

НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

О. Драпкина, доктор медицинских наук,
В. Ивашкин, академик РАМН, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: drapkina@bk.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени играет ведущую роль в развитии и прогрессировании множества заболеваний печени – от стеатоза до цирроза с формированием портальной гипертензии. В статье подробно рассматривается стратегия лечения этой широко распространенной патологии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, фармакотерапия, гепатопротекторы.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – «болезнь-невидимка», которая практически не распознается на начальной стадии.

НАЖБП объединяет широкий спектр патологии «второго сердца»: начиная со стеатоза, ведущего к стеатогепатиту, к прогрессирующему в дальнейшем фиброзу и циррозу печени с формированием портальной гипертензии [1]. У таких пациентов с циррозом описаны случаи развития гепатоцеллюлярной карциномы. Искусственный водораздел, отделяющий болезни печени неалкогольной этиологии от алкогольной, – это употребление алкоголя в дозе <20 г/сут в пересчете на 100% этанол. По данным статистики, распространенность НАЖБП в популяции превышает 30%; еще чаще она встречается у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) (50%), ожирением (76%) [7] и метаболическим синдромом (до 100%) [2].

Этиология. Этиология НАЖБП доподлинно не известна, однако доказана ее тесная взаимосвязь с ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией. В ряде случаев удается выявить специфические причины, ведущие к повреждению гепатоцитов (см. таблицу).

Патогенез с учетом фактора инсулинорезистентности представлен на рис. 1. Стеатоз отражает накопление липидов внутри гепатоцитов как следствие дисбаланса между захватом липидов и процессами их окисления и экскреции [13].

Жировая дистрофия гепатоцитов ведет к ряду негативных эффектов:

- стимуляции апоптоза;
- непрямого up-регуляции туморнекротизирующего фактора-α (TNFα), оказывающего мощное провоспалительное и простеатогенное действие;
- дисфункции митохондрий, приводящей к свободнорадикальному повреждению клеточных мембран;
- индукции цитохрома CYP 2E1 – одного из главных источников свободных радикалов;
- индукции провоспалительных и профибротических генов, включая TNFα и COX2.

Инсулинорезистентность и ожирение ускоряют прогрессирование заболевания [2, 9, 10] и усиливают негативное воз-

действие алкоголя [11] и вируса гепатита [12]. Каскад событий, ведущих к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ) и фиброзу, показан на рис. 2. Указанные звенья составляют характерную гистологическую картину стеатогепатита: стеатоз, апоптоз, воспаление, фиброз, – параллельно главные мишени терапии.

Диагностика. Симптоматика НАЖБП и НАСГ скудна и порой «смазана» сопутствующей патологией. Нередко бессимптомное течение заболевания, которое диагностируют случайно при УЗИ печени или биохимическом анализе крови. У пациентов с ожирением, СД и метаболическим синдромом следует активно выявлять «ненавязчивые» и неспецифические симптомы НАЖБП: ощущение тяжести в правом подреберье, слабость и утомляемость, диспепсию. Выявленные при перкуссии и пальпации гепатомегалия и повышенная плотность печени также должны настораживать. При далеко зашедших стадиях заболевания можно обнаружить кожный зуд, иктеричность уздечки языка и склер, кожных покровов.

Повышение уровня трансаминаз (в первую очередь аламинотрансферазы – АЛТ), используемое как в клинической практике, так и в качестве конечных точек клинических исследований, не отражает реального масштаба поражения печеночной паренхимы [14]. В этой связи некоторые авторы даже ставят вопрос о пересмотре «нормальных» значений [15] – снижении границы нормы до 30 Ед/мл для мужчин и до 19 Ед/мл – для женщин. При трактовке значения уровня γ-глутамилтранспептидазы (γГТП) следует учитывать, что это не специфический маркер, повышающийся при болезнях сердца.

Липидный спектр больных с НАЖБП тоже «внешне» может не иметь отклонений от нормы: гипертриглицеридемия во многих случаях преходящая, чаще всего – постпрандиальная, среди липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), как и при СД, преобладают мелкие и наиболее плотные, не определяемые при обычном анализе. Причиной повышения уровня ЛПНП могут служить не ЛПНП *per se*, а недавно изученный липопротеид X [16], что можно заподозрить косвенно по низкому уровню в плазме белка апо В, основного компонента ЛПНП. Статины практически не снижают уровень липопротеида X, что ставит под вопрос обоснованность их применения по этому показателю.

Этиологические факторы НАЖБП

Факторы	Воздействие
Трофологические: ожирение (70–80%, при морбидном – до 100%); бариатрическая хирургия; голодание, мальабсорбция; парентеральное питание; целиакия	Лекарственные препараты: глюкокортикоиды, тамоксифен, метотрексат, амиодарон, нифедипин, амитриптилин, вальпроевая кислота, зидовудин, диданозин, напроксен, фенилбутазон, пробенецид, рифампицин, соматостатин
Другие факторы: воспалительные заболевания кишечника; ядовитые растения и грибы (содержащие афлатоксины, аманитины, гиромитрин)	
Метаболические: инсулинорезистентность (80–100%); дислипидемия (50–60%); жировая болезнь печени при беременности	Химические вещества: галогенизированные углеводороды; соединения мышьяка, свинца, хрома, фосфора
Примечание. Наиболее частые факторы выделены жирным шрифтом (по 3, 8]. В скобках указана частота сопутствующих состояний при НАЖБП.	

При УЗИ свойственными стеатозу печени традиционно считаются следующие признаки:

- увеличение «яркости» печеночной паренхимы, носящее диффузный характер, эхогенность печени превышает эхогенность почек;
- нечеткость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала, измеренное в режиме с усилением и без усиления (возможно использование в динамике).

Но при достаточно высоких показателях чувствительности (89%) и специфичности (93%) в целом [18] диагностическая ценность метода заметно снижается при содержании жира <30%, что происходит при умеренном стеатозе и фиброзе [17].

Важным моментом представляется дифференциальный диагноз с алкогольной болезнью печени, для которой характерны следующие признаки:

- стигмы хронического избыточного приема алкоголя (контрактура Дюпюитрена, гиперемический ворот-

ничок, телеангиэктазии, ринофима, набухание околоушных желез, изменение тембра голоса и др.);

- более выраженная гепатомегалия;
- повышение активности АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 5–7 раз, высокий коэффициент Диритиса;
- значительное (более чем в 10 раз) повышение уровня γ ГТП;
- увеличение объема эритроцитов вплоть до развития макроцитоза.

Сегодня в диагностике НАЖБП все шире применяются такие методы визуализации, как компьютерная и магнитно-резонансная томография. Их освещение выходит за рамки настоящего обзора. Отдельного рассмотрения требуют аспекты применения биопсии печени при НАЖБП.

Лечение. Несмотря на то что НАЖБП постепенно становится самой распространенной болезнью печени, к настоящему времени отсутствуют четкие рекомендации по ее диагностике и лечению, так и одобренные FDA к использованию с этой целью лекарственные препараты. Практически все проведенные к сегодняшнему дню исследования включали малое число больных, использовали «мягкие» конечные точки – биохимические показатели или данные биопсии (а не уровень смертности и частоту осложнений болезни печени); кроме того, во многих из них отсутствовали контрольные группы.

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ НАЖБП

Модификация образа жизни и снижение массы тела. Правильное питание, физическая активность и нормализация массы тела признаются большинством авторов в качестве краеугольного камня лечения НАЖБП и стеатогепатита.

С практической точки зрения важным представляется постепенное снижение массы тела не более чем 1–1,6 кг/нед ввиду того, что быстрое похудение может привести к прогрессированию стеатогепатита. С другой стороны, вследствие радикального уменьшения жировой массы при бариатрических вмешательствах оказывается успешнее контроль метаболических параметров (даже в сравнении с «интенсивной» диетотерапией).

В последних обзорах диет, наиболее подходящих для больных стеатогепатитом, рекомендуются именно рационы питания, основанные на мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислотах семейства ω -3, продуктах с большим содержанием растительной клетчатки и низким гликемическим индексом при ограничении потребления сладких напитков и простых углеводов [20]. Другие авторы считают, что лучше всего пациентам с НАЖБП подходит средиземноморская диета [21, 22], предусматривающая обилие фруктов, овощей, орехов, рыбы, мононе-

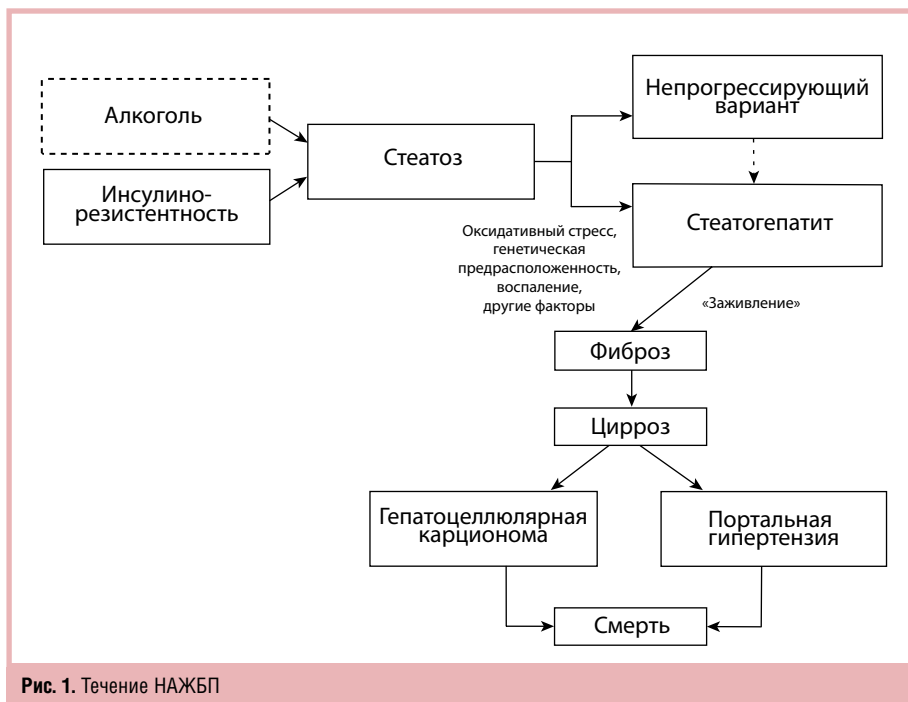


Рис. 1. Течение НАЖБП

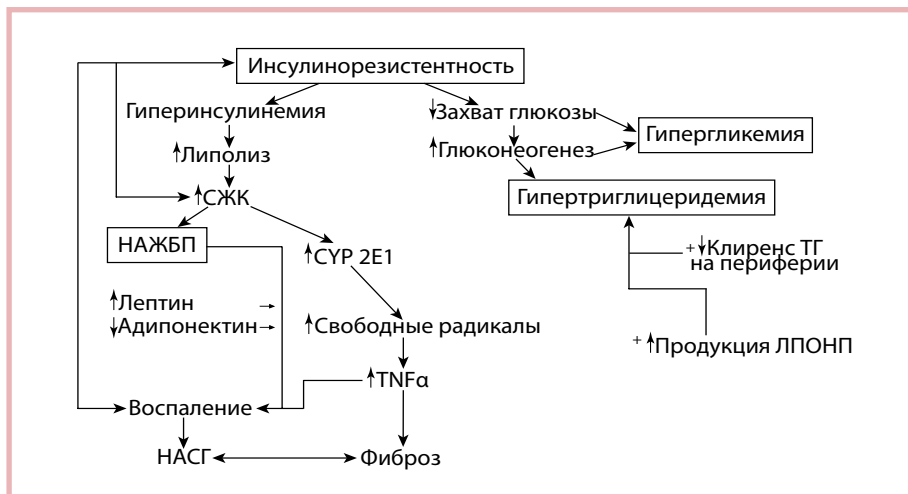


Рис. 2. Упрощенная концепция патогенеза НАЖБП

Эссенциале® форте Н



Гепатопротектор тройного действия на основе ЭФЛ, обладающий:

- ◆ мембраностабилизирующим¹
- ◆ антиоксидантным²
- ◆ антифибротическим действием³

обеспечивает комплексную защиту и восстановление печени

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату

1. Мембраностабилизирующий эффект: 1) E. Kuntz, H.-D. Kuntz. //Hepatology, Principles and Practice, 3-d Edition, 2008. 2) E. Kuntz, The "essential" phospholipids in hepatology. Experimental and clinical experiences. // Progr. Hepatol. Pharmacol., 1995; 1:156-167. 3) P.M.Kidd, Phosphatidylcholine: A Superior Protectant Against Liver Damage// "Alternative Medicine Review", 1996, Vol. 1, N4, p. 258-274.

2. Антиоксидантный эффект: 1) Aleinik S.I., Lieber C.S., Polyenylphosphatidylcholine corrects the alcohol-induced hepatic oxidative stress by restoring S-adenosylmethionine//Alcohol Alcoholisms 2003; 38:208-212. 2) E. Baronna, G.A.Zeballos, et al.//Ethanol consumption increases nitric oxide production in rats, and its peroxynitrite-mediated toxicity is attenuated by polyenylphosphatidylcholine. //Alcoh. Clin. Exp.Res. 2002; 26:883-889.

3. Антифибротический эффект: 1) Charles S. Lieber, David G. Weiss, et al.//Veterans Affairs Cooperative Study of Polyenylphosphatidylcholine in Alcoholic Liver Disease//Alcohol. Clin. Exp. Res., Vol 27, No11, 2003; pp 1765-1772. 2) Xiaoli Ma, Jingbo Zhao, Charles S. Lieber. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression// "Journal of Hepatology", 1996; 24; 604-613.

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.
www.sanofi-aventis.ru

Реклама

насыщенных жирных кислот при малом потреблении жирного «красного» мяса.

В 3 небольших исследованиях была продемонстрирована эффективность жирных кислот семейства ω -3 в дозе 1–2 г/сут в отношении уменьшения степени стеатоза (по данным УЗИ) и снижения активности АСТ и АЛТ.

Физическая активность. Низкий уровень физической активности часто сопутствует НАЖБП [23]. В исследовании DPP меры по модификации образа жизни статистически достоверно превосходили по эффективности метформин [24] в аспекте профилактики СД у больных с инсулинорезистентностью. Оправданны умеренные аэробные нагрузки, например, ходьба в умеренном или быстром темпе по 30–45 мин ежедневно (в ряде рекомендаций, разработанных для кардиологических пациентов, — до 3–5 раз в неделю).

Препараты для снижения массы тела. У части пациентов оправданно назначение препаратов, снижающих массу тела, или бариатрическая хирургия (в случае морбидного ожирения и(или) сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы). Из имеющихся препаратов при НАЖБП испытаны орлистат и сибутрамин. В единственном двойном слепом плацебоконтролируемом [19] исследовании показано, что применение орлистата в течение 6 мес статистически достоверно снижало степень стеатоза (на 24% — по данным УЗИ), сокращало массу тела (в среднем — на 7,7 кг) и значительно уменьшало активность трансаминаз (у 48% пациентов — в группе орлистата и 26% — в группе плацебо). Биопсия печени была проведена половине пациентов, при этом достоверного уменьшения степени воспаления и фиброза не отмечено.

Оксидативный стресс и антиоксиданты. В лечении стеатогепатита испытаны витамины Е и С, бетаин и N-ацетилцистеин. Витамины в лечении стеатогепатита в целом оказались малоэффективными. Более того, по последним данным [26], применение витамина Е в высоких дозах (>400 ЕД/сут) ассоциируется со статистически достоверным ростом смертности от всех причин. Сходные данные получены в мета-анализах по изучению эффективности и безопасности поливитаминов в целом [27], в связи с чем в большинстве случаев от рекомендации принимать витамины следует воздерживаться.

Способность бетаина уменьшать степень стеатоза продемонстрирована в экспериментальных работах [18]. Дальнейшие исследования бетаина [29], проведенные в клинике Мейо с использованием биопсии печени, не подтвердили его более высокой, чем у плацебо, эффективности.

Предшественник глутатиона N-ацетилцистеин испытан в лечении 11 больных с НАСГ. Наблюдалось снижение уровня трансаминаз в плазме крови, однако гистологическое исследование не предпринималось [39].

По нашему мнению, потенциал современных антиоксидантов в лечении как НАЖБП, так и различных болезней сердца раскрыт не полностью. Недавние эксперименты, проведенные на биологических моделях [31], свидетельствуют о высокой эффективности антиоксидантов *in vivo*, однако клинические исследования, построенные в соответствии со стандартами доказательной медицины, проведены не были.

«Антицитокины». Лишь в 1 работе [30] показано улучшение как в отношении снижения активности трансаминаз, так и в отношении гистологической картины. Но лечение пентоксифиллином пациенты переносили неудовлетворительно, у 40% больных его отменяли из-за побочных эффектов [8].

Препараты, увеличивающие чувствительность к инсулину: метформин. Последний способен (возможно, за счет активации АМФ-ассоциированной протеинкиназы) повышать чувствительность гепатоцитов и периферических тканей к инсулину. Ему присущи также снижение массы тела, ингибирование глюконеогенеза и липогенеза в печени, стимуляция β -окисления жирных кислот и т.д.

Улучшение, выражавшееся в снижении уровня трансаминаз, показано во всех исследованиях, но гистологическое подтверждение эффективности получено лишь в 3 работах.

Препараты, увеличивающие чувствительность к инсулину: тиазолидиндионы. Спектр свойств тиазолидиндионов делает их препаратами, применение которых при НАЖБП патогенетически обоснованно, однако на практике их использование сопряжено с массой сложностей. Препарат этого класса I поколения — троглитазон — улучшал клиническую картину при стеатогепатите, однако у части пациентов обладал выраженной гепатотоксичностью, а потому был отозван с рынка.

Препаратам II поколения (росиглитазон и пиоглитазон) не было присуще клинически значимое гепатотоксическое действие, ввиду чего их вновь стали активно изучать в лечении НАЖБП, и они продемонстрировали положительные результаты в уменьшении активности трансаминаз, а также в степени стеатоза, некроза и воспаления (по данным биопсии печени). Однако тиазолидиндионы не могут быть рекомендованы в качестве средств выбора при стеатогепатите, поскольку его клинические проявления возвращаются, если лечение прекратить [32].

Прием тиазолидиндионов связан с увеличением массы тела — по всей видимости, из-за перераспределения висцерального жира в подкожную жировую клетчатку.

Использование росиглитазона статистически достоверно ассоциируется с повышением уровня смертности от сердечно-сосудистых осложнений, особенно от хронической сердечной недостаточности (возможно, вследствие задержки жидкости) [33]. Это практически исключает его применение у кардиологических больных.

Аналоги инкретина. Инкретин (другое название — глюкагоноподобный пептид-1) секретируется в постпрандиальном периоде L-клетками кишечника. Среди его эффектов — усиление продукции и секреции инсулина, антагонистическое действие по отношению к контринсулярным гормонам, в том числе ингибирование секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка, снижение аппетита и формирование чувства насыщения. Доступный сегодня препарат — аналог инкретина экзенатид — все шире применяется в лечении пациентов с СД 2. Имеются случаи его успешного применения у больных со стеатогепатитом [34].

Натеглинид. Эффективность натеглинида при стеатогепатите продемонстрирована в 2005 г. [35] у 5 пациентов (улучшение активности печеночных трансаминаз, инсулинорезистентности и гистологической картины).

Применение эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) можно рассматривать как самостоятельное направление при НАЖБП [25]. Препараты ЭФЛ (Эссенциале форте Н) способны конкурентно замещать эндогенный фосфолипид фосфатидилхолин клеточных мембран, восстанавливают поврежденные мембранные структуры клетки, стимулируют синтез эндогенных фосфолипидов, повышают энзиматическую активность и текучесть биологических мембран, что способствует нормализации их проницаемости и улучшению обменных процессов.

ЭФЛ снижают степень окислительного стресса, обладают антиоксидантными свойствами, подавляют трансформацию клеток печени в фибробласты, предупреждают трансформацию звездчатых клеток в collagen-продуцирующие, улучшают функцию рецепторов, в том числе инсулиновых, нормализуют липидный обмен (снижают содержание холестерина и триглицеридов, повышают уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) за счет увеличения активности липопротеинлипазы, повышения внутрисосудистого расщепления хиломикрон и липопротеидов очень высокой плотности (ЛПОНП) и увеличения активности лецитинхолестерин-ацилтрансферазы, участвующей в этерификации холестерина в составе ЛПВП). Наиболее изученным препаратом из группы ЭФЛ является Эссенциале форте Н.

Урсодезоксихолевая кислота обладает целым спектром гепатопротекторных свойств — цитопротективным и мембраностабилизирующим, антихолестатическим, литолитическим, антиоксидантным, антиапоптотическим.

Кроме того, недавно показано, что желчные кислоты играют важную роль в регуляции обмена липидов и углеводов за счет активации фарнезоид-Х-ассоциированного рецептора и рецептора TGR5. Эти пути открывают первую страницу «новой биохимии» желчных кислот.

Первые исследования показали эффективность урсодезоксихолевой кислоты при стеатогепатите в снижении активности «печеночных» трансаминаз. Однако ее эффективность при стеатогепатите не подтверждена в мультицентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, длящемся 2 года. Гистологическая картина (степень стеатоза) и показатели АСТ и АЛТ улучшились как в группе активного лечения, так и в группе плацебо; различия статистически не достоверны; 1/3 пациентов не прошли процедуру биопсии повторно [36].

На наш взгляд, потенциал желчных кислот в лечении НАЖБП раскрыт не полностью; наиболее важным представляется определение групп пациентов, которым может быть максимально полезным применение желчных кислот. Наш опыт использования урсодезоксихолевой кислоты при сочетанной патологии печени и сердечно-сосудистой системы [4], а также при метаболическом синдроме [2] свидетельствует о ее высокой эффективности.

Гиполипидемические препараты: фибраты. Интерес к использованию фибратов проистекает из их способности активировать PPAR α (и посредством этого — β -окисление жирных кислот в гепатоцитах), а также к down-регуляции ряда провоспалительных и профибротических цитокинов (в том числе TGF β) в экспериментальных моделях стеатогепатита [37]. Пилотные исследования с участием больных со стеатогепатитом показали уменьшение активности трансаминаз при применении гемфиброзила, но не клофибрата. Бензафибрат эффективнее уменьшал степень стеатоза [38], лечение фенофибратом в течение 12 мес ассоциировалось с уменьшением степени баллонной дистрофии гепатоцитов, но не выраженности воспаления и фиброза [6].

Гиполипидемические препараты: статины. Действие статинов не ограничивается снижением уровня холестерина плазмы крови. Сегодня изучены так называемые плейотропные эффекты статинов:

- противовоспалительный эффект, включая снижение уровня С-реактивного белка провоспалительных цитокинов;
- снижение адгезии/агрегации тромбоцитов;

- повышение реологических показателей крови, фибринолиза;
- рост эндотелиальной функции (\rightarrow NO и эндотелин-1);
- стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек;
- уменьшение свободнорадикального повреждения [5].

Длительное время статины считали препаратами, которым свойственна гепатотоксичность. В настоящее время эти опасения признаются беспочвенными: повышение уровня АСТ и АЛТ происходит менее чем в 2% случаев, оно преходяще, не сопровождается какой-либо клинической симптоматикой. Тем не менее при значениях АСТ и АЛТ >3 норм согласно существующим рекомендациям статины применять не следует.

При НАЖБП статины тестировали на небольших группах пациентов (5–27 больных); в целом были показаны снижение степени стеатоза по данным УЗИ, уменьшение содержания печеночных трансаминаз и выраженности воспаления, но не степень фиброза. Необходимы дальнейшие исследования, отвечающие стандартам медицины, основанной на доказательствах.

Влияние на фиброз с помощью ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. В экспериментальных моделях выявлено уменьшение степени фиброза печени на фоне применения БАР. В одном небольшом исследовании изучали эффективность БАР лозартана при НАСГ [41], что ассоциировалось со статистически достоверным уменьшением степени воспаления, некроза и фиброза по данным биопсии печени.

Гепатопротективные свойства ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) были косвенно подтверждены в ретроспективном исследовании, выявившем достоверно меньшую частоту развития НАЖБП *de novo* у пациентов, перенесших трансплантацию печени и принимавших ИАПФ [42]. Наши данные также свидетельствуют о возможности уменьшения активности трансаминаз при применении гидрофильного ингибитора ИАПФ лизиноприла у больных со стеатогепатитом [2, 4].

Таким образом, диагностика и лечение НАЖБП представляют собой важную клиническую проблему, требующую особого внимания интернистов. Актуально создание национальных рекомендаций, включающих стандартизованные алгоритмы диагностики НАЖБП, полноценный обзор методов изменения образа жизни, играющих ключевую роль в ведении больных с НАЖБП, особенностей фармакотерапии сопутствующих заболеваний, возможностей применения гепатопротекторов. Изучены новые мишени, влияние на которые может в скором времени привести к формированию новых парадигм лечения НАЖБП.

Список литературы см. на сайте: www.rusvrach.ru

ТHERAPY FOR NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PRESENT AND FUTURE

O. Drapkina, MD; Professor V. Ivashkin, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Non-alcoholic fatty liver disease plays the leading role in the development and progression of a host of liver diseases from steatosis to cirrhosis to develop portal hypertension. The paper considers treatment policy for this widely spread disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, pharmacotherapy, hepatoprotectors.