.
43. *Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA.* The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of nonalcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int*; 2011 Dec 30. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02730.x.

44. *Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al.* Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–9.
45. *Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al.* The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138–43.
46. *Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *NEJM* 2010;362:1675–85.
47. *Shanab AA, Scully P, Crosbie O, et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig Dis Sci* 2011; 56(5): 1524–34
48. *Singh S, Singh PP, Singh AG, et al.* Statins Are Associated With a Reduced Risk of Hepatocellular Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:323–32.
49. *Thoma C, Day CP, Trenell MI.* Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255–66.
50. *Tilg H, Moschen AR.* Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010;52(5):1836–46.
51. *Vanni E, Bugianesi E.* The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: Another pathway to insulin resistance? *Hepatology*. 2009; 49(6): 1790–2.
52. *Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143(4): 913–6.
53. *Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140(1): 124–31.
54. *Younossi M Z.* Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;6:524–530
55. *Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G.* Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1755; author reply p.1755–p.1756 [PMID: 23160295 DOI: 10.1038/ajg.2012.251]

РЕЗЮМЕ

Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування
С.М. Ткач, Т.Л. Чеверда

У лекції розглянуто основні причини та фактори ризику, патогенез, поширеність та звичайний перебіг НАЖХП, що є печінковим проявом метаболічного синдрому. Представлено критерії встановлення діагнозу НАЖХП, діагностичні можливості різних інвазивних та неінвазивних методів, сучасні підходи до ведення хворих. Автори дійшли висновку, що сучасне лікування НАЖХП має враховувати всі наявні фактори ризику та включати п'ять головних складових: модифікацію способу життя, вплив на компоненти метаболічного синдрому, гепатопротекторну терапію, модифікацію кишкової мікробіоти та лікування ускладнень цирозу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, поширеність, діагностика, лікування.

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени: распространенность, естественное течение, современные подходы к диагностике и лечению
С.М. Ткач, Т.Л. Чеверда

В лекции рассматриваются основные причины и факторы риска, патогенез, распространенность и естественное течение НАЖБП, являющейся печеночным проявлением метаболического синдрома, критерии постановки диагноза НАЖБП, диагностические возможности различных инвазивных и неинвазивных методов, современные подходы к ведению больных. Авторы пришли к выводу, что современное лечение НАЖБП должно учитывать все имеющиеся факторы риска и включать в себя пять главных составляющих: модификацию образа жизни, воздействие на компоненты метаболического синдрома, гепатопротекторную терапию, воздействие на кишечную микробиоту и лечение осложненного цирроза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, распространенность, диагностика, лечение.

SUMMARY**Non-alcoholic fatty liver disease: incidence, natural history, new approaches to diagnostic and treatment****S. Tkach, T. Cheverda**

In the lecture new reasons and risk-factors, pathogenesis, incidence and natural history, approaches to diagnostic and treatment of NAFLD, which is the liver manifestation of metabolic syndrom, are presented. It has dicussed the criterias of diagnosis of NAFLD, diagnostic possibilities of different invasive and non-inva-

sive methods, up-to-date approaches to management of patients. It has concluded tha up-to-date treatment of NAFLD should take into account all risk-factors and include five basic components: lifestyle modification, influence on compopents of metabolic syndrom, hepatoprotection, modulation of gut microbiota and treatment of complications of cirrhosis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, prevalence, diagnosis, treatment.

Дата надходження до редакції 25.01.2016 р.