

# Сучасні підходи до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні метаболічного синдрому

К.О. ПРОСОЛЕНКО

/Харківський національний медичний університет/

## Резюме

### Современные подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени на фоне метаболического синдрома

К.А. Просолёно

В статье отражены современные представления об особенностях диагностики неалкогольной жировой болезни печени на фоне метаболического синдрома. Представлены алгоритмы курации пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне метаболического синдрома и без него. Рассмотрены основные группы препаратов и схемы лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, лечение

## Summary

### Modern Approaches to Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome

K.A. Prosolenko

In article modern representations about treatment of nonalcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome are reflected. Algorithms of management these patients were presented. The main groups of drugs and schemes of therapy were described.

**Key words:** metabolic syndrome, insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease, treatment

В останні роки печінка розглядається як орган-мішень при метаболічному синдромі (МС), а неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – як компонент МС [1, 2]. На сьогодні поширеність МС можна розцінювати як епідемію – на цю недугу страждає близько 25% дорослого населення. Серед країн, що є лідерами за показниками МС, – США та північ Європи [37]. Останнім часом ця проблема є дуже актуальною і для України. Популяційні дослідження дозволяють зробити висновок, що НАЖХП є найбільш поширеним хронічним дифузним захворюванням печінки, при цьому близько 80% криптогенних цирозів печінки є наслідком НАЖХП [8, 10, 52]. За останню чверть століття кількість хворих із тяжкими формами ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу подвоїлася. НАЖХП у хворих з ожирінням виявляють у 4,6 рази частіше, ніж у популяції в цілому [1, 23].

Розвиток НАЖХП тісно пов'язаний з компонентами МС: інсулінорезистентністю (ІР), абдомінальним ожирінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією (АГ), в основі яких лежить порушення механізмів інсулін-опосередкованого пригнічення процесів ліполізу та збільшення виходу вільних жирних кислот (ВЖК) із жирової тканини [28, 47]. Генетичні фактори та спосіб життя відіграють не останню роль у розвитку НАЖХП [2, 23].

Лікування НАЖХП – поки що не вирішена проблема. Конкретних схем лікування пацієнтів із НАЖХП на фоні МС на сьогоднішній день не існує. Відсутні лікарські препарати з науково доведеним впливом на метаболізм і виведення ліпідів із гепатоцитів. Сучасні підходи до лікування спрямовані, головним чином, на усунення або

ослаблення факторів, що призводять до розвитку НАЖХП. Зниження маси тіла, корекція гіперліпідемії та гіперглікемії, виключення потенційно гепатотоксичних препаратів – головні принципи терапії НАЖХП [3, 40, 47]. При обиранні метода лікування обов'язково враховують основні етіопатогенетичні фактори та фонові захворювання [28, 53].

## Немедикаментозні методи

Ухвалених рекомендацій щодо оптимальної дієти та режиму фізичних навантажень поки що не існує. Доведено, що зниження маси тіла (500–1000 г на тиждень) та компенсація вуглеводного обміну супроводжується позитивною динамікою клініко-лабораторних показників та зниженням індексу гістологічної активності [2, 28, 47]. Також слід зробити акцент на поступовості зниження маси тіла – на 7–10% протягом 6–12 місяців; тому що різке схуднення може призвести до погіршення перебігу захворювання [6, 12, 13]. Рекомендуються помірні фізичні навантаження 3–4 рази на тиждень до досягнення частоти серцевих скорочень (ЧСС) 60–75% від вікового максимуму.

У раціоні повинні переважати продукти з низьким глікемічним індексом. У контрольованому дослідженні Ryan і співавторів (2007) порівнювали дві дієти: з низьким вмістом вуглеводів і більш високим вмістом вуглеводів та низьким вмістом жирів. Маса тіла досліджуваних знизилася однаково в обох групах, однак у групі з більш низьким вмістом вуглеводів вдалося досягти достовірно

більшого покращення показника аланінової амінотрансферази (АЛАТ) ( $p < 0,05$ ). На думку авторів, перевага низькоуглеводної дієти пов'язана з більш низьким рівнем інсуліну протягом доби [42].

На сьогодні встановлено, що сахароза і фруктоза впливають на розвиток НАЖХП. У великому популяційному дослідженні Quyang та співавторів (2008) було показано, що пацієнти з НАЖХП вживають приблизно в 2 рази більше солодких безалкогольних напоїв, що містять ці речовини у великій кількості, порівняно з контролем, що збільшує ліпогенез, сприяє виникненню гіпертригліцеридемії та ІР [39].

Важливим є відмова від застосування гепатотоксичних препаратів, які часто використовуються в медичній практиці та можуть викликати або дестабілізувати НАЖХП:

- ацетамінофен;
- аміодарон;
- вальпроєва кислота;
- тамоксифен;
- статини (ловастатин, симвастатин, флувастатин);
- антиретровірусні препарати.

Слід також уникати гепатотоксичних агентів, у тому числі алкоголю, особливо у випадках гістологічно підтвердженого фіброзу.

## Фармакотерапія

Терапевтичні можливості при лікуванні пацієнтів з НАЖХП активно вивчаються в усьому світі. При цьому слід зазначити, що на сьогоднішній день не існує жодного препарату, який би ухвалила Food and Drug Administration (FDA) для корекції НАЖХП.

Основні напрями медикаментозної терапії: боротьба з ожирінням, корекція ІР, дисліпідемії та ЦД, боротьба з оксидативним стресом, гальмування виникнення та прогресування фіброзу, апоптозу.

Нижче наведено терапевтичні методи, які довели свою ефективність у пацієнтів з НАЖХП або на лабораторних тваринах з експериментальною НАЖХП (адаптовано з Portincasa et al. [40]).

1. Поступове зниження маси тіла:
  - обмеження споживаних калорій;
  - фізична активність;
  - орлістат;
  - римонабант;
  - сибутрамін.
2. Препарати, що підвищують чутливість до інсуліну:
  - метформін;
  - тіазолідиніони (розіглітазон, піоглітазон);
  - агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1;
  - інгібітори діпептиділпептидази IV (сітагліптин).
3. Гіполіпідемічні препарати:
  - фібрати (гемфіброзил);
  - пробукол;
  - статини.
4. Антиоксиданти:
  - вітамін Е;
  - N-ацетилцистеїн;
  - бетаїн.

5. Препарати, що знижують утворення TNF- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ):

- пентоксифілін;
- пробіотики.

6. Інші препарати

- урсодезоксихолієва кислота (УХДК);
- блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА II).

Вибір тактики ведення хворих з НАЖХП на фоні МС повинен бути індивідуальним залежно від ступеня ожиріння, наявності чи відсутності АГ та інших проявів МС [1, 2].

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ейкозапентаєнова та докозагексаєнова кислоти) є компонентами середземноморської дієти, яка містить в собі велику кількість морепродуктів [46]. Добове вживання 4 г препарату омега-3 жирних кислот на фоні зменшення загальної калорійності їжі та вживання насичених жирів може знизити рівень тригліцеридів (ТГ) на 20%. Доведена позитивна дія цих препаратів при НАЖХП [18, 28, 51].

Найбільш вивченим препаратом для зниження маси тіла є орлістат – інгібітор шлункової і панкреатичної ліпази. У двох рандомізованих дослідженнях було показано помірне зниження маси тіла, покращення біохімічних показників, зменшення стеатозу та фіброзу печінки при лікуванні цим препаратом [36]. Дослідження Harrison та співавторів (2007) продемонструвало дуже обнадійливі результати. Так, у пацієнтів на фоні схуднення відбулося значне ( $p < 0,05$ ) зниження показника АЛАТ, стеатозу печінки, запалення і балонного некрозу гепатоцитів і оцінки за шкалою активності НАЖХП, проте вираженість фіброзу не змінилася [22].

Сибутрамін пригнічує апетит шляхом інгібування зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну в центральній нервовій системі. Було проведено лише одне дослідження, в якому вивчалися ефекти препарату при НАЖХП. У групі активного лікування маса тіла пацієнтів знизилася в середньому на 10,2%, активність АЛАТ і АсАТ – на 41–59%; за даними ультрасонографії зменшився стеатоз печінки. При цьому гістопатологічні зміни не оцінювалися [6].

З метою зменшення ІР, крім зниження маси тіла, доцільним є використання бігуанідів (метформін) і тіазолідиніонів (піо- та розиглітазон).

**Бігуаніди (метформін).** Лікувальний ефект бігуанідів зумовлений пригніченням глюконеогенезу та синтезу ліпідів у печінці, що реалізується завдяки активації АМФ-залежної протеїнкінази печінки. Це супроводжується зниженням синтезу ТГ із жирних кислот та пригніченням мітохондріального  $\beta$ -окислення; зниженням експресії TNF- $\alpha$  та транскрипційних факторів, що відповідають за синтез холестерину з ацетил-коензиму А. Метформін чинить також центральну аноректичну дію [49]. Зменшення ІР на фоні використання метформіну зумовлює ефективність його застосування при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ). Деякі дослідження ефективності метформіну свідчать, що на фоні зниження маси тіла відбувається нормалізація рівня печінкових ферментів, зменшення гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії, зменшення розмірів печінки, зниження гістологічної активності процесів фіброзу [3, 11]. Проте в нещодавно проведеному мета-аналізі, в який увійшли опубліковані дані із цих чотирьох досліджень, зроблено висновок, що протягом 6–12 місяців схема, що включала оптимізацію способу життя плюс метформін, не мала переваг щодо покращення гістології печінки або рівня амінотрансфераз порівняно з ізольо-

ваною корекцією способу життя, незалежно від дози, тривалості лікування або наявності ЦД 2-го типу [37].

**Тазолдиніони** – клас препаратів, що селективно підвищують чутливість інсулінових рецепторів, шляхом зв'язування з PPAR-γ вони індуюють пероксисомальні ензими, що окислюють ВЖК, а також пригнічують синтез жирних кислот у печінці, підвищують активність GLUT-4, внаслідок чого поліпшується засвоєння глюкози периферичними тканинами, знижується концентрація глюкози, інсуліну, ТГ та ВЖК у крові [38, 52]. Використання глітазонів другої генерації (насамперед піоглітазону) у пацієнтів з НАСГ протягом 3–12 місяців достовірно зумовлює покращення біохімічних показників крові, зменшення стеатозу та вираженості некрозапальних змін печінки [9, 47]. Особливістю дії піоглітазону є перерозподіл (ремоделювання) жирової тканини за рахунок зменшення вісцерального жиру. Останнім часом досліджується новий PPAR-γ, α-тизаглітазар [19]. Велике дослідження PIVENS (піоглітазон, вітамін Е або плацебо при НАСГ) було завершено в 2010 році: Sanyal та співавтори досліджували роль сартанів у пацієнтів з гістологічно підтвердженим діагнозом НАСГ без ЦД та цирозу печінки [44]. Усього 247 пацієнтів були рандомізовані на отримання або 30 мг піоглітазону на добу, або 800 МЕ вітаміну Е на добу, або плацебо протягом 96 тижнів. Первинні порівняння було зроблено лише між піоглітазоном і плацебо та вітаміном Е і плацебо. Використання піоглітазону було пов'язано з досить істотним зменшенням стеатозу та запалення, а також з покращенням резистентності до інсуліну і зменшенням рівня печінкових ферментів. Крім того, велика частина пацієнтів, які отримували піоглітазон (47%) порівняно з плацебо (21%), мали майже повне зникнення ознак стеатогепатиту наприкінці лікування за даними біопсії ( $p=0,001$ ).

Корисним з позицій серцево-судинних уражень є позитивний вплив піоглітазону на ліпідний профіль, що пов'язаний з МС (підвищення ліпопротеїдів високої густини – ЛПВГ, зниження рівня ТГ) [5, 52].

Ця група препаратів є найбільш вивченою, враховуючи розуміння того факту, що ІР відіграє провідну роль у розвитку НАЖХП. У різних дослідженнях при лікуванні цими препаратами відзначалася нормалізація рівня амінотрансфераз та гістологічної картини печінки, однак масштабний Кокранівський мета-аналіз, виконаний Angelico і співавторами у 2007 році, не виявив будь-яких доказів доцільності їх призначення [7].

Агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (аналог інкретину) екзенатід чинить позитивний ефект при НАЖХП. Екзенатід стимулює секрецію інсуліну, пригнічує надмірну секрецію глюкагону, уповільнює спорожнення шлунка і викликає відчуття ситості, що в цілому забезпечує помірне зниження маси тіла. Після 44 тижнів лікування екзенатідом у пацієнтів з НАЖХП відзначено зниження рівня АЛАТ і зменшення стеатозу печінки за даними МРТ-спектроскопії [48].

Щодо сітагліптину, його призначення в експерименті дозволило знизити вираженість стеатозу печінки, зменшити апоптоз β-клітин та ІР [29]. В даний момент немає доказових даних щодо ефективності сітагліптину або інших інгібіторів діпептидилпептидази IV при НАСГ у людей, але результати, отримані в дослідженнях на тваринах, свідчать про те, що вони можуть бути перспективними препаратами.

Доцільним в лікуванні НАЖХП є використання цитопротекторної терапії з призначенням препаратів урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК) та есенціальних фосфоліпідів (ЕФ) [2, 23].

У пілотних дослідженнях отримано дані про те, що УДХК має імуномодулюючу та протиапоптотичну дію, в дозі 10–15 мг/кг на добу впливає на біохімічні показники і вираженість стеатозу. Разом з тим, отримано дані, що свідчать про позитивний вплив УДХК на співвідношення сироваткових маркерів фіброгенезу і фібролізу (матриксні металопротеїнази і їх тканинні інгібітори) [16, 31].

У масштабному рандомізованому дослідженні, виконаному Lindor і співавторами у 2004 році, лікування УДХК в дозі 13–15 мг на добу протягом 2 років не мало переваг за ефективністю від плацебо щодо біохімічних і гістологічних маркерів НАЖХП [26]. У більш пізньому плацебо контрольованому дослідженні Dufour і співавторів (2006) [14] комбінована терапія УДХК і вітаміном Е (800 МЕ на добу) покращувала рівні АЛАТ, АсАТ і зменшувала стеатоз, а монотерапія УДХК – тільки рівень АЛАТ. Враховуючи ці дані, використання УДХК в монотерапії для лікування НАЖХП не може бути рекомендованим. Вплив УДХК на гістологічні характеристики НАСГ вимагає подальшого дослідження [1, 14].

**Есенціальні фосфоліпід** мають мембрано-протекторну, мембрано-стабілізуючу дію, зменшують процеси перекисного окиснення ліпідів. В останніх дослідженнях показано, що ЕФ виявляють прямий і непрямий антифібротичний ефекти. ЕФ можуть використовуватися в профілактиці можливих медикаментозних уражень печінки, які пов'язані із застосуванням статинів, що часто змушені приймати хворі МС [23]. Контрольованих досліджень щодо їх ефективності при НАЖХП не проводилося.

Комплексний терапевтичний ефект **S-аденозинметіоніну** полягає в корекції стеатозу, запалення, перекисного окиснення ліпідів, фіброзу. Застосування препарату *per os* у дозі по 600 мг на добу або внутрішньом'язово в дозі по 50–100 мг на добу було ефективним (за даними неконтрольованих досліджень) згідно з даними біохімічних, гістологічних і ехографічних параметрів стеатозу печінки, за відсутності побічних ефектів [2].

З метою зменшення окисного стресу застосовують **вітамін Е** (α-токоферол). Ефективність α-токоферолу підтверджується його впливом на біохімічні, гістологічні параметри печінки завдяки його антиоксидантним властивостям, а також інгібуючій дії відносно трансформуючого фактора росту-β<sub>1</sub> (ТФР-β<sub>1</sub>) [16, 21]. Однак проведений Miller та співавторами (2005) мета-аналіз досліджень, в яких застосовували вітамін Е, показав, що лікування високими дозами цього вітаміну підвищує загальну смертність і тому не рекомендується [34]. На сьогодні вважається, що вітамін Е в монотерапії не відіграє суттєвої ролі в лікуванні НАЖХП.

Є інформація, що **силімарин** також має антиоксидантні та антифіброгенні властивості [2, 3].

Серед ліпотропних препаратів доведена ефективність бетаїну і холіну. Застосування бетаїну при НАСГ у контрольованому дослідженні показало позитивний ефект [33].

Додатково можливе призначення пентоксифіліну та N-ацетилцистеїну [45].

У таблиці наведено результати основних контрольованих досліджень ефективності і безпеки лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Використання антибактеріальних препаратів та пробіотиків є патогенетично обґрунтованим, тому що сприяє зменшенню продукції ФНО-α [1, 2]. Також бактеріальні ліпополісахариди можуть

**Таблиця.** Результати основних контрольованих досліджень ефективності і безпеки лікування пацієнтів з неалкогольною жирною хворобою печінки (за Силівончик Н.Н., 2008 з доп.)

Літературне джерело	Пацієнти, діагноз	Лікування	Результати
Miglio F. et al., 2000 [33]	191 пацієнт з НАСГ	Бетаїну глюкуронат + нікотинамід у аскорбат vs плацебо 8 тижнів	Достовірне зменшення активності АлАТ, АсАТ, ГТПП
Merat S. et al., 2003 [32]	36 пацієнтів з НАСГ	Пробукол 500 мг на добу vs плацебо 6 місяців	Нормалізація рівня трансаміназ у 50% хворих. Достовірне зниження рівня трансаміназ
Harrison S.A. et al., 2003 [21]	49 пацієнтів з НАСГ	Вітамін Е (1000 МЕ) і вітамін С (1000 мг) + дієта з низьким вмістом жиру (<30 г на добу) vs плацебо 6 місяців	Зменшення ступеня фіброзу. Відсутність впливу на ступінь запалення і цитоліз
Uygun A. et al., 2004 [49]	36 пацієнтів з НАСГ	Метформін 850 мг 2 рази на добу + дієта vs дієта 6 місяців	Зменшення некрозапальної активності недостовірне
Lindor K.D. et al., 2004 [26]	126 пацієнтів з НАСГ	УДХК 13–15 мг/кг на добу 2 роки vs плацебо	Відсутність достовірного ефекту щодо стеатозу, некрозапальної активності та фіброзу
Harrison S.A. et al., 2004	10 пацієнтів з НАСГ	Орлістат 6 місяців vs дієта	Зменшення ступеня стеатозу і фіброзу
Sanyal A.J. et al., 2004 [44]	10 пацієнтів з НАСГ	Вітамін Е (400 МЕ на добу) + піоглітазон (30 мг на добу) vs вітамін Е	Поліпшення гістологічних тестів НАСГ порівняно з групою, що отримувала вітамін Е
Bugianesi E., 2005 [11]	110 пацієнтів з НАЖХП	Метформін 2 г на добу vs дієта vs вітамін Е (800 МЕ на добу)	Поліпшення лабораторних та гістологічних тестів НАСГ порівняно з групами, що отримували вітамін Е та дієту
Morita Y. et al., 2005 [35]	10 пацієнтів з НАСГ	Натеглілід 270 мг на добу 20 тижнів + дієта + фізична активність vs дієта + фізична активність	Поліпшення біохімічних лабораторних тестів. Поліпшення гістологічної картини біопсії печінки
Ersoz G. et al., 2005 [16]	57 пацієнтів з НАСГ	Вітамін Е (400 МЕ на добу) + вітамін С (500 мг на добу) vs УДХК 10 мг/кг на добу 3 місяці	Покращення біохімічних лабораторних тестів в обох групах
Belfort R. et al., 2006 [9]	56 пацієнтів з НАСГ	Піоглітазон 45 мг на добу vs плацебо на фоні низькокалорійної дієти	Покращення біохімічних лабораторних тестів
Dufour J.F. et al., 2006 [14]	33 пацієнта з НАСГ	УДХК 12–15 мг/кг на добу + вітамін Е (400 МЕ 2 рази на добу) vs плацебо 2 роки	Зменшення стеатозу печінки. Покращення лабораторних параметрів
Ratziu V., 2008 [41]	63 пацієнта з НАСГ	Розиглітазон 4–8 мг на добу vs плацебо на фоні низькокалорійної дієти	Зменшення стеатозу печінки. Покращення лабораторних параметрів
Harrison S.A. et al., 2008 [22]	50 пацієнтів з НАСГ	Орлістат 360 мг на добу + дієта + вітамін Е (800 МЕ на добу) vs дієта + вітамін Е (800 МЕ на добу)	Поліпшення біохімічних лабораторних тестів. Поліпшення біопсії печінки
Sanyal, 2010	247 пацієнтів з НАСГ	Піоглітазон 30 мг на добу vs вітамін Е (800 МЕ на добу) vs плацебо	Зменшення стеатозу печінки. Покращення лабораторних параметрів

Примітки: НАСГ – неалкогольний стеатогепатит, УДХК – урсодізоксихолева кислота, АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, ГТПП – гама-глутамілтранспептидаза.

відігравати певну роль у розвитку НАСГ. Застосування метронідазолу в дозі 0,75–2 г на добу протягом 3 місяців з подальшою перервою такої самої тривалості може бути ефективним щодо регресії стеатозу, а в деяких випадках – запалення і фіброзу [4]. Щодо механізмів дії пробіотиків, завдяки яким вони можуть перешкоджати розвитку НАСГ, відомо, що вони:

- знижують рівень прозапальних цитокінів, таких як ФНО- $\alpha$ ;
- знижують запальні ефекти патогенної мікрофлори кишечника шляхом зміни сигналів цитокінів;
- заміщують патогенну мікрофлору;
- покращують функцію епітеліального бар'єра, що дозволяє уникнути надмірного надходження в печінку ліпополісахаридів і етанолу бактеріального походження [36]. Пребіотики (лактоза) зменшують явища надмірного мікробного заселення тонкої кишки, нормалізують ліпідний обмін.

Гіполіпідемічні препарати (клофібрат, гемфіброзил, аторвастатин) нормалізують ліпідний обмін, знижують ступінь жирової інфільтрації та запалення печінки [15, 17]. Початкові побоювання щодо небезпеки статинів у пацієнтів з НАЖХП не підтвердилися [15, 27]. Аторвастатин у високій дозі (80 мг на добу) спричиняв зниження активності АлАТ [17]. За даними Lewis та співавторів (2007) лікування правастатином в дозі 80 мг на добу супроводжувалося тенденцією до зниження рівня АлАТ [27]. Статини можуть застосовуватися у пацієнтів з дисліпідемією і гіперхолестеринемією. Плейотропні ефекти статинів на ендотелій судин, запалення, стабілізуюча дія на атеросклеротичні бляшки чинить додатковий позитивний вплив щодо зниження серцево-судинного ризику у даних пацієнтів. При цьому слід пам'ятати про неприпустимість використання статинів у пацієнтів з перевищенням верхньої норми рівня АлАТ у 3 рази.

Пробукол діє шляхом збільшення виведення холестерину ЛПНГ з випорожненнями, зниження синтезу холестерину в печінці і пригнічення всмоктування холестерину в кишечнику. За даними дослідників, препарат має виражені антиоксидантні властивості і накопичується в жировій тканині. У рандомізованому контрольованому дослідженні Merat і співавторів (2003) після 6 місяців лікування пробуколом спостерігалася нормалізація рівня АлАТ у 50% пацієнтів. Через рік лікування автори відзначили зниження активності АлАТ сироватки ( $p=0,004$ ) і статистично значуще зменшення стеатозу і запалення ( $p=0,03$ ) [32].

За наявності АГ показано проведення антигіпертензивної терапії. Препаратами вибору є інгібітори АПФ та БРА II з доведеним метаболічним та органопротективним ефектами. Серед перших перевагу слід надати препаратам з нирковим виведенням, наприклад лізиноприлу [3]. Серед блокаторів БРА II певні переваги має телмісартан – єдиний препарат цієї групи, що може діяти як частковий агоніст PPAR- $\gamma$ . Крім того, на тваринах було доведено, що телмісартан здатен впливати на експресію цільових генів PPAR- $\gamma$ , що беруть участь у регуляції вуглеводного та ліпідного обміну, мають властивість знижувати ІР, рівень ТГ [2, 20]. Обговорюється можливість застосування БРА II та інгібіторів АПФ як засобів, що зменшують і запобігають розвитку фіброзу. Так, при лікуванні лозартаном було

виявлено значне зменшення запалення, фіброзу, стеатозу, активності печінкових трансаміназ [3, 25, 50]. Використання засобів, що блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, показано хворим з НАЖХП, АГ та ЦД 2-го типу.

Серед сечогінних препаратів перевагу слід надавати метаболічно нейтральному індапаміду [2, 3].

Роль у патогенезі АГ при МС підвищеної активності симпатичної нервової системи потребує призначення блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів ( $\beta$ -адреноблокаторів). Переваги мають селективні  $\beta$ -адреноблокатори – небіволол, карведілол, бісопролол [1].

Антагоністи кальцію пролонгованої дії (амлодипін) також можна використовувати для лікування АГ у пацієнтів з МС, оскільки доведена їх метаболічно нейтральна дія на вуглеводний і ліпідний обмін, а також кардіо- і ренопротективні ефекти [1, 2].

Слід зазначити, що у пацієнтів з МС та НАЖХП з усіх перерахованих препаратів найбільш доцільними є комбінації інгібіторів АПФ або БРА II з антагоністами кальцію, тому що вони мають найбільш виражений позитивний вплив на стан вуглеводного і ліпідного обміну у даної категорії хворих [24]. Водночас пацієнтам з АГ та наявністю метаболічних порушень слід уникати комбінації  $\beta$ -адреноблокатора і діуретика, тому що обидва препарати негативно діють на обмін глюкози і ліпідів, за винятком карведілолу в комбінації з індапамідом [3].

## Хірургічне лікування

Доведено, що баріатричні хірургічні втручання мають найбільш виражений ефект щодо зниження маси тіла, корекції проявів МС і перебігу НАЖХП. Пілотні дослідження щодо аналізу результатів єюно-ілеального шунтування показали, що маса пацієнтів значно знижувалася, проте стан печінки різко погіршувався [47]. Сучасні баріатричні операції – шунтування шлунка за Roux-en-Y і регульоване бандажування шлунка – краще переносяться пацієнтами і не призводять до ураження печінки. У дослідженні Mattar і співавторів (2005) 70 пацієнтам з ожирінням виконали операції за Roux-en-Y. Через 15 місяців маса тіла пацієнтів знизилася в середньому на 59%, при цьому стеатоз і фіброз повністю зникли у 82% і 39% відповідно. Співставний ефект щодо впливу на стеатоз, запалення і фіброз печінки має бандажування шлунка [13, 30].

Таким чином, враховуючи значну поширеність НАЖХП у пацієнтів з МС, хворим цієї групи слід проводити оцінку функціонального стану печінки. Лікування НАЖХП на фоні МС слід здійснювати комплексно згідно з останніми міжнародними рекомендаціями, заснованими на принципах доказової медицини.

## Література

- Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Поражение печени при инсулинорезистентности // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2007. – №1. – С. 14–19.
- Неалкогольный стеатогепатит: патогенез, диагностика, лечение. Метод. рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2005. – 16 с.
- Силивончик Н.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности лечения // Мед. новости. – 2008. – №8. – С. 8–12.
- Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. – 2005. – Vol. 172. – P. 899–905.
- Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V. et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in non-diabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterol. – 2008. – Vol. 135 (4). – P. 1176–1184.
- Allard J.P., Aghdassi E., Mohammed S. et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 300–307.
- Angelico F., Burattin M., Alessandri C. et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 1. – CD005166.
- Bayard M., Holt J., Boroughs E. Non-alcoholic fatty liver disease // Am. Fam. Physician. – 2006. – Vol. 73. – P. 1961–1968.
- Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2297–2307.
- Bellentani S., Bedogni G., Miglioli L. et al. The epidemiology of fatty liver // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. – P. 1087–1093.
- Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1082–1090.
- De Luis D., Aller R., Izaola O. et al. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in non-alcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 79. – P. 74–78.
- Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement // Obes. Surg. – 2006. – Vol. 16. – P. 1278–1286.
- Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J. et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in non-alcoholic steatohepatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4. – P. 1537–1543.
- Ekstedt M., Franzen L., Mathiesen U. et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological followup study // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 47. – P. 135–141.
- Ersoz G., Gunsar F., Karasu Z. et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment // Turk. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 16. – P. 124–128.
- Gomez-Dominguez E., Gisbert J., Moreno-Monteagudo J. et al. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. – P. 698–699.
- Gonzalez-Periz A., Horrillo R., Ferre N. et al. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins // FASEB J. – 2009. – Vol. 23. – P. 1946–1957.
- Fagerberg B. et al. Tesaglitazar, a novel dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma agonist, dose-dependently improves the metabolic abnormalities associated with insulin resistance in a non-diabetic population. Wallenberg Laboratory for cardiovascular research. – Sweden, 2005. – Reprint.
- Fromenty B., Robin M.A., Igoudjil A. et al. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH // Diabetes Metab. – 2004. – Vol. 30. – P. 121–128.
- Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al. Vitamin E and vitamin C improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 2485–2490.
- Harrison S., Brunt E., Fecht W. Orlistat in the treatment of overweight patients with nonalcoholic steatohepatitis: a multicentered, randomized prospective trial // Hepatol. – 2008 in press.
- Hepatology: principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy / E. Kunz, H.-D. Kunz. – Springer-Verlag, 2002.
- Hirose A., Ono M., Saibara T. et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis // Hepatol. – 2007. – Vol. 45. – P. 1375–1381.
- Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years // Curr. Med. Res. Opin. – 2008. – Vol. 24. – P. 275–286.
- Lindor K.D., Kowdley K., Heathcote E. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // Hepatol. – 2004. – Vol. 39. – P. 770–778.
- Lewis J., Mortensen M., Zweig S. et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial // Hepatol. – 2007. – Vol. 46. – P. 1453–1463.
- Lombardo Y.B., Hein G., Chicco A. Metabolic syndrome: effects of n-3 PUFAs on a model of dyslipidemia, insulin resistance and adiposity // Lipids. – 2007. – Vol. 42. – P. 427–437.
- Maiztegui B., Borelli M.I., Madrid V.G. et al. Sitagliptin prevents the development of metabolic and hormonal disturbances, increased beta-cell apoptosis and liver steatosis induced by a fructose-rich diet in normal rats // Clin. Sci. (Lond). – 2011. – Vol. 120. – P. 73–80.
- Mattar S., Velcu L., Rabinovitz M. et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 242. – P. 610–617.

Повний перелік літератури, що містить 53 пункти, знаходиться в редакції.