

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»;
Я.В. Нікіфорова, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є актуальною проблемою, це визнає Всесвітня організація охорони здоров'я. Незважаючи на численні нові методи діагностики та лікарські засоби, що впроваджуються в медицину останніми роками, залишається багато невирішених питань щодо профілактики та лікування НАЖХП. З одного боку, НАЖХП являє собою самостійну нозологічну одиницю, а з іншого – печінкову маніфестацію метаболічного синдрому. Основною метою контролю НАЖХП має бути профілактика прогресування хвороби печінки та зниження метаболічних ризиків і ускладнень захворювання.

Профілактичний напрям медицини останнім часом набуває актуальності в усьому світі. НАЖХП – статистична паралель між іншими хронічними неінфекційними захворюваннями, що тісно пов'язані з обміном речовин, такими як ожиріння, цукровий діабет (ЦД), гіперліпідемія та підвищений кров'яний тиск, які об'єднуються в таке поняття, як метаболічний синдром.

Своєчасне виявлення та проведення різноманітних профілактичних заходів і медикаментозного лікування дозволяє зменшити кількість не тільки тяжких форм НАЖХП (стеатогепатит із високою активністю, цироз печінки (ЦП) і гепатоцелюлярна карцинома – ГЦК) [1, 9], а й попередити кардіоваскулярні події (інфаркт міокарду, порушення мозкового кровообігу тощо), асоційовані з НАЖХП [2, 7, 19].

Профілактична медицина включає в себе дві послідовні ланки: первинну профілактику та вторинну профілактику.

Первинна профілактика – це життя всіх доступних заходів, які запобігають розвитку захворювання. Первинна профілактика НАЖХП передбачає немедикаментозне лікування (фізичну активність – ФА – і дієтичне лікування).

Вторинна профілактика – це заходи, яких уживають із метою усунення вже наявних чинників ризику. Вона полягає в «диспансеризації», яка при ретельному спостереженні і застосуванні правильних дій допомагає визначити або запобігти прогресуванню хвороби. Вторинна профілактика НАЖХП передбачає її медикаментозне лікування [3].

Загальні принципи профілактики НАЖХП полягають у нормалізації режиму харчування та ФА, повній відмові від паління, вживання алкоголю та застосування гепатотоксичних речовин.

На сучасному етапі не існує чітких рекомендацій щодо первинної та вторинної профілактики НАЖХП (немедикаментозного та медикаментозного лікування), немає жодного специфічного дієтичного підходу, хоча модифікація стилю життя шляхом дотримання раціонального харчування та виконання фізичних вправ довели потенційний позитивний вплив.

Для хворих на неалкогольний стеатоз печінки досить часто достатньо засобів первинної профілактики. Лікування НАЖХП більш важливе та необхідне для хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), оскільки вони мають більший ризик розвитку ЦП та ГЦК.

Одним з основних оціночних критеріїв успіху як первинної, так і вторинної профілактики НАЖХП вважається покращення показників печінкових ферментів. Проте результати сироваткових трансаміназ, за даними рандомізованих клінічних досліджень, не завжди відповідають гістологічній картині захворювання.

Первинна профілактика НАЖХП. Немедикаментозне лікування

Призначення корекції режиму харчування, праці та відпочинку, надання інформації щодо складових здорового способу життя, засобів немедикаментозної корекції факторів ризику – головні складові немедикаментозного лікування хворих на НАЖХП. Лікування НАЖХП – поступовий процес, що вимагає від пацієнта відповідної модифікації способу життя.

Зміна способу життя. У багатьох дослідженнях було встановлено, що зміна способу життя може сприяти зниженню активності печінкових трансаміназ і зменшенню стеатозу печінки за даними ультразвукових досліджень (УЗД), магнітно-резонансної томографії (МРТ) і спектроскопії [1, 7, 8, 19].

Уneo і співавт. ще у 1997 р. одними з перших повідомили про позитивний вплив дієтотерапії (ідеальна вага × 25 ккал) та фізичних вправ (ходьба або біг) на перебіг НАЖХП [12]. Дотримання розробленої дослідниками

програми протягом 3-х міс приводило до зниження рівня печінкових ферментів, холестерину та цукру в крові у пацієнтів із НАЖХП. У більшості пацієнтів зниження маси тіла супроводжувалося зниженням ступеня стеатозу печінки. Однак дослідники звернули увагу на важливість темпу зниження ваги тіла, який може відігравати критичну роль і зумовлювати морфологічні зміни печінки.

Перші спроби вивчити вплив зниження ваги на перебіг стеатозу печінки були зроблені у 1991 р. Andersen і співавт. Включені у дослідження пацієнти дотримувалися режиму харчування з калорійністю раціону у 400 ккал. Згідно з отриманими результатами у 24% хворих спостерігався розвиток портального запалення низької градации або прогресування портального цирозу. Ці дані свідчили про необхідність поступового зниження маси тіла пацієнтів із НАЖХП з метою попередження прогресування запально-некротичних змін у тканині печінки. Крім того, при зниженні маси тіла >1,5 кг на тиждень зростає ризик розвитку жовтокам'яної хвороби.

Найкраща динаміка зниження ваги й нормалізації гістологічної картини печінки спостерігалася в дослідженні хворих на ожиріння та НАСГ (призначення дієти та помірної ФА по 200 хв на тиждень протягом 48 тижнів) [15]. Важливо відзначити, що у хворих, у яких зниження маси тіла становило >7%, спостерігалася істотне зменшення стеатозу печінки, лобулярного запалення, балонної дегенерації та індексу NAFLD Activity Score (NAS). Однак на ступінь фіброзу це вплинуло. Подібна тенденція була виявлена в дослідженні Harrison і співавт. (2009): у пацієнтів, які втратили >5% ваги, спостерігалася достовірне зменшення стеатозу печінки, тимчасом як у пацієнтів із втратою ваги >9%, окрім зменшення стеатозу, відзначалося істотне зменшення лобулярного запалення, балонної дистрофії та показників NAS [11].

Низку останніх досліджень із використанням МР-спектроскопії було проведено для оцінки змін вмісту ліпідів у печінці у відповідь на зміну способу життя. Результати цих досліджень із використанням різних заходів, а саме лише дієти [2, 9, 19] або в комбінації з призначенням різних фізичних вправ [11, 18], послідовно показали істотне зниження ліпідів у печінці в середньому на 40% (20-81%). Загальним висновком для всіх цих досліджень було те, що ступінь зменшення вмісту ліпідів у печінці був пропорційним інтенсивності зміни способу життя і, як правило, потребував зменшення маси тіла на 5-10% [9].

Слід зауважити, що зниження ваги хворих із НАЖХП на 3-5% (у результаті гіпокалорійної дієти або дієти з підвищенням ФА) у більшості випадків приводить до зменшення стеатозу печінки. Для зменшення некрозу і запальних процесів необхідне більш інтенсивне зниження ваги (до 10%) [5].

Фізична активність для хворих на НАЖХП. ФА як варіант модифікації стилю життя широко вивчається у хворих на НАЖХП протягом останніх років. ФА сприяє нормалізації маси тіла, зниженню артеріального тиску, тренує серцево-судинну систему та м'язи, знімає стрес і психоемоційне напруження, покращує сон і самопочуття хворих на НАЖХП [3].

Накопичені дані демонструють позитивний вплив на перебіг НАЖХП зміни ФА пацієнтів. Підтвердженням цього є той факт, що регулярні фізичні вправи протягом як мінімум 200 хв на тиждень сприяють істотному поліпшенню рівня ферментів печінки, глюкози, знижують резистентність тканин до інсуліну, плазматичний вміст холестерину і тригліцеридів. Ефективність ФА у пацієнтів із НАЖХП доведена у низці клінічних досліджень. У пацієнтів, які мали ФА більш ніж 60 хв на тиждень, спостерігалася достовірне зниження індексу НОМА-IR і рівня трансаміназ. Ці зміни не залежали



Я.В. Нікіфорова

від зниження маси тіла. В іншому 4-тижневому дослідженні пацієнтів із НАЖХП спостерігали зниження рівня тригліцеридів у печінці на 21%, зменшення обсягу абдомінальної жирової тканини на 12% на тлі занять велоспортом протягом 30-45 хв тричі на тиждень. У дослідженні пацієнтів із гістологічно підтвердженим діагнозом НАЖХП виявлена пряма залежність між ступенем вираженості фіброзу та рівнем ФА хворих [2, 11, 16].

Останніми роками все більше уваги приділяють тренуванням із додатковим навантаженням. За результатами проведених досліджень встановлено, що такі тренування в комплексі з низькокалорійною дієтою сприяють зниженню маси тіла, достовірно зменшують інсулінорезистентність (ІР) тканин, глікемію натще і кількість абдомінальної жирової тканини. У дослідженні Tsuzuku і співавт. повідомляється про те, що тренування з додатковим навантаженням ефективно знижують кількість вісцерального жиру і покращують метаболічний профіль пацієнта без зниження маси тіла. Результати іншого дослідження продемонстрували, що саме тренування з навантаженням на відміну від аеробного фізичного навантаження здатні приводити до редукції вісцеральної жирової тканини в організмі [1].

Слід зазначити, що K. Hallsworth і співавт. повідомляли про зміни проявів стеатозу печінки, поліпшення метаболізму жирів і контролю над рівнем глюкози в пацієнтів із НАЖХП та ожирінням при тренуваннях із навантаженням [10]. При цьому зміни не залежали від зниження маси тіла, що свідчить про вплив фізичного навантаження на процеси накопичення ліпідів клітинами печінки. Спостереження Hannukainen і співавт. за монозиготними близнюками показали, що в людей з вищим рівнем ФА утилізація вільних жирних кислот (ВЖК) печінкою відбувалася повільніше [17].

Ефект лише фізичних вправ без дієтичних змін на жирову дистрофію печінки оцінювався в трьох дослідженнях із використанням МР-спектроскопії [1, 9, 10, 12, 19]. Програма фізичних вправ складалася з 2-3 тренувань на тиждень по 30-60 хв протягом 6-12 тижнів. У всіх дослідженнях, крім одного [15], вміст ліпідів у печінці зменшився без істотної зміни маси тіла.

Таким чином, одним з ефектів, що спостерігалися при фізичних навантаженнях, треба вважати зменшення кількості жирової тканини та об'єму вісцерального жиру, що приводить до зниження надходження ВЖК у печінку. Усе це доводить необхідність вжити заходів, спрямованих на зниження маси тіла і збільшення ФА у хворих на НАЖХП.

Рекомендуючи пацієнтам із НАЖХП рівень ФА, слід обов'язково враховувати таке:

- пацієнти повинні пройти обстеження з метою виявлення протипоказань для фізичних вправ;
- перед початком занять необхідно провести оцінку рівня ФА пацієнта за допомогою навантажувальних тестів і анкетування;
- рекомендувати аеробні тренування різної інтенсивності протягом 30-60 хв як мінімум 5 днів на тиждень;
- для профілактики збільшення ваги рекомендовані аеробні тренування помірної інтенсивності тривалістю 150-250 хв/тиждень;
- у разі необхідності зниження маси тіла рекомендовані аеробні тренування різної інтенсивності тривалістю більше 250 хв/тиждень;
- із метою підвищення чутливості тканин до інсуліну рекомендовано проведення тренувань із навантаженням помірної/високої інтенсивності не менше 3 разів на тиждень.

Підвищення ФА – перший крок програми первинної та вторинної профілактики НАЖХП. Хворим

Продовження на стор. 52.

Профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки

Продовження. Початок на стор. 51.

на НАЖХП рекомендоване помірне аеробне навантаження (200 хв на тиждень без перевантаження суглобів – ходьба, плавання). Ці фізичні вправи підвищують чутливість до інсуліну, сприяють зменшенню вісцеральної жирової клітковини, зменшують рівень стеатозу печінки. Для досягнення цих цілей вважається достатнім 3-4 заняття аеробними вправами на тиждень [3]. Рекомендована середня тривалість мінімальних фізичних навантажень становить 30-45 хв швидкої ходьби щодня або хоча б 5 разів на тиждень. У хворих на НАЖХП фізичні вправи можуть приводити до зменшення стеатозу печінки, однак їхня здатність поліпшувати інші гістологічні показники невідома [5].

Дієтичне лікування. Основним методом немедикаментозного лікування НАЖХП і профілактики серйозних ускладнень є модифікація дієти. Дієтотерапія хворих на НАЖХП тісно пов'язана з ФА не тільки в контексті лікування патології печінки, але й асоційованих із нею метаболічних розладів, а саме ожиріння, гіперліпідемії, ІР і ЦД.

Рационалізація харчування є актуальним сучасним методом покращення первинної та вторинної профілактики НАЖХП [6]. Рациональне харчування (ratio – розумний) для хворих на НАЖХП – достатнє в кількісному й повноцінне в якісному відношенні харчування. Це фізіологічне повноцінне харчування з урахуванням віку, статі, характеру праці та ступеня ураження печінки. Основні складові рационального харчування – це режим харчування, нутритивний склад їжі та швидкість основного обміну (відповідність калоражу їжі).

Передбачається, що зміна стереотипу харчування має стати першою лінією профілактики розвитку та запобігання прогресуванню НАЖХП. Одним із перших кроків при веденні пацієнта з НАЖХП має бути зміна його харчових звичок. Добре відомо, що зміна харчового раціону сприяє зниженню маси тіла пацієнта, ІР, зміні ліпідного профілю сироватки крові, що поліпшує якість життя пацієнта в цілому.

Як свідчать результати дослідження Chen і співавт., дотримання режиму харчування та швидкості основного обміну в поєднанні з інтенсивними фізичними вправами протягом 2 год на тиждень сприяло зниженню рівня ферментів печінки, індексу НОМА-ІР, ступеня вираженості стеатозу на тлі зниження маси тіла хворих у середньому на 5%. Калорійність раціону пацієнтів у цьому дослідженні визначали з розрахунку, що на кожен кілограм ідеальної маси тіла необхідно 25 ккал. У дослідженні Promrat і співавт. показано, що дотримання збалансованої дієти з калорійністю раціону в межах 1000-1500 ккал/добу у поєднанні з фізичними навантаженнями помірно інтенсивності протягом 200 хв на тиждень дозволило досягти зниження маси тіла більше ніж на 7%, на цьому тлі спостерігали достовірне зменшення проявів стеатозу печінки, лобулярного запалення і навіть НАСГ [15].

У 2010 р. V. Greedy і співавт. сформулювали п'ять основних рекомендацій щодо профілактики та лікування НАЖХП:

- розроблення індивідуального плану харчування, спрямованого на поступове зниження маси тіла та підтримання ідеальної ваги;
 - корекція харчових звичок;
 - зменшення вживання простих вуглеводів і продуктів із високим глікемічним індексом, заміна їх складними вуглеводами та продуктами з низьким глікемічним індексом;
 - збагачення щоденного раціону продуктами, які містять клітковину (фрукти, овочі, злаки);
 - зниження споживання насичених жирів і трансжирів, заміна їх на мононенасичені та поліненасичені жири, які знижують ризик розвитку серцево-судинних захворювань і поліпшують чутливість тканин до інсуліну [14].
- Режим харчування для хворих на НАЖХП має враховувати такі рекомендації:
- харчуватися частіше, але меншими порціями (5-6 разів на день);
 - рекомендується повноцінний сніданок та обід, а після 18-00 бажано зменшити вживання їжі та віддавати перевагу низькокалорійним продуктам [3].
- Основні принципи дієтотерапії:
- зменшення (стабілізація) маси тіла. Втрата маси тіла за півроку має становити 10% від початкової.

Бажаний індекс маси тіла <25, але більш достовірним вважається зменшення об'єму талії до ≤80 см у жінок та ≤94 см у чоловіків. Оскільки НАЖХП часто поєднується з ожирінням, одним з основних методів терапії є саме зниження маси тіла. У цьому разі дуже важлива правильна тактика: вага повинна зменшуватися поступово, переважно за рахунок скорочення вживання продуктів, багатих вуглеводами і насиченими жирами, а також за рахунок збільшення ФА. Швидке зниження маси тіла (більше ніж на 0,8-1 кг за тиждень) може призводити до погіршення стану печінки та прогресування стеатозу печінки та НАСГ. Ідеальним вважається зниження ваги на 5-10% від початкової протягом 4-6 міс із подальшою стабілізацією протягом наступних півроку (що пов'язано зі зниженням основного обміну) за допомогою персоналізованих фізичних навантажень;

- нормалізація складу дієти. Збалансоване харчування – дієта з обмеженням жирів і рафінованих вуглеводів, достатньою кількістю свіжих овочів та (більш обмежено) фруктів (5 порцій на день = 400 г/добу), обмеженням споживання жирів тваринного походження, простих вуглеводів, кави та напоїв, що містять кофеїн (якщо споживання перебільшує 5 чашок на добу) [6, 7, 19].

Усім хворим на НАЖХП рекомендується:

- обмеження жирів до 25-30% від загальної енергетичної цінності їжі;
- зменшення вживання продуктів із високим вмістом холестерину (не більше 300 мг на добу) – виключення субпродуктів (печінки, нирок), ікри, сирокочених ковбас, жирних сортів м'ясних і молочних продуктів, обмеження вживання яєчного жовтка;
- дотримання співвідношення поліненасичених і насичених жирних кислот (ЖК) в їжі більше 1, а саме виключення вершкового масла, тваринного жиру, твердих сортів маргарину тощо, вживання продуктів, багатих поліненасиченими ЖК, а саме рослинної олії (перевагу мають оливкове та лляне масло), морепродуктів, риби, птиці, маслин, горіхів з урахуванням енергетичної потреби. Клінічні дослідження хворих на НАЖХП показали, що пацієнти споживають більше омега-6 поліненасичених ЖК і мають низький рівень споживання омега-3 поліненасичених ЖК [13, 18], які підвищують чутливість до інсуліну, скорочують печінковий вміст тригліцеридів і покращують перебіг стеатогепатиту [1, 9];

- виключення смажених продуктів, продуктів, приготуваних у фритюрі, тощо;

- збагачення раціону вітамінами і природними пребіотиками (фрукти, топінамбур, цибуля, артишоки);

- для хворих із порушенням толерантності до вуглеводів або з ЦД 2 типу актуальна дієта з виключенням простих та обмеженням складних вуглеводів, що сприяє досягненню метаболічного контролю. Очевидна асоціація відмічена між НАЖХП і вживанням фруктози, максимальна кількість якої надходить в організм через споживання солодких неалкогольних напоїв [2, 12, 18]. У великомасштабному дослідженні хворих на НАЖХП прийом напоїв, що містять фруктозу, був асоційований зі значно вищими стадіями фіброзу [12, 16]. Це є важливим фактором ризику, що піддається модифікації.

Нещодавно з'явилися дані стосовно позитивного впливу кофеїну на перебіг НАЖХП, однак досліджень із високим рівнем доказовості на сьогоднішній день ще недостатньо, отже, цей аспект потребує подальшого вивчення [10, 13].

Хворим на НАЖХП протипоказані низьковуглеводні дієти, повністю вегетаріанський раціон, зниження добової калорійності раціону до 1500 ккал на добу та менше.

Крім того, як для прогресування, так і для попередження розвитку НАЖХП важливим є макронутрієнтний склад їжі. Білки, жири, вуглеводи, вода, мінеральні речовини та вітаміни мають бути суворо збалансовані. Співвідношення між білками, жирами та вуглеводами має бути 1:1:4. Білки тваринного походження мають становити 60% від загальної кількості білків. Кількість білків у раціоні харчування на добу має бути не менше 0,7-1 г на 1 кг маси тіла. За правильної тактики зниження ваги відзначається позитивна динаміка клініко-лабораторних показників, поліпшення морфологічної картини тканини печінки. Із загальної кількості

жирів 20-25% повинні складати рослинні олії як джерело поліненасичених ЖК. Збалансованість вуглеводів виражається у співвідношенні крохмалю, цукру, клітковини і пектинів. Цукри мають бути представлені фруктами, ягодами та медом [2].

На сучасному етапі ідеальної дієти, що гарантувала б зниження ваги на 5-10%, не існує. Потрібні подальші широкомасштабні дослідження щодо визначення клінічної та гістологічної ефективності різних популярних дієт для хворих на НАЖХП, у тому числі Weight Watchers, дієт з обмеженням вуглеводів і без обмеження жирів (дієта Atkins), модифікації макронутрієнтів і вуглеводів (дієта Zone) та з обмеженням жирів (дієта Ornish) [1, 11, 12, 16].

Вживання алкоголю. Зловживання алкоголем є фактором ризику хронічних захворювань печінки. Хворі на НАЖХП, особливо на НАСГ, повинні уникати надмірного вживання алкоголю, оскільки воно сприяє розвитку алкогольного гепатиту. Національний інститут проблем зловживання алкоголем і алкоголізму визначає значне або межове пияцтво як вживання більше чотирьох стандартних доз алкоголю на добу або чотирнадцяти стандартних доз алкоголю на тиждень для чоловіків та більше трьох стандартних доз алкоголю на добу або семи стандартних доз алкоголю на тиждень для жінок. Допустимі дози для майже здорової людини становлять не більше 30 мл етанолу на добу для чоловіків та 20 мл для жінок. Кілька одночасних досліджень свідчать про позитивний вплив вживання невеликої кількості алкоголю (в середньому менше 1 стандартної дози алкоголю на добу) на наявність (за даними біохімічних тестів або візуалізаційних методів обстеження) і тяжкість НАЖХП. Дослідження впливу постійного вживання алкоголю на тяжкість НАЖХП відсутні. Вплив вживання невеликої кількості алкоголю на серцево-судинну систему і ризик канцерогенезу у хворих на НАЖХП не вивчався [2, 5, 6].

Вторинна профілактика.

Медикаментозне лікування НАЖХП

Мета заходів вторинної профілактики при НАЖХП полягає в тому, щоб призупинити прогресування захворювання, не допустити переходу стеатозу в НАСГ, а стеатогепатиту – в ЦП і ГЦК. Стеатоз печінки може мати зворотний розвиток. Лікування пацієнтів із НАЖХП включає терапію захворювань печінки, а також корекцію супутніх метаболічних станів, таких як ожиріння, гіперліпідемія, ІР і ЦД 2 типу [1, 2].

Схеми ведення пацієнтів можуть розрізнятися і залежать передусім від тяжкості проявів НАЖХП, наявності чинників ризику, наявності супутніх захворювань і станів.

Терапія хворих НАЖХП ґрунтується на механізмах розвитку захворювання, до яких насамперед відносяться синдром ІР та окислювальний стрес.

Фармакотерапія стеатозу печінки і НАСГ заснована на застосуванні препаратів, що нормалізують обмін вуглеводів і ліпідів, лікарських засобів із цитопротекторною та антиоксидантною дією і препаратів, що впливають на причини НАЖХП у конкретного хворого.

Оскільки пацієнти з НАЖХП без стеатогепатиту мають найкращі прогнози, медикаментозне лікування рекомендоване лише пацієнтам із НАСГ, основна мета якого – поліпшення біохімічних показників, зниження темпів прогресування фіброзу.

Основні підходи до лікування НАЖХП такі:

- корекція ваги (редукована дієта у поєднанні з ФА, модифікація харчової поведінки, у разі неефективності – застосування медикаментозних засобів корекції ваги);

- гепатопротективна терапія;
- гіпоглікемічна терапія;
- гіполіпідемічна терапія;
- санація тонкого кишечника.

Медикаментозні засоби для зниження ваги. У разі неефективності заходів щодо зміни способу життя можуть бути застосовані фармакологічні препарати, що використовуються для лікування морбідного ожиріння (Орлістат, Сибутрамін). Фармацевтичні засоби, як вважається, сприяють більш ефективному зниженню ваги та поліпшенню гістологічних результатів НАЖХП, однак достовірних даних широкомасштабних клінічних досліджень цієї теорії не існує.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні у хворих із гістологічно підтвердженою НАЖХП вивчався вплив Орлістату, інгібітора панкреатичної ліпази. Дослідження продемонструвало, що результати 36-тижневого дотримання режиму плацебо в поєднанні з вітаміном Е та дієтичними рекомендаціями (дієта на 1400 ккалорій) є подібними до режиму прийому Орлістату у сполученні з вітаміном Е та дієтичними рекомендаціями. Гістологічне покращення спостерігалось у пацієнтів обох груп, які втратили >9% маси тіла [11].

У роботі, проведеної Zelber-Sagi і співавт., було встановлено, що лікування Орлістатом приводило до покращення рівня аланінамінотрансферази та зменшення стеатозу печінки за даними УЗД, проте його вплив на гістологічні зміни оцінити не вдалося, оскільки більшості пацієнтів контрольна біопсія печінки не проводилася. Згідно з результатами дослідження Harrison і співавт. лікування Орлістатом не сприяло зниженню ваги або покращенню гістологічної картини [11].

Цитопротектори та антиоксиданти. Вибір препарату повинен враховувати його вплив на систему цитохрому P450 (табл.).

Потенційний ризик медикаментозної взаємодії наведених цитопротекторів з іншими лікарськими препаратами зумовлений індукцією чи експресією того або іншого цитохрому системи P450.

Одним із головних цитохромів P450 є CYP3A4, який метаболізує близько 60% усіх лікарських речовин. Це основний цитохром печінки і кишечника (від загальної кількості цитохромів він становить 60%). Цитохром CYP1A2 також бере участь у метаболізмі багатьох медикаментозних засобів, включаючи еуфілін і кофеїн. Цитохром CYP2A6 відіграє важливу роль у метаболізмі кумарину та нікотину. Цитохром CYP2C9 залучений до метаболізму фенітоїну, толбутаміду, варфарину. Ферментна недостатність цього цитохрому зумовлює схильність до ускладнень у результаті терапії варфарином. Ефективні дози багатьох препаратів, що метаболізуються CYP2C9, настільки далекі від токсичних, що потенційні відхилення в активності цитохрому CYP2C9 не відіграють істотної ролі. Препарати, що метаболізуються CYP2D6 (b-блокатори, антиаритміки, психоаналептики, антидепресанти і наркотичні аналгетики), мають вузький терапевтичний індекс, тобто між дозою, необхідною для досягнення лікувального ефекту, і токсичною дозою існує невелика різниця. У такій ситуації індивідуальні відхилення в метаболізмі ліків можуть викликати підвищення концентрації останніх до токсичного рівня або зниження до втрати ефективності [4].

Препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). УДХК індукуює CYP2E1 та CYP3 (у тому числі CYP3A4) – основні цитохроми, що метаболізують більшу частину лікарських засобів, а також CYP2B1/2, CYP1A2, CYP1A1 [4]. Тому при призначенні хворим на НАЖХП препаратів УДХК слід враховувати, що можливе зниження плазмової концентрації ліків, які є субстратами цих цитохромів. УДХК в дозі 10-15 мг/кг/день упродовж одного року – мінімальний курс терапії 3 міс (2-3 рази на рік) або тривало (впродовж 6-12 міс) – приводить до поліпшення показників печінкових тестів, ліпідного спектра, зменшення явищ стеатозу печінки. Гіпохолестеринемічний ефект УДХК використовується в лікуванні пацієнтів із НАЖХП у сполученні з дисліпідемією. УДХК не лише змінює ліпідний обмін, але й має прямий гепатопротективний, жовчогінний, холелітолітичний і певний імунотропний ефект. Також УДХК уповільнює процеси передчасного старіння і загибелі клітин (гепатоцитів, холангіоцитів) – мінімізує токсичність жовчних кислот і має антиоксидантні й імунотропні властивості. УДХК відновлює чутливість пероксисомальних рецепторів (PPRAG), рецепторів до інсуліну, лептину, греліну, адипонектину, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, ангіотензин II, знижує рівні фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6 [2, 4].

Омега-3 жирні кислоти (ОЖК). Дія ОЖК на систему цитохрому P450 та можливі медикаментозні взаємодії з іншими лікарськими препаратами достеменно невідомі через відсутність багатоцентрових досліджень із високим рівнем доказовості [4]. На цей час ОЖК схвалені у США для лікування гіперглікемії та вивчаються щодо можливості лікування НАЖХП. Огляд опублікованих літературних даних щодо застосування ОЖК при НАЖХП, проведений Masterton і співавт., довів користь їх використання, хоча інтерпретація результатів досліджень у людей ускладнена внаслідок невеликого обсягу вибірки та методологічних недоліків. У США почалося велике багатоцентрове дослідження ейкозапентаноевої кислоти (однієї з ОЖК) для лікування НАСГ. Рекомендують ОЖК доцільно для специфічного лікування НАЖХП або НАСГ із гіпертригліцеридемією [4, 5].

Препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ). Дія ЕФЛ на систему цитохрому P450 і можливі медикаментозні взаємодії з іншими лікарськими препаратами достеменно невідомі через відсутність багатоцентрових досліджень із високим рівнем доказовості [4]. ЕФЛ призначаються курсами, по 2 капсули 3 рази на добу впродовж 2 міс, 2-3 курси на рік. ЕФЛ чинять нормалізуючу дію на жировий обмін, метаболізм білків і сприяють відновленню структури та функції клітинних мембран гепатоцитів. ЕФЛ є речовинами рослинного походження, у раціоні більшості сучасних людей відзначається їх дефіцит, що ускладнює перебіг стеатозу печінки та НАСГ. Гепатопротективна дія ЕФЛ досягається за рахунок вбудовування їх молекул у мембрани пошкоджених печінкових клітин. Відновлення бар'єрної функції мембран приводить до зменшення доступу активного кисню до гепатоцитів і зниження рівня перекисного окислення ліпідів. Тому препарати, що містять ЕФЛ, можуть застосовуватися як у лікуванні НАЖХП, так і для її профілактики. Тривале застосування ЕФЛ запобігає розвитку фіброзу печінки і подальшому прогресуванню захворювання [18].

Бетаїн. В експериментальних роботах на клітинних культурах HepG2 бетаїн не зменшував і навіть дещо збільшував стимульовану алкоголем експресію CYP2E1 та знижував рівні малонового діальдегіду, проявляючи прооксидативну активність. Однак досліджень із високим рівнем доказовості щодо безпеки медикаментозної взаємодії з іншими лікарськими засобами немає [4]. За даними рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, призначення бетаїну хворим із НАСГ приводить до підвищення рівня сироваткового метіоніну й адеметіоніну, зниженню вираженості стеатозу печінки та фіброзу на 1 бал і більше. На сьогоднішній день існує велика кількість оглядових статей, присвячених різним аспектам використання бетаїну, однак чітких даних у вигляді метааналізу стосовно необхідності та безпечності призначення бетаїну як гепатопротектора хворим на НАЖХП немає [4, 17].

Адеметіонін. Підсилює стимульовану алкоголем експресію CYP2E1, алкогольдегідрогенази-1 та ацетальдегідрогенази [4]. Достовірних рандомізованих досліджень щодо взаємодії адеметіоніну з іншими лікарськими засобами не проводилося. Патологіологічна основа ефективності адеметіоніну у хворих на НАЖХП полягає у його впливі на синтез фосфатиділхоліну та глутатіону [19]. За даними деяких клінічних досліджень, призначення

0,8-1,2 г/день в/в супроводжувалося нормалізацією показників цитолізу на 10-й день лікування зі стійкою нормалізацією трансаміназ до 2-х міс.

Альфа-ліпоева кислота (АЛК). Вплив АЛК на систему цитохрому P450 вивчався тільки в поодиноких дослідженнях, за даними яких у присутності АЛК відбувається зниження активності мікросомальної монооксигеназної системи в цілому. У відношенні АЛК по 600 мг/добу протягом 3-х міс встановлено, що вона має плейотропну дію на весь організм, впливаючи на енергетичний, ліпідний (гальмує синтез холестерину, притримуючи вивільнення ВЖК із жирової тканини, що запобігає розвитку стеатозу гепатоцитів) і вуглеводний (знижує ІР, підсилює захват і утилізацію глюкози кліткою, підвищує чутливість клітинних рецепторів до інсуліну) види обмінів, має потужний антиоксидантний ефект, діючи безпосередньо на печінку, сприяє підвищенню детоксикуючих субстанцій у гепатоцитах (відновлює глутатіон) і поліпшенню морфологічних змін печінки [1, 2].

Зменшення окислювального стресу. Призначення токоферолу ацетату (вітамін Е) протягом 3-6 міс сприяє поліпшенню гістологічної картини у хворих на НАСГ, тому розглядається як терапія першої лінії НАЖХП. Токоферол (вітамін Е) в добовій дозі 200-400 МО призначається лише пацієнтам із підтвердженою біопсією НАСГ без ЦД. У дозі 800 МО/добу щоденно Токоферол сприяє поліпшенню гістологічної картини у хворих на НАСГ за даними біопсії, тому цей препарат слід розглядати як терапію першої лінії для вказаної групи пацієнтів [5].

Безумовно, для ширшого розуміння методів профілактики НАЖХП слід продовжувати подальші вивчення патогенетичних аспектів розвитку захворювання. На сучасному етапі профілактика НАЖХП є комплексним підходом, що відображається у своєчасному виключенні тригерних факторів і лікуванні захворювань, які призвели до розвитку стеатозу: відмова від алкоголю, раціоналізація харчування, зниження та стабілізація маси тіла, лікування ЦД, корекція дисліпідемічних розладів, зменшення доз або відміна препаратів, що викликали стеатоз печінки (антибіотиків, цитостатиків, гормонів тощо). Своєчасне виявлення НАЖХП і проведення заходів первинної та вторинної профілактики дозволить попередити її прогресування та зменшити відсоток тяжких форм захворювання.

Література

1. Морозов С.В., Кучерявий Ю.А. Гепатопротектори в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. – М., 2011.
2. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии // Медицинский альманах. – 2014. – № 1. – С. 38-40.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.11.2014 р. № 826. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит».
4. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. – ИТ «Ариал». – 2013. – С. 371.
5. Рекомендации AASLD – 2012 // HEPATOLOGY. – June 2012.
6. Andersen T., Glud C., Franzmann M.B., Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 12. – P. 234-239.
7. Angelo H., Paredes M.D., Dawn M., Torres M.D., Stephen A., Harrison M.D. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Role of Dietary Modification and Exercise // REVIEW. – Clinical Liver Disease. – 2012. – Vol. 1. – No. 4. – P. 117-118.
8. Chen S.M., Liu C.Y., Li S.R. et al. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound diagnosed nonalcoholic fatty liver disease // J. Chin. Med. Assoc. – 2008. – Vol. 71. – P. 551-558.
9. Dansinger M., Gleason J., Griggith J., Selker H.P., Schaefer E.J. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction // JAMA. – 2005. – № 93. – P. 43-53.
10. Hallsworth K., Fattakhova G., Hollingsworth K.G., Thoma C., Moore S., Taylor R. et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss // Gut. – 2011. – № 60. – P. 1278-1283.
11. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial // Hepatology. – 2009. – № 49. – P. 80-86.
12. Kistler K.D., Brunt E.M., Clark J.M., Diehl A.M., Sallis J.F., Schwimmer J.B.; for NASH CRN Research Group. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – № 106. – P. 460-468.
13. Molloy J.W., Calcagno C.J., Williams C.D., Jones F.J., Torres D.M., Harrison S.A. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis // Hepatology. – 2012. – № 55. – P. 429-436.
14. Preedy V.R., Lakshman R., Srirajskanthan R., Watson R.R. Nutrition, Diet therapy, and the liver. – Taylor & Francis Group. – 2010. – P. 373.
15. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 121-129.
16. Ratzl V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose Ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. – 2011. – № 13 (5). – P. 1011-1019.
17. Ueland P.M. Cholin and betain in health and diseases. – J. Inherit. Metab. Dis. – 2011. – № 34. – P. 3-15.
18. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I., Torres D.M., Shaw J., Contreras M. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population using ultrasound and liver biopsy: a prospective study // Gastroenterology. – 2011. – № 140. – P. 124-131.
19. Integration of diet, exercise, and complementary medicine for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Abbreviation: MET, metabolic equivalent.
20. Paredes et al. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // REVIEW. – 2012.

Таблиця. Вплив деяких цитопротекторів на систему цитохрому P450 (А.В. Матвеев, 2013) [4]

Назва	Ферменти системи цитохрому														
	CYP1A		CYP2A	CYP2B			CYP2C		CYP2E	CYP2D	CYP3A	CYP4A			
	CYP1A1	CYP1A2	CYP2A1	CYP2B1	CYP2B2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C11	CYP2E1	CYP2D6	CYP3A4	CYP4A		
Адеметіонін	?									↑↓	?				
Антраль	?														
Бетаїн	?									↑					
Біцикллол									↓	↑	↓				
Глутаргін	?														
L	?														
Силімарин	?	↑	↑	?		↓	?	↓	?	↑↓	0	?			
УДХК	↑	↑	?		↑	↑	?			↑	?	↑	↑		
Есенціальні фосфоліпіди	?														

Примітка: ↑ – індукуюча дія, ↓ – пригнічуюча дія, ↑↓ – спірні дані, 0 – ніякого впливу не виявлено.