УДК 616-003.826-037-085:575.191

ПРОГНОЗ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, фиброз, гиполипидемическая терапия, тиазолинедионы, фибраты, статины, рибавидин.

Неалкогольное жировое перерождение печени — клинико-патологический термин, включающий спектр метаболических нарушений от аккумуляции триглицеридов печени до стеатоза с инфильтрацией — стеатогепатита, фиброза и цирроза [3, 6].

Прогрессирование фиброза — основная причина повреждения печени при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) любой этиологии. НАСГ, как правило, сопровождает также часто встречающиеся заболевания — метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, вирусный гепатит С. Воспалительные процессы в ткани печени, независимо от этиологического фактора, протекают по универсальному механизму: воспаление → фиброз → цирроз. Локализация фиброза определяется преимущественно причинами и механизмами возникновения. Фиброз как следствие хронической вирусной инфекции проявляется в первую очередь вокруг портального тракта. Вторичный фиброз — как следствие токсических метаболических повреждений — отличается центролобулярной локализацией. При активном фиброгенезе в развитии фиброза участвуют разные типы клеток печени, но основной вклад, в случаях концентрации повреждения печени или ее ограниченного повреждения в лобулярной части, вносят звездчатые клетки. Портальные фибробласты преимущественно вовлечены в процесс в случае локализации повреждения в праксимальных портальных трактах. На последней стадии развития патологии (септальный фиброз) все типы клеток, продуцирующих внеклеточный матрикс, вовлекаются в фиброгенез. Вовлечение и активизация клеток, продуцирующих экстрацеллюлярный матрикс, в повреждение клеток может быть следствием различных механизмов. Один из них заключается в хронической активизации репаративных процессов. В этом случае вследствие повторяющихся повреждений накопление фибриллярного экстрацеллюлярного матрикса отражает невозможность эффективного ремоделирования и регенерации. В другом случае эффект оказывают продукты окислительного стресса, включая реактивные интермедианты кислорода и реактивные альдегиды. Эти продукты, концентрация которых становится критической при токсическом метаболическом повреждении печени, способны индуцировать синтез фибриллярного экстрацеллюлярного матрикса даже при отсутствии значительных повреждений гепатоцитов и воспаления. В третьем случае непосредственное отношение к процессу имеет нарушение эпителиально/мезенхимального взаимодействия, которое наблюдается при всех пролиферативных процессах, связанных с повреждением холангиоцитов, при которых пролиферация клеток, продуцирующих внеклеточный матрикс и прогрессирование фиброгенеза, происходят согласованно. Представления о молекулярных механизмах фиброгенеза основаны на результатах экспериментальных исследований биологической роли ростовых факторов, цитокинов и других факторов вместе с их сигнальными механизмами, полученных преимущественно in vitro. Исследования на моделях животных и печени человека при патологии были бы уместны для подтверждения механизмов фиброза. Выяснение клеточных и молекулярных механизмов, отвечающих за прогрессирование фиброза печени, послужит основой для развития фармакологической стратегии, способной модулировать эти патофизиологические процессы. В итоге для последующих исследований существуют несколько клинически важных аспектов, нуждающихся в переоценке. К ним, в первую очередь, относятся необходимость эффективного мониторирования процесса фиброгенеза и эффективности лечения при хроническом заболевании печени, а также определение общих или индивидуальных факторов, потенциально причастных к заболеванию [5, 6].

Подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита и механизмы действия лекарственных препаратов

Ряд генетических факторов, образ жизни, привычки в питании могут играть значительную роль в патогенезе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Преобладание в рационе насыщенных жиров и дефицит полиненасыщенных жирных кислот способствует повышению риска НАСГ. Снижение массы тела у пациентов с ожирением оказывает эффект на снижение аккумуляции жира печенью. В то же время быстрое снижение массы тела у пациентов с ожирением, значительные изменения в диете могут способствовать развитию НАСГ [13]. Строгая диета или тотальное повышение липолиза адипоцитами и массированное высвобождение жирных кислот (ЖК) приводит к повышению пула жира в печени, что, в свою очередь, вызывает повреждение митохондриального дыхания.

Пост также может вызвать истощение эндогенного антиоксиданта глутатиона и повышение пероксидации липидов или цитокинопосредованную гибель клеток. Быстрое снижение массы тела при голодании, строгая диета или гастропластика парадоксально повышают воспаление в печени и фиброз [13].

В последнее время на основании данных экспериментальных и клинических исследований было доказано, что лекарственные препараты, применяемые в целях предотвращения или лечения НАСГ, в том числе метформин и розиглитазон, повышают чувствительность печени к инсулину. Некоторые гиполипидемические препараты (такие как фибраты, пробукол и бетаин) могут улучшать секрецию печенью липопротеидов очень низкой плотности. Особое внимание заслуживает L-карнитин — фактор, участвующий в окислении длинноцепочечных ЖК. Он способствует удалению окисленных эндогенных метаболитов — промежуточных продуктов ацетил-КоА.

Нет общепринятого подхода к лечению НАСГ. Основные принципы терапии заключаются в следующем:

1. Коррекция ожирения низкокалорийной диетой и физической активностью. При этом необходимо избегать резкого снижения массы тела и длительного периода голодания, поскольку при этом увеличивается приток свободных ЖК в печень. В то же время постепенное похудение способствует снижению степени стеатоза и фиброза.

2. Контроль гипогликемии посредством диеты, инсулина или антидиабетических средств и одновременные мероприятия по снижению массы тела у этих пациентов имеют первостепенное значение.

3. Отказ от амиодарона, малеата пергексилина, тамоксифена или других препаратов, применение которых может вызывать НАСГ. Следует избегать также гепатоксических агентов, в том числе алкоголя, особенно в случае гистологически подтвержденного фиброза.

4. Контроль гиперлипемии с использованием диеты или, по показаниям, гиполипидемических средств. Но в то же время эффективность этих мероприятий в ряде случаев имеет противоречивый характер [28].

Гиполипидемическая терапия

Применение клофибрата в дозе по 2 г/сут в течение года не сопровождалось улучшением биохимических и гистологических показателей [28]. Благоприятные результаты были получены на фоне применения гемфиброзила (600 мг/сут) или безафибрата [8, 11, 28]. Орлистат (ингибитор липопротеидлипазы) оказывает эффект при НАСГ. Нормализуется уровень трансаминаз и снижается степень стеатоза и воспаления печени [16]. Изучали эффективность аторвастатина и урсодезоксихолиевой кислоты при НАСГ [21]. Сывороточные маркеры на вирусный гепатит были отрицательными. Первую группу составили пациенты с нормолипидемией, принимавшие урсодезоксихолиевую кислоту по 13—15 мг/кг/сут. Во вторую группу включены пациенты с гиперлипидемией, принимавших аторвастатин в дозе по 10 мг/сут. Продолжительность лечения составила 6 мес. По таким показателям, как индекс массы тела (ИМТ), уровень сывороточных аминотрансфераз, гистологические показатели (стеатоз, воспаление, фиброз) и плотность печени достоверных отличий между группами до лечения не наблюдалось. После лечения изменений уровней глюкозы, триглицеридов и ИМТ не выявлено. В первой группе концентрация сывороточной аланинаминотрансферазы (АлАТ) и γ-глютарилтрансферазы были значительно снижены, в то время как во второй группе отмечено снижение уровней холестерина, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), АлАТ, алкалинфосфатазы и γ-глютарил-трансферазы. Нормализация уровня трансаминаз была более выраженной во второй группе. Стеатоз печени тесно коррелировал с плотностью ее ткани, но не с воспалением и фиброзом [19, 26].

В исследовании Chalasani изучали возможность применения статинов при нарушениях липидного обмена и повышении уровня аминотрансфераз (n = 342), а также у лиц с нормальным уровнет аминотрансфераз (n = 1437). Третью группу составили пациенты (n = 2245) с повышенным уровнем, которые не получали статины. Предыдущими исследованиями был засвидетельствован гепатотоксический эффект статинов для первой группы пациентов. Между первой и второй группами не отмечено достоверной разницы в плане значительного изменения биохимических показателей на фоне применения статинов. Результаты данного исследования опровергают утверждение о гепатотоксичности статинов [14].

Снижение периферической резистентности к инсулину

Главная терапевтическая стратегия основана на результатах исследований механизмов развития НАСГ и его прогрессирования и направлена на устранение инсулинорезистентности (ИР), нормализации метаболизма липидов, снижения медиаторов воспаления.

Открытие фактора транскрипции — рецептора, активизируемого пролифератором пероксисом гамма (PPARγ), который участвует в процессах метаболизма липидов, глюкозы, дифференциации адипоцитов, воспалении, опухолевом росте, и дальнейшие исследования механизмов его действия позволили синтезировать ряд препаратов — лигандов PPARγ. К этим препаратам относятся тиазолидинедионы, применение которых не только значительно повышает чувствительность тканей к инсулину, но и нормализует многие патофизиологические проявления метаболического синдрома [12]. PPARγ управляют транскрипцией значительного количества генов, в том числе тех, которые кодируют митохондриальные, пероксисомальные и некоторые микросомальные ферменты метаболизма ЖК в печени [6].

Применение пиоглитазона в дозе по 30 мг/сут в течение 48 нед 19 пациентами с НАСГ, подтвержденным анализом биоптатов печени, было эффективным в плане коррекции ИР и лечения НАСГ. Тесты на ИР и изменение массы тела (также, как и биопсия) были проведены до и после лечения. После лечения уровень АлАТ нормализовался у 72% пациентов. Содержание жира в печени и ее размер, уровни глюкозы, свободных жирных кислот снизились, чувствительность к инсулину повысилась. Гистологические показатели значительно улучшились (клеточные пов-

реждения, паринхимальное воспаление, тельца Mallory, фиброз) у 2/3 пациентов. Основной побочный эффект пиоглитазона заключался в незначительном увеличении массы тела (около 4%) [6, 23].

Применение розиглитазона (8 мг/сут) у 30 пациентов с НАСГ сопровождалось снижением содержания жира в печени и уровня АлАТ в плазме, которое наблюдалось уже через 24 нед лечения, улучшением, хотя и не полной нормализацией, чувствительности к инсулину [15]. В исследованиях эффективности этого препарата у пациентов со стеатозом другими авторами показано, что после приема в течение 48 нед по результатам анализа биоптатов розиглитазон снижал уровень жира печени, активность некровоспалительных процессов, а результаты биохимических исследований свидетельствовали об улучшении чувствительности к инсулину, снижению уровней гликозилированного гемоглобина и глюкозы [9, 29, 30].

Для лечения НАСГ также применяли метформин, который не только улучшал чувствительность к инсулину у животных и человека [15], но и ингибировал активность ФНО-α печени и некоторые связанные с ним эффекты, которые способствуют развитию стеатоза и некроза [20, 22]. С повышением уровня АМФ — маркера дефицита клеточной энергии, активизируется АМФ-зависимая протеинкиназа (АМПК), происходит активизация катаболических путей, включающих окисление ЖК, ингибирование процессов, идущих с затратой АТФ, в частности липогенез. Метформин и тиазолинедеоны вызывают активизацию АМПК, что, в свою очередь, приводит к ингибированию вторичных факторов транскрипции — белков, отвечающих за связывание с глюкозой — ChREBP и со стеролрегулируемым элементом — SREBP-1c [6, 31]. Терапия метформином в течение 4 мес способствовала нормализации уровня трансаминаз, улучшению чувствительности к инсулину и снижению объема печени у 50% пациентов [15]. Аналогичные данные получены и при лечении пациентов с НАСГ (17 человек) в комплексе с диетой [5]. Первые результаты применения этого препарата обнадеживающие, но для подтверждения его эффективности при НАСГ необходимы исследования с включением большего количества пациентов [20, 24, 27].

Цитопротективные препараты и антиоксиданты

Эта группа препаратов включает урсодезоксихолиевую кислоту, витамин Е, лицитин, β-каротин, селен, S-аденозинметионин, метадоксин и селимарин. Урсодезоксихолиевая кислота обладает несколькими механизмами действия, которые делают целесообразным ее применение при НАСГ. Это гидрофильный эффект (проявляющийся в замещении токсических гидрофобных желчных солей), иммуномодулирующие и цитопротективные свойства. Применение препарата per os в дозе по 13—15 мг/сут в течение 12 мес было эффективным в плане коррекции биохимических показателей и стеатоза, но благоприятных изменений на последних стадиях развития НАСГ не отмечено [35]. В то же время данные многоцентровых рандомизированных исследований по применению этого препарата при НАСГ в дозе 13—15 мг/кг/сут в течение 2 лет не засвидетельствовало благоприятного эффекта по сравнению с плацебо [28].

Комплексный терапевтический эффект S-аденозинметионина заключается в коррекции стеатоза, воспаления, перекисного окисления липидов, фиброза. Применение препарата per os в дозе по 600 мг/сут или внутримышечно в дозе по 50—100 мг/сут было эффективным, согласно данным биохимических, гистологических и эхографических параметров стеатоза печени, при отсутствии побочных эффектов [28].

Показана эффективность α-токоферола. Это подтверждалось улучшением биохимических, гистологических параметров печени благодаря его антиоксидантным свойствам и как ингибитора трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) [28].

Отмечается эффективность метадоксина при алкогольном стеатогепатите, по данным биохимических и эхографических показателей [28]. Препарат восполняет дефицит глутатиона в печени и препятствует фиброгенезу. Эти терапевтические воздействия могут обеспечить эффективность его при НАСГ.

Селимарин также обладает антиоксидантным и антифиброгенным свойствами. Доказана эффективность его при алкогольном стеатогепатите, что дает основание для его назначения при НАСГ [28].

Применение бетаина при НАСГ в пилотном исследовании показало положительный эффект [7]. Дополнительно назначают грелин, пентоксифиллин [10, 32]. Другие потенциально полезные антиоксиданты — витамин Е и N-ацетилцистеин [17, 18].

Антибиотики и пробиотики

Поскольку бактериальные липополисахариды могут быть вовлечены в развитие НАСГ, применение метронидазола в дозе 0,75—2 г/сут в течение 3 мес с последующим перерывом такой же длительности может быть эффективным в плане регрессии стеатоза, а в некоторых случаях — воспаления и фиброза. Полимиксин В при НАСГ, вызванный парентеральным питанием, может улучшать течение болезни путем снижения поступления в печень эндотоксинов микрофлоры кишечника.

Выделяют несколько механизмов действия пробиотиков, благодаря которым они могут препятствовать развитию НАСГ:

1. Снижение уровня провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α.
2. Изменение воспалительных эффектов патогенной микрофлоры кишечника путем изменения сигналов цитокинов.
3. Замещение патогенной микрофлоры.
4. Улучшение функции эпителиального барьера, что позволяет избежать избыточного поступления в печень липополисахаридов и этанола бактериального происхождения [28].

В исследовании Liu и соавторов у 50 больных циррозом печени при энцефалопатии изучали эффективность применения ряда препаратов, в частности симбиотиков (n = 20), пищевых волокон (n = 20) и плацебо (n = 15), в течение 30 сут. В этой группе пациентов отмечался значительный рост патогенной флоры в кишечнике (E. coli, Staphylococcal sp.). Терапия симбиотиками увеличивала содержание Lactobacillus sp., не продуцирующих мочевину в кишечнике, и вытесняла патогенную микрофлору. Этот процесс

сопровождался снижением уровней аммиака в крови, других эндотоксинов и проявлений энцефалопатии у половины пациентов. Пищевые волокна также оказывали благоприятный эффект у значительной части пациентов [25].

Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы

В исследовании Ikura и соавторов показано, что экспрессия рецепторов ангиотензина II (ATII) первого типа при НАСГ наблюдалась не только в гладкомышечных клетках, но и в активизированных звездчатых клетках и паренхимальных клетках печени, хотя их общая экспрессия была снижена. Количество рецепторов ATII первого типа коррелировало с тяжестью портальной гипертензии. При циррозе в печени усиливалась экспрессия ангиотензинпревращающего фермента и химазы [19].

Японские исследователи изучали влияние антагонистов рецепторов ATII на активность звездчатых клеток печени пациентов с НАСГ. Лозартан (50 мг/дл) в течение 48 нед индуцировал снижение активности звездчатых клеток [33]. Результаты получены на основании сравнения иммуногистологического анализа биоптатов печени до и после лечения. Отмечен также антитромботический эффект антагонистов рецепторов этого ряда. Хотя не отмечено достоверной корреляции между снижением количества активизированных звездчатых клеток и степенью фиброзирования печени, но все же доказана причинная роль звездчатых клеток в развитии фиброза печени. Причину такого влияния лозартана на процесс фиброза не исследовали, но было высказано предположение о существовании двух путей его реализации. Первый механизм связан с прямым ингибированием звездчатых клеток. Локально синтезирующийся ATII увеличивает пролиферативную активность этих клеток через аутокринный и паракринный механизмы. Лозартан снижает активность звездчатых клеток, возможно, блокированием рецепторов к ATII первого типа, которые экспрессируются на их поверхности. Согласно такому механизму, антагонисты рецепторов первого типа могут обладать лечебным эффектом и при других хронических заболеваниях печени, которые предполагают участие в процессе фиброза звездчатых клеток (вирусные гепатиты, алкогольное поражение печени или аутоиммунное). Другой механизм может быть связан с непрямым ингибированием звездчатых клеток, который обусловлен влиянием на некровоспаление печени. Хроническое воспаление печени сопровождается усилением продукции трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-β1) Купферовскими и воспалительными клетками [16]. ТФР-β1 представляет собой многофункциональный цитокин, и при хронических заболеваниях печени он является причинным фактором ее фиброза посредством активизации звездчатых клеток. Альфа-токоферол снижал уровень ТФР-β1 при НАСГ [17]. Также было доказано, что лозартан при НАСГ уменьшает некровоспалительный процесс в печени, и это снижение коррелирует со степенью уменьшения уровня ТФР-β1. Известно, что ATII усугубляет некоторые патологические факторы НАСГ — инсулинорезистентность, окислительный стресс и перегрузку печени железом [17]. Под влиянием лозартана снижался уровень плазменного железа, а у некоторых пациентов предотвращалась его аккумуляция в печени.

Заключение

Основное направление при лечении НАСГ связано с коррекцией массы тела при ожирении, ИР, контролем гиперлипидемии. Хороший эффект был получен на фоне приема гемфиброзила, безафибрата, орлистата. При этом не только нормализовался липидный обмен, но и снижался уровень трансаминаз, степень стеатоза. Препараты, повышающие чувствительность к инсулину (розиглитазон, пиоглитазон), нормализовали уровень трансаминаз более чем у 70% пациентов. Клиническими исследованиями доказана эффективность препаратов с цитопротекторными свойствами, пробиотиков, антибиотиков.

Повышение экспрессии рецепторов ATII первого типа в клетках печени послужило основой для исследования терапевтического эффекта ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. Лозартан снижает некровоспалительные процессы, оказывает антитромботический эффект, уменьшает уровень плазменного железа и его аккумуляцию в печени.

Увеличение количества исследуемых полиморфных локусов генов цитокинов и создание алгоритмов для различных комбинаций позволит решить проблему со здоровьем значительной части пациентов. Необходимо применять новые биочиповые технологии, позволяющие одновременно исследовать практически неограниченное количество полиморфных участков генов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Авдошкин В.В., Коротченко В.В., Белобородов Е.В.* Полиморфизм промоторного участка генов G-308A ФНО-α, T-330G, C-590T IL4, C-703T IL5 и C-592-A IL10 у больных вирусным гепатитом С // Цитокины и воспаление.— 2005.— Т. 4, № 2.— С. 78.

2. *Абдурахманов Д.Т., Коган Е.А., Демура С.М. и др.* Роль апоптоза гепатоцитов и клеточных факторов его регулирования в прогрессировании хронического гепатита В // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2005.— № 2.— С. 42—46.

3. *Бабак О.Я.* Хронические гепатиты.— К.: Блиц-Информ, 1999.— 208 с.

4. *Бондаренко А.Л., Барамзина С.В.* Неблагоприятные прогностические иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом В // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— № 4.— С. 54—59.

5. *Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В.* Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 3.— С. 88—95.

6. *Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А.* Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени // Укр. терапевт. журн.— 2005.— № 1.— С. 100—106.

7. *Abdelmalek M.F., Angulo P., Jorgensen R. et al.* Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepati-

tis: results of a pilot study // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 96.— P. 2711—2717.

8. *Basaranoglu M., Acbay O., Sonsuz A.* A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol.— 1999.— Vol. l 31.— P. 384.

9. *Brunt E.M., Tiniakos D.G.* Pathological features of NASH // Front Biosci.— 2005.— Vol. 1, N 10.— P. 1475—1484.

10. *Bugranesi E., Marchesini G., Pagotto U.* Ghrelin in nonalcoholic fatty liver disease // J. Hepatol.— 2003.— Vol. 38.— P. A-3620.

11. *Caballeria J., Pares A., Bru C. et al.* Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial: Spanish Group for the Study of Alcoholic Fatty Liver // J. Hepatol.— 1998.— Vol. 28.— P. 54—60.

12. *Caldwell S.H., Hespenheide E., Redick J. et al.* A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 96.— P. 519—525.

13. *Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R., O'Brien P.E.* Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss // Hepatology.— 2004.— Vol. 39, N 6.— P. 1647—1654.

14. *Chalasani N., Aljadhey H. Kestorson J. et al.* Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity // Gastroenterology.— 2004.— Vol. 126, N 5.

15. *Fryer L.G., Parbu-Patel A., Carling D.* The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways // J. Biol. Chem.— 2002.— Vol. 277.— P. 25226—25232.

16. *Harrison S.A., Fincke C., Helinski D. et al.* A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— Vol. 15, N 20 (6).— P. 623—628.

17. *Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al.* Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol.— 2003.— Vol. 98, N 11.— P. 2348—2350.

18. *Hasegawa T., Yoneda M., Nakamura K. et al.* Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2001.— Vol. 15.— P. 1667—1672.

19. *Ikura Y., Ohsawa M., Shirari N. et al.* Expression of angiotensin II type peceptor in human cirrotics livers: its relation to fibrosis and portal hypertension // Hepatol. Res.— 2005.— Vol. 32, N 107—116.

20. *Kirpichnikov D., McFarlane S., Sowers J.* Metformin: an update // Ann. Intern. Med.— 2002.— Vol. 137.— P. 25—33.

21. *Kiyici M., Gurel S., Nak S.G. et al.* Ursodeoxeoxycholic acid and atorvastatin in the tretment of nonalcoholic steatohepatitis // Can J. Gastroenterol.— 2003.— Vol. 12, N 12.— P. 713—718.

22. *Laurin J., Lindor K., Crippin J. et al.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study // Hepatolog.— 1996.— Vol. 23.— P. 1464—1467.

23. *Li Z., Yang S., Lin H., Huang J. et al.* Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology.— 2003.— Vol. 37.— P. 343—350.

24. *Lin H.Z., Yang S., Chuckaree C. et al.* Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice // Nat. Med.— 2000.— Vol. 6.— P. 998—1003.

25. *Liu Q., Duan Z.P., Ha D.K.* Simbiotic modulation of gut flora: Effect on minimal hepatit encephalopathy in petients with cirrhosis // Gastroenterology.— 2004.— Vol. 39.— P. 1204—1212.

26. *Lindor K.D., Kowdley K., Heathcote E. et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // Hepatology.— 2004.— Vol. 39.— P. 770—778.

27. *Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al.* Metformin in nonalcoholic steatohepatitis // Lancet.— 2001.— Vol. 358.— P. 893—894.

28. *Medina J., Fernandes-Salazar L.I., Garcia-Buey L.* Aproach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis // Diabetes Care.— 2004.— Vol. 27.— P. 2057—2066.

29. *Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E., Wehmeier K. et al.* Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone // Hepatology.— 2003.— Vol. 38.— P. 1008—1017.

30. *Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E., Wehmeier K. et al.* Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis // J. Hepatol.— 2003.— Vol. 38.— P. 434—440.

31. *Sahai A.K.* Pioglitazone treatment activates AMP-activated protein kinase in rat liver and adipose tissue in vivo // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 2004.— Vol. 314.— P. 580—585.

32. *Satapathy S.K., Garg S., Sakhuja P. et al.* Pentoxyphylline as a novel therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // Gastroenterology.— 2003.— Vol. 124.— P. A-728.

33. *Yokohama S., Tokusashi Y., Nakamura K. et al.* Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis // World J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 12, N 2.— P. 322—326.

ПРОГНОЗ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ. РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ

Г.Д. Фадєєнко, Н.О. Кравченко, С.В. Виноградова

Головний напрям у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту пов'язаний із корекцією ожиріння, інсулінорезистентності, контролем гіперліпідемії. Показана ефективність гемфіброзилу, безафібрату, орлістату, препаратів із цитопротекторними властивостями, пробіотиків, антибіотиків; препаратів, які підвищують чутливість до інсуліну, а також інгібіторів ренін-ангіотензинової системи.

PROGNOSIS AND EFFICACY OF THE TREATMENT OF NONALCOHOLIC STEATOHEPETITIS. THE ROLE OF GENETIC FACTORS

G.D. Fadeenko, N.A. Kravchenko, S.V. Vinogradova

The general strategy in nonalcoholic steatohepatitis treatment is associated with the correction of obesity, insulin resistance and hyperlipidemia control. The efficacy of gemfibrozil, bezafibrate, orlistat, cytoprotectors, probiotics and antibiotics; drugs increasing insulin sensitivity and inhibitors of renin-angiotensin system has been demonstrated.