



¹ ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская академия
последипломного
образования»
Минздравсоцразвития
России

² ЦНИИ
гастроэнтерологии,
Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: современные возможности патогенетической терапии

Д.м.н., проф. И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., проф. Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ²,
С.В. ЯБЛОЧКОВА¹

В статье приведены сведения о распространенности, патогенезе и лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у детей. При лечении НАЖБП целесообразно применение лекарственных препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность и оксидативный стресс. Для коррекции периферической и печеночной инсулинорезистентности у детей применяют метформин, в частности оригинальный препарат метформина Глюкофаж, относящийся к группе бигуанидов. Глюкофаж повышает чувствительность гепатоцитов к инсулину через активацию АТФ-зависимой протеинкиназы, снижая глюконеогенез в печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное заболевание печени у детей и подростков [1, 2]. Известно, что НАЖБП наиболее часто диагностируется у детей с ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией [3]. В связи с ростом заболеваемости НАЖБП во всем мире в 2002 г. Национальный институт диабета, заболеваний системы пищеварения и почек США (NIDDK) создал рабочую группу по клиническому исследованию НАЖБП (NASH CRN) для решения следующих задач: изучение истории развития, патогенеза и определение направлений тера-

пии НАЖБП у детей и взрослых [4, 5]. В 2003 г. по итогам Первого Всемирного конгресса по инсулинорезистентности (Лос-Анджелес, США) НАЖБП была отнесена к числу основных компонентов метаболического синдрома (МС).

Распространенность и диагностика НАЖБП у детей

Впервые изменения печени при НАЖБП, сходные с изменениями при алкогольном гепатите, были описаны J. Ludwig в 1980 г. при обследовании взрослых, употреблявших не более 40 г в сутки абсолютного этанола или вообще не принимавших никакого алкоголя [3, 6]. В дальней-

шем при проведении биопсии печени у тучных детей, у которых не было выявлено факторов риска хронического заболевания печени, обнаружили изменения, сходные с изменениями при НАЖБП у взрослых [7].

В последние десятилетия, в связи с ростом ожирения среди детского населения, проблема НАЖБП у детей привлекает внимание педиатров многих стран мира, включая Японию, США, Канаду, Австралию, Италию [8, 9, 10, 11, 12, 13]. НАЖБП чаще встречается у молодых людей из стран Азии, что, возможно, связано с более высоким уровнем резистентности к инсулину и висцеральным ожирением среди населения этих



стран [14]. Это может быть обусловлено особенностями диеты, уровнем физической активности, социально-экономическим статусом. До сих пор непонятна причина низких показателей распространенности НАЖБП среди афроамериканцев, несмотря на высокие темпы развития диабета у представителей этой этнической группы. Последние исследования генома выходцев из стран Латинской Америки, афроамериканцев и американцев европейского происхождения выявили влияние полиморфизма гена PNPLA3, кодирующего синтез белка адипонутрина, на степень отложения жира в гепатоцитах и выраженность воспалительного процесса в печени [15]. Не исключено, что изменения функционирования этого гена обуславливают этнические различия в распространенности НАЖБП. В настоящее время нет доказательных генетических исследований с использованием многонациональной когорты людей, которые позволили бы точно определить факторы, защищающие печень от развития НАЖБП. По оценкам Всемирной организации здравоохранения на 2006 г., у детей с ожирением в возрасте 5–17,9 лет, проживающих на территории Европейского Союза, жировая дегенерация печени определялась в 27,9% случаев, то есть у 1,42 млн детей [16]. В США наблюдается эпидемия детского ожирения, а распространенность НАЖБП составляет около 10% [17, 18].

Изучение распространенности НАЖБП у детей представляется трудной задачей, поскольку только морфобиоптическое исследование печени является «золотым стандартом» диагностики данной патологии. Для выявления НАЖБП у детей определяли уровень аминотрансфераз сыворотки крови в сочетании с ультразвуковым исследованием печени. A. Franzese и соавт. (1997) показали недостаточную корреляцию результатов этих методов исследования: среди 53% детей с ожирением и НАЖБП, диагнос-

тированной с помощью ультразвука, только у 32% больных было выявлено повышение уровня сывороточных аминотрансфераз [19]. Существуют альтернативные подходы к диагностике данной патологии. Так, в период с 1993 по 2003 г. в Сан-Диего (США) проводилась оценка результатов гистологического исследования печени 742 детей в возрасте от 2 до 19 лет, умерших от неестественных причин. Высокая частота НАЖБП была отмечена среди тучных детей и составила 38% [1].

НАЖБП чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Эти половые различия обусловлены тем, что андрогены не оказывают протекторного действия, а по некоторым данным, даже могут способствовать прогрессированию НАЖБП [20].

Ожирение печени у подростков встречается чаще, чем у детей младшего возраста, что можно объяснить интенсивными гормональными изменениями в организме подростка, нарушениями питания вследствие недостаточного родительского контроля, недостаточной физической активности из-за высокой учебной нагрузки [21].

Недавно проведенное эпидемиологическое исследование выявило особенности семейной предрасположенности к НАЖБП. Оказалось, что раннее начало ожирения у отца повышает риск развития НАЖБП у детей [22]. В исследовании, в котором для количественного определения печеночного жира использовали метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), жировая болезнь печени была выявлена у 17% братьев и сестер и 37% родителей детей с избыточным весом без НАЖБП и значительно чаще – у братьев и сестер (59%) и родителей (78%) детей с НАЖБП [23].

Факторы развития НАЖБП

Понятие НАЖБП включает две стадии заболевания:

1. Жировой гепатоз (стеатоз).
2. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Стеатоз характеризуется наличием жировых везикул не менее чем в 5% гепатоцитов и является относительно доброкачественным состоянием [24]. Гистологическим признаком НАСГ помимо жировой дистрофии гепатоцитов является очаговое или тотальное воспаление [25].

Исследования, проведенные среди взрослых, показали, что стеатоз и НАСГ имеют различный прогноз. Стеатоз, как пра-

В настоящее время не существует стандартов терапии НАЖБП, поскольку не доказана эффективность многих предлагаемых для лечения препаратов. Исходя из представления о патогенезе НАСГ, целесообразно применение лекарственных препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность и оксидативный стресс, то есть тех, которые влияют на основные патогенетические звенья развития НАЖБП.

вило, редко становится причиной цирроза печени, в то время как НАСГ – прогрессирующее заболевание печени, которое приводит к развитию фиброза, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной недостаточности у взрослых пациентов [25–28]. При длительном прогрессирующем течении фиброза печени постепенно исчезают все признаки, указывающие на наличие НАЖБП, – стеатоз, воспаление и баллонная дистрофия гепатоцитов, значительно улучшаются или нормализуются показатели уровня аминотрансфераз в сыворотке крови [29]. Поэтому длительно протекающая, нераспознанная НАЖБП приводит к внезапно возникшему циррозу печени, который часто описывается как крип-



тогенный, а не НАЖБП-обусловленный [30]. А.Е. Feldstein и соавт. (2009) на основании результатов долгосрочного наблюдения за детьми с НАЖБП, продолжавшегося в течение 20 лет, показали, что НАЖБП у детей носит прогрессирующий характер. За время наблюдения среди детей были выявлены случаи развития цирроза печени, потребовавшие проведения трансплантации печени [31]. Но, несмотря на то что НАЖБП у детей может прогрессировать до цирроза печени [11, 32], цирроз не рассматривается как стадия данной патологии. Факторы, вызывающие развитие НАЖБП, можно подразделить на две группы. Первая группа факторов включает причины, способствующие развитию вторичной НАЖБП:

- нарушение процессов переваривания и всасывания в тонкой кишке: синдром мальабсорбции, патология тонкой кишки и поджелудочной железы, недостаточное, избыточное, а также парентеральное питание, парентеральное введение глюкозы и др.;

- эндокринные заболевания и нарушения обмена веществ (гипотиреоз, синдром Кушинга и др.);
- инфекционные и воспалительные заболевания органов пищеварительной системы (язвенный колит, болезнь Крона, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, туберкулез, хронический вирусный гепатит С и др.);
- прием тетрациклина, метотрексата, глюкокортикоидов, синтетических эстрогенов и др.;
- действие химических веществ (фитотоксины, токсины грибов, соединения ртути, органические растворители и др.);
- хирургические вмешательства на органах брюшной полости (обширная резекция тонкой кишки, билиарно-панкреатическая стома и др.);
- гипоксия, например, вследствие анемии;
- наследственные и метаболические заболевания (абеталипопротеинемия, галактоземия, болезнь накопления гликогена, болезнь Вильсона – Коновалова и Вебера – Кричена и др.) [33, 34].

Наиболее часто развивается первичная НАЖБП у детей. К сожалению, не все механизмы патогенеза первичной НАЖБП в настоящее время изучены. Доказано, что ведущую роль в патогенезе данного заболевания играет инсулинорезистентность, которая развивается под влиянием генетических и приобретенных факторов, в особенности абдоминального ожирения [35]. Нечувствительность тканей организма к действию инсулина приводит к избыточному поступлению свободных жирных кислот в печень, усиленному липогенезу в гепатоцитах [35] и развитию стеатоза печени. Установлено, что гормональные изменения, происходящие в период полового созревания, также способствуют накоплению жира в печени [36]. N. Rotau и соавт. (1997) показали, что половое созревание связано с увеличением среднего уровня сывороточно-

го инсулина за счет нарастания инсулинорезистентности [37]. А. Moran и соавт. (2008) провели оценку инсулинорезистентности у 507 детей в возрасте 11–19 лет и обнаружили, что начало пубертатного периода у мальчиков связано с увеличением резистентности к инсулину и сопровождается повышением уровня триглицеридов и снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови, несмотря на снижение массы тела [38].

Накопление жира в печени является первичным звеном в патогенезе НАЖБП. С.Р. Day и соавт. (1998) предложили гипотезу «двух ступеней», которая впоследствии была дополнена и усовершенствована другими экспертами [39]. В результате избыточного поступления свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоциты происходит «жировое перерождение» содержащихся в них митохондрий: из-за непосредственного контакта с каплями жира поражаются мембраны этих органелл и происходит проникновение липидов в матрикс, что приводит к нарушению бета-окисления жирных кислот (ЖК) и подавлению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), необходимой для образования и выведения липопротеинов из гепатоцитов. Одновременно увеличивается митохондриальное и пероксисомное окисление ЖК, что приводит к образованию гепатотоксических активных форм кислорода, развитию окислительного стресса и синтезу побочных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [33]. Накопление продуктов ПОЛ вызывает некроз гепатоцитов, развивается воспалительная клеточная инфильтрация ткани печени. Избыточное количество СЖК и продуктов ПОЛ, некроз гепатоцитов провоцируют образование провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8), которые стимулируют активность стеллатных клеток (клеток Ито), продуцирующих компоненты соединительной ткани, и способствуют апоптозу гепато-

NB

Механизм действия метформина

- Снижение глюконеогенеза в печени
- Повышение инсулин-опосредованной утилизации глюкозы в мышцах

Метаболические эффекты метформина

- ↓ Вес
- ↓ Индекс массы тела
- ↓ Окружность талии
- ↓ Лептин
- ↓ Ингибитор активатора плазминогена-1
- ↓ Холестерин липопротеинов низкой плотности
- ↓ Триглицериды
- ↑ Липопротеиновая липаза
- ↑ Холестерин липопротеинов высокой плотности
- ↑ Фибриноген
- ↓ Агрегация тромбоцитов



шению выраженности стеатоза печени [56]. Считается, что диета, обогащенная продуктами с низким гликемическим индексом, более предпочтительна, чем обезжиренная диета, для снижения веса у тучных подростков и взрослых [57]. Используя данный принцип терапии, необходимо помнить о том, что у

зультаты применения метформина в лечении НАЖБП у детей, не страдающих диабетом. Это исследование показало, что прием метформина в дозе 500 мг 2 раза в день в течение шести месяцев способствовал улучшению показателей АЛТ в сыворотке крови и уменьшению стеатоза печени [59]. Исследования, проведенные среди взрослых пациентов, страдающих НАСГ, позволяют предположить, что терапевтический эффект метформина при НАСГ обусловлен потерей веса [60].

Наличие окислительного стресса в патогенезе НАЖБП обосновывает необходимость применения антиоксидантов в комплексной терапии заболевания. Наиболее часто в педиатрической практике для лечения НАЖБП применяется альфа-липоевая кислота, которая обладает выраженным антиоксидантным действием. Альфа-липоевая кислота улучшает энергообеспечение клеток, в том числе и гепатоцитов, путем активного участия в процессах окисления ЖК в митохондриях. Снижение содержания в клетках печени субстрата для синтеза триглицеридов препятствует прогрессированию стеатоза. K.G. Park и соавт. (2008) обнаружили, что альфа-липоевая кислота уменьшает проявления жирового гепатоза печени у больных с инсулинорезистентностью [61]. Альфа-липоевую кислоту рекомендуют принимать в возрастной дозировке натощак, за 30 минут до завтрака. Экспериментальные исследования показали, что витамин Е, являясь естественным антиоксидантом, улучшает показатели биохимических анализов сыворотки крови у детей и взрослых с НАЖБП. Исследование с участием тучных детей с НАЖБП, которые принимали витамин Е в дозе от 400 до 1200 единиц в день перорально в течение 2–4 месяцев, подтвердило эффективность терапии, в частности, была отмечена нормализация уровня АЛТ в крови у данной группы пациентов [62–64]. В то

же время не все исследователи подтверждают роль антиоксидантов в терапии НАЖБП. Так, V. Nobili и соавт. (2008) провели рандомизированное исследование с участием 53 пациентов с НАЖБП в возрасте от 5 до 19 лет. В одной группе пациенты придерживались принципов здорового образа жизни и принимали плацебо, а в другой – антиоксиданты: альфа-токоферол 600 МЕ/сутки и аскорбиновую кислоту 500 мг/сутки в течение 24 месяцев. Выявленные улучшения гистологической картины печени исследователи объясняли тем, что за время исследования пациенты обеих групп снизили вес (в среднем на 5 кг) [65].

В комплексной терапии НАЖБП используют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). По данным Z. Krastev и соавт. (2001), УДХК обладает гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами. В исследовании, проведенном J. Holoman и соавт. (2000) с участием взрослых пациентов, страдающих НАСГ, выявлено, что при приеме УДХК в течение 6 месяцев в крови значительно снизились уровни сывороточных аминотрансфераз и содержания маркера фиброза печени (пептида проколлагена 3-го типа (P1P1P)) [66]. Одно из недавно проведенных исследований показало положительное влияние комбинации УДХК с витамином Е на состояние печени при НАЖБП у взрослых. В результате совместного применения данных препаратов отмечено улучшение гистологической картины НАЖБП, в основном за счет уменьшения степени стеатоза [67].

Таким образом, использование препаратов, способных уменьшать инсулинорезистентность и обладающих антиоксидантными свойствами, в комплексном лечении НАЖБП является патогенетически оправданным. Тем не менее требуется проведение дополнительных исследований, подтверждающих эффективность этих препаратов при данной патологии. ☺

В одном из первых открытых исследований были получены обнадеживающие результаты применения метформина в лечении НАЖБП у детей, не страдающих диабетом. Это исследование показало, что прием метформина в дозе 500 мг 2 раза в день в течение шести месяцев способствовал улучшению показателей АЛТ в сыворотке крови и уменьшению стеатоза печени.

пациентов с высокой степенью жировой инфильтрации печени быстрая потеря веса может спровоцировать развитие некротического воспаления, портально-фиброза и явлений холестаза, усугубив течение болезни [58]. Поэтому потеря веса не должна превышать 0,5 кг в неделю.

Для коррекции периферической и печеночной инсулинорезистентности у детей применяют препарат из группы бигуанидов метформин. Оригинальный препарат метформина Глюкофаж одобрен к применению при сахарном диабете 2 типа у детей старше 10 лет в качестве монотерапии, а также в комбинации с инсулином в странах Европы, в США и России. Данный препарат повышает чувствительность гепатоцитов к инсулину через активацию АТФ-зависимой протеинкиназы, снижая глюконеогенез в печени. В одном из первых открытых исследований были получены обнадеживающие ре-