

ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

НАЖБП является самой частой формой хронической патологии печени во всех странах мира. Большие усилия по изучению НАЖБП были предприняты мировым сообществом гастроэнтерологов в связи с тем, что доля данного заболевания в генезе цирроза печени, отнесенного ранее к криптогенному, составляет 60–80% случаев. Как самостоятельная нозологическая единица НАЖБП включает следующие основные формы: жировой гепатоз (стеатоз) печени и НАСГ, который представляет собой более агрессивную форму НАЖБП и характеризуется различной степени воспалением и фиброзом и возможным прогрессированием в цирроз и печеночно-клеточный рак. Используемые сегодня методы лечения НАЖБП направлены на различные механизмы, вовлеченные в развитие заболевания, и включают: лечение метаболических расстройств – сахарного диабета и гиперлипидемии; улучшение чувствительности к инсулину с помощью лекарственных препаратов, физических нагрузок и снижения веса; гепатопротекцию с помощью препаратов, снижающих окислительный стресс, активность провоспалительных цитокинов и скорость формирования фиброза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, инсулинорезистентность, медикаментозная коррекция

Интерес к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) вызван широкой распространенностью этой патологии среди всех слоев населения. Согласно статистическим данным, НАЖБП является самой частой формой хронической патологии печени во всех странах мира. По последним данным, в странах Западной Европы распространенность НАЖБП составляет 20–30%. В России по результатам открытого рандомизированного проспективного исследования-наблюдения DIREG_L_01903 НАЖБП обнаружена у 26,1% пациентов, среди которых цирроз печени выявлен у 3%, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 117,1%. Значительно чаще НАЖБП диагностируют у больных сахарным диабетом (до 63%) и морбидным ожирением (до 93%). НАЖБП примечательна тем, что риск ее развития примерно одинаков у людей разных национальностей и всех возрастов.

В пределах НАЖБП изолированный стеатоз печени («жирная» печень) является относительно добро-

качественным состоянием, связанным с минимальным риском прогрессирования в более тяжелое поражение печени, но в то же время с повышенной общей и кардиоваскулярной смертностью и повышенным риском смерти от заболевания печени. Вероятность развития печеночной недостаточности у пациента с НАЖБП через 15–20 лет составляет 1–2%. Однако у мужчин с НАЖБП и сахарным диабетом риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы увеличивается в 2 раза. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляет собой более агрессивную форму НАЖБП и характеризуется различной степени воспалением и фиброзом и возможным прогрессированием в цирроз и печеночно-клеточный рак. Наличие у пациентов стеатогепатита увеличивает риск смертности, у 1 из 30 пациентов с НАСГ развивается цирроз. Вероятность смерти пациента с сахарным диабетом от цирроза печени больше, чем от ИБС (4,3 против 1,8 соответственно).

ЭТИОЛОГИЯ

Спектр причин, способствующих возникновению и прогрессированию жировой болезни пече-

ни, достаточно широк. Доказана тесная взаимосвязь первичной НАЖБП с ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией (табл. 1).

Особое внимание необходимо уделять пациентам, находящимся в группе риска:

- больным сахарным диабетом и/или имеющим признаки метаболического синдрома;
- длительно принимающим лекарственные препараты с гепатотоксическим эффектом;
- беременным женщинам;
- пациентам с резкими колебаниями веса (голодание, строгие диеты);
- работающим во вредных условиях;
- страдающим хроническими заболеваниями ЖКТ, в первую очередь воспалительными заболеваниями кишечника, билиарной системы, целиакией, СИБР, хроническими вирусными гепатитами.

ПАТОГЕНЕЗ

Патологическое изменение неизменной печени до состояния стеатоза является сложным процессом (рис. 1, 2). Доказано, что ожирение, а точнее повышенное содержание висцерального жира, непосредственно влияет на метаболизм глюкозы и липидов, в результате чего развиваются стеатоз и воспаление печени. Инсулинорезистентность, приводящая к гиперинсулинемии, играет значительную, если не доминирующую, роль в развитии стеатоза путем увеличения доставки свободных жирных кислот (СЖК) в печень. Этот процесс обусловлен увеличенным всасыванием и расщеплением жиров и липогенезом de novo, которые формируют 60 и 26% стеатоза соответственно. За оставшуюся часть

отвечает снижение окисления СЖК и экспорта из печени триглицеридов в форме липопротеидов очень низкой плотности. В недавних исследованиях было показано, что макрофагальная инфильтрация висцерального жира вызывает инсулинорезистентность и запускает каскад событий, приводящих к активации провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, снижает действие инсулина и экспрессию адипонектина.

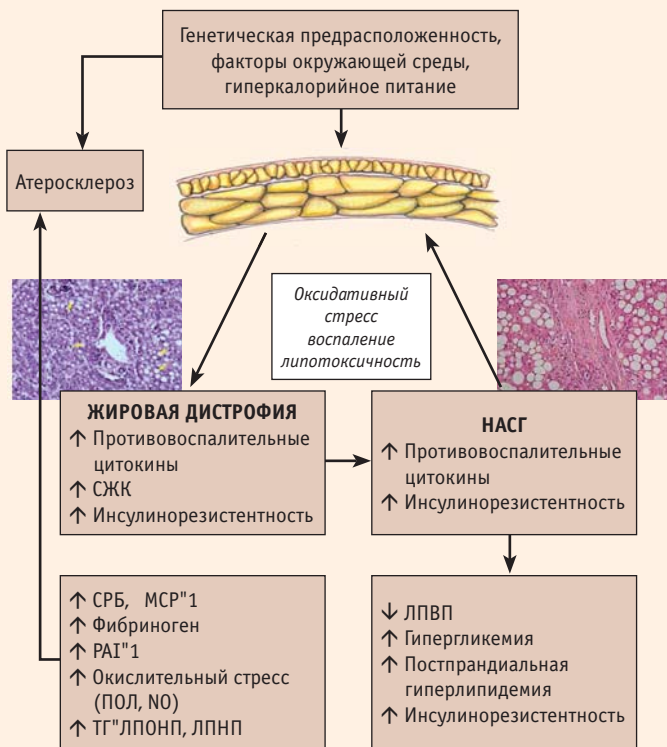
■ Спектр причин, способствующих возникновению и прогрессированию жировой болезни печени, достаточно широк. Доказана тесная взаимосвязь первичной НАЖБП с ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией.

Развитие воспаления и фиброза печени у пациентов с НАЖБП изучено не так хорошо. Появляется все больше данных о том, что значительную роль в этом процессе играет повреждение и дисфункция митохондрий, приводящие к повышению продукции реактивных соединений кислорода, которые вызывают перекисное окисление липидов (ПОЛ), дальнейшую активацию провоспалительных цитокинов и индукцию Fas-лиганда. ПОЛ приводит к высвобождению малонового диальдегида (МДА) и m-гидроксиноненала и индуцирует образование ряда цитокинов, таких как фактор некроза опухоли – α (TNF- α), тканевой фактор роста – β (TGF- β) и интерлейкин-8. Экспрессия Fas-лиганда может взаимодействовать с Fas-лигандом на других гепатоцитах, вызывая каскадный эффект и в итоге апоптоз

Таблица 1. Этиологические факторы НАЖБП

Первичная НАЖБП	Вторичная НАЖБП
Метаболический синдром Ожирение. Сахарный диабет 2-го типа. Гиперлипидемия	Воздействие лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, метотрексат, НПВП, эстрогены, парацетамол, амиодарон, нифедипин, амитриптилин, тетрациклин, рифампицин и др.)
	Воздействие химических веществ и растительных ядов (соединения мышьяка, свинца, хрома, фосфора, галогенизированные углеводороды, растения и грибы, содержащие аманиты, афлатоксины и гигромитрин)
	Трофологические факторы (синдром малабсорбции, длительное парентеральное питание, голодание, целиакия)
	СИБР, воспалительные заболевания кишечника

Рисунок 1. Модель патогенеза НАЖБП.



Адаптировано по Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease risk // Curr. Cardio Risk. Rep. 2010. № 4. P. 32-39

клетки. Еще одной значимой причиной развития воспаления является дефицит ферментов пероксисомального β-окисления и его следствие – накопление дикарбоновых кислот. Кроме того, недостаточность этих ферментов приводит к устойчивой гиперактивации генов, регулирующих экспрессию рецепторов PPARγ. МДА и m-гидроксиноненал могут вызывать смерть клеток, образование телец Мэллори и стимулировать синтез коллагена. На сегодня установлена важная роль адипонектина и лептина в развитии стеатоза и фиброза печени.

■ ДИАГНОСТИКА

Обследование на наличие НАЖБП назначается, как правило, после случайного обнаружения повышенной активности aminотрансфераз и радиогра-

фической картины стеатоза печени. Большинство пациентов с НАЖБП не имеют каких-либо симптомов, которые способствовали бы проведению этих исследований.

Диагноз НАЖБП основывается на наличии стеатоза печени в отсутствие избыточного (> 20 г/сут) употребления этанола. Помогают в диагностике пункционная биопсия печени и визуализирующие методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) способны с относительно высокой точностью обнаруживать стеатоз. Эти исследования обладают своими достоинствами и недостатками в отношении стоимости, доступности и безопасности. Метод УЗИ менее чувствителен в диагностике стеатоза; при его использовании для подтверждения диагноза, как правило, требуется дополнительная визуализация или биопсия. Биопсия печени сегодня считается золотым стандартом в диагностике и определении стадии НАЖБП, а

также в исключении патологии печени иной этиологии. Этот метод позволяет разграничить простой стеатоз (жир в пределах гепатоцита) от НАСГ (стеатогепатит в сочетании с воспалением и балонирующим некрозом с возможным перивенулярным/перисинусоидальным фиброзом), что имеет важное значение в принятии решения о начале и выборе метода лечения.

В последнее время растет интерес к неинвазивным методам дифференциальной диагностики НАЖБП с легким и умеренным фиброзом от НАСГ с более тяжелым фиброзом с целью минимизации биопсий печени. Чувствительность некоторых биохимических тестов в обнаружении выраженного фиброза достигает 98% (Ratziu et al., 2006). Для диагностики фиброза у пациентов с НАЖБП предлага-

лось также использовать различные шкалы, учитывающие такие переменные, как возраст, ИМТ, гипергликемия, тромбоцитемия, альбуминемия, соотношение АСТ/АЛТ и др. В клинической практике проще всего применять шкалу BARD, которая состоит всего из трех переменных: ИМТ (1 балл), соотношения АСТ/АЛТ > 0,8 (2 балла) и сахарного диабета (1 балл). Оценка 2 балла и выше указывает на наличие выраженного фиброза с отрицательной прогностической ценностью 96%.

Новые методы визуализации, такие как транзиторная и магнитно-резонансная эластография и контрастное УЗИ, позволяют расширить диагностические возможности в выявлении фиброза. Эти исследования обладают высокой чувствительностью в разграничении отсутствия/минимального фиброза от выраженного фиброза, но менее чувствительны в диагностике промежуточных стадий.

ЛЕЧЕНИЕ

Используемые сегодня методы лечения НАЖБП направлены на различные механизмы, вовлеченные в развитие заболевания. Современные подходы в терапии НАЖБП включают:

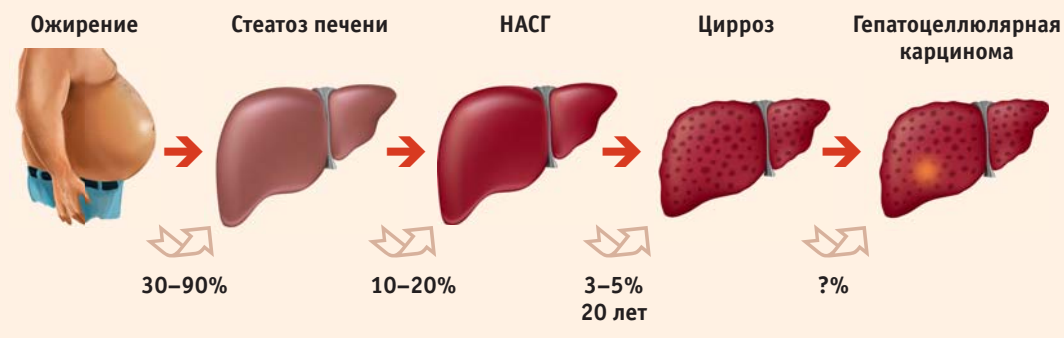
- 1) модификацию образа жизни;
- 2) медикаментозную терапию;
- 3) воздействие на инсулинорезистентность;
- 4) коррекцию нарушений липидного обмена;
- 5) применение гепатопротекторов.

Модификация образа жизни прежде всего включает в себя снижение массы тела и физические нагрузки

Снижение веса, достигаемое при помощи низкокалорийной диеты или регулярных физических нагрузок, в целом улучшает самочувствие и состояние здоровья. В ходе различных исследований было доказано, что даже умеренное уменьшение калорийности рациона сопровождается значительным снижением активности aminотрансфераз сыворотки и улучшением гистологической картины печени. Следует обращать внимание пациентов, что экстремальное снижение веса путем голодания, напротив, приводит к ухудшению состояния печени и усугублению фиброза.

В рандомизированном контролируемом исследовании Ryan и соавт. (2007) сравнивали две диеты: с низким содержанием углеводов и более высоким содержанием углеводов/низким содержанием жиров. Вес снизился одинаково в обеих группах, однако в группе с более низким содержанием углеводов активность АЛТ снизилась в большей степени ($p < 0,04$). По мнению авторов, преимущество низкоуглеводной диеты связано с более низкими уровнями инсулина в течение суток. На сегодня установлено, что сахароза и фруктоза влияют на развитие НАЖБП. В двух популяционных исследованиях было показано, что пациенты с НАЖБП употребляют примерно в 2 раза больше сладких безалкогольных напитков по сравнению с контролем. Высокое употребление фруктозы увеличивает

Рисунок 2. Естественное течение НАСГ (Mendez-Sanchez et al. // Liver International. - 2007; 27: 4; 424)



липогенез de novo, вызывает гипертриглицеридемию и инсулинорезистентность печени.

Важное значение в лечении НАЖБП имеют физические нагрузки, польза от которых выходит далеко за рамки улучшения метаболического синдрома и состояния печени. Единой концепции относительно оптимальной диеты и режима физических нагрузок пока не выработано. Рекомендуется стремиться к снижению веса на 7–10% (в течение 6–12 месяцев), возможно, и больше у пациентов с

■ Новые методы визуализации, такие как транзиторная и магнитно-резонансная эластография и контрастное УЗИ, позволяют расширить диагностические возможности в выявлении фиброза. Эти исследования обладают высокой чувствительностью в разграничении отсутствия/минимального фиброза от выраженного фиброза, но менее чувствительны в диагностике промежуточных стадий.

ожирением; умеренным физическим нагрузкам 3–4 раза в неделю до достижения частоты сердечных сокращений 60–75% от возрастного максимума. В рационе должны преобладать продукты с низким гликемическим индексом; употребление сахарозы и фруктозы следует ограничить. Изменения диеты должны быть постепенными, что способствует улучшению приверженности пациента к лечению. В качестве медикаментозной коррекции веса наиболее изучен орлистат – ингибитор желудочной и панкреатической липазы. В двух рандомизированных исследованиях было показано умеренное снижение веса, улучшение биохимических маркеров, уменьшение стеатоза и фиброза печени при лечении этим препаратом. Сибутрамин подавляет аппетит путем ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина в центральной нервной системе. Было проведено только одно исследование, в котором изучались эффекты препарата при НАЖБП. В группе активного лечения вес пациентов снизился в среднем на 10,2%, активность АЛТ и АСТ

– на 41–59%; по данным УЗИ уменьшился стеатоз печени. Однако ценность этого исследования ограничена отсутствием гистопатологических данных. Агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аналог инкретина) экзенатид оказывает положительный эффект при НАЖБП. Препарат назначается в виде подкожных инъекций, что не способствует приверженности пациентов к лечению.

Продолжается изучение еще одного препарата для снижения веса – римонабанта, который относится к классу ингибиторов каннабиноидных рецепторов 1-го типа. Препарат снижает вес и окружность талии, оказывает положительное действие на уровни триглицеридов, инсулинорезистентность, уровни липопротеидов высокой плотности и адипонектина. В настоящее время продолжаются два рандомизированных контролируемых исследования, в которых оценивают потенциальную пользу римонабанта у пациентов с НАЖБП.

■ ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ

Эта группа препаратов является наиболее изученной, учитывая понимание того факта, что инсулинорезистентность играет ведущую роль в развитии НАЖБП. В различных исследованиях при лечении этими препаратами отмечалось улучшение аминотрансфераз и гистологии печени, однако масштабный Кокрановский метаанализ, выполненный Angelico и соавт. (2007), не выявил каких-либо доказательств в пользу назначения или неназначения пациентам с НАЖБП препаратов, влияющих на инсулинорезистентность.

■ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

Первоначальные опасения относительно безопасности статинов у пациентов с НАЖБП не подтвердились. Аторвастатин в высокой дозе (80 мг/сут) приводил к снижению активности АЛТ. Лечение правастатином в дозе 80 мг/сут сопровождалось тенденцией к снижению АЛТ. По данным ряда исследований, частота нарушений печеночной

функции выше у пациентов с ожирением, сахарным диабетом, более старшего возраста и среди тех, кто получает многочисленные препараты. Эта группа пациентов требует более взвешенного подхода и четкого контроля в случае назначения статинов.

■ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Исходя из механизмов повреждения печени, патогенетически обоснованным является применение пациентами, страдающими НАЖБП, в качестве гепатопротекторов препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Эта группа лекарственных средств воздействует на многие звенья патогенеза НАЖБП. Установлено, что при НАЖБП повышается проницаемость мембран гепатоцитов и других клеточных структур, таких как митохондрии. Полиненасыщенный фосфатидилхолин (ФХ) за счет способности конкурентно замещать эндогенный фосфолипид ФХ клеточных мембран и встраиваться в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток замещает дефекты и восстанавливает барьерную функцию липидного слоя клеточных мембран, стимулирует синтез эндогенных фосфолипидов, тем самым обуславливая мембраностабилизирующий эффект. Также ФХ повышает энзиматическую активность и текучесть биологических мембран, что приводит к нормализации их проницаемости и улучшению обменных процессов. Окислительный стресс при НАЖБП возникает в результате невозможности подвергнуть митохондриальному β-окислению большое количество жирных кислот, содержащихся в гепатоците. В условиях стеатоза функциональные способности митохондрий истощаются, включается альтернативное микросомальное окисление липидов системой цитохрома P-450 2E1, что приводит к образованию свободных радикалов и реактивных форм кислорода. Возникший «окислительный» стресс повышает продукцию провоспалительных агентов, и развивается воспалительная реакция в печени – стеатогепатит.

Препараты ЭФЛ повышают активность фосфолипидзависимых ферментов, в частности цитохромоксидазы, которая способствует нейтрализации свободных радикалов и снижению выраженности

окислительного стресса. При окислительном стрессе и повреждении митохондрий наблюдается некроз печеночных клеток или гибель гепатоцитов. ФХ понижает синтез провоспалительных цитокинов, что актуально при НАЖБП. В результате повышения активности коллагеназы ПФХ замедляет синтез коллагена, предупреждает трансформацию звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие, подавляет трансформацию клеток печени в фибробласты, что крайне тормозит фиброгенез у больных с НАЖБП.

В настоящее время в повседневной практике в терапии НАЖБП все более активно рекомендуются натуральные препараты на основе эссенциальных фосфолипидов, в т. ч. и средство Гепагард Актив®. Это новое средство комплексного действия, одна капсула которого содержит эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин E. Данные биологически активные вещества действуют синергично, оказывая мембранопротекторное, липотропное, гиполипидемическое и гипохолестеринемическое действие, способствуя восстановлению функции гепатоцитов.

■ Исходя из механизмов повреждения печени, патогенетически обоснованным является применение пациентами, страдающими НАЖБП, в качестве гепатопротекторов препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды.

Высокоочищенный лецитин, входящий в состав Гепагарда Актив®, является источником ЭФЛ. Следующий компонент – L-карнитин относится к липотропным веществам и избирательно взаимодействует с липидами. L-карнитин стимулирует процесс утилизации жирных кислот, являясь ключевым фактором переноса жирных кислот в митохондрии, где жиры окисляются в процессе β-окислации. Прием L-карнитина сопровождается не только достоверным уменьшением уровней липидов и триглицеридов в крови, но и повышенной мобилизацией жирных кислот из жировой ткани, что сопровождается объективным снижением

ем веса и уменьшением жировой дистрофии печени. Также L-карнитин является участником детоксикационных процессов в печени, способствуя выводу токсинов из гепатоцитов.

Витамин Е – третья составляющая Гепагарда Актив® – является универсальным антиоксидантом. Использование витамина Е с целью снижения окислительного стресса изучалось при многих хронических состояниях. В контролируемом исследовании Yakaryilmaz и соавт. (2007) витамин Е (800 МЕ/сут, 24 недели) уменьшал инсулинорезистентность, уровни АСТ ($p = 0,01$) и АЛТ ($p = 0,01$) и гистологическую степень стеатоза. В плацебо-контролируемом исследовании Federico и соавт. (2006) сравнивали витамин Е (360 мг/сут), силибинин (376 мг/сут) и фосфатидилхолин (776 мг/сут), назначаемые на 12 месяцев двум группам больных – с НАЖБП и гепатитом С. Через 6 месяцев лечения во всех группах авторы наблюдали снижение АЛТ ($p < 0,01$), индексов фиброза печени ($p < 0,05$) и стеатоза по данным УЗИ ($p < 0,01$), однако через год лечения его благоприятный эффект уменьшился. Витамин Е предохраняет полиненасыщенные кислоты и липиды мембран гепатоцитов от

повреждения свободными радикалами. Обладая также и мембранопротективным действием, витамин Е поддерживает целостность печеночных клеток. Благодаря своему комплексному составу Гепагард Актив® способствует эффективному восстановлению поврежденных гепатоцитов. Принимается Гепагард Актив® в дозировке 1 капсула 3 раза в день, продолжительность приема – не менее 1 месяца, возможна пролонгация в зависимости от клинической ситуации. Отмечаемая хорошая переносимость пациентами, а высокое качество исходного сырья, отсутствие в составе красителей и консервантов снижают список противопоказаний к приему Гепагарда Актив® до минимума.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия НАЖБП – это длительный процесс, предусматривающий совместные усилия как врача, так и самого пациента. Только комплексное воздействие, включающее изменение образа жизни, снижение массы тела и длительную медикаментозную коррекцию, способно замедлить патологический процесс, предотвратить развитие осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Драпкина О., Смирин В., Ивашкин В. Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени // Врач. 2010; 7: 7.
2. Mednez N., Sanchez N.C., Chevez J. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. AmJGastroenterol 2007; 50 (3): 183–7.
3. Targher G., Bertolini L., Pandovani R. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. DiabCare 2007; 30 (6): 1212–8.
4. Белоусова С.С., Богословская С.И., Силагина Л.М. Уровень липопротеидов в плазме крови и функциональное состояние тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца при терапии эссенциальными фосфолипидами // Кардиология. 1985; 9: 112–5.
5. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 2: 3–10.
6. Самсонов А.А. Эссенциальные фосфолипиды – «золотой стандарт» в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита // Мед. вестн. 2007; 10: 1–4.
7. Панчук М.С. Неалкогольная жировая болезнь печени. Место эссенциальных фосфолипидов // Cons. Med. Гастроэнтерология. 2011; 2.
8. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева В.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. СПб.: Диалект; М.: БИНОМ, 2005.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Болезни печени и билиарной системы. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999.
10. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. 2002; 2: 41–5.
11. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Статины и печень: тупик или новые горизонты // Рус. мед. журн. 2009; 17 (4): 210–14.
12. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // Леч. врач. 2010; 2: 43–5.