



Неалкогольный стеатогепатит: лечение с позиций доказательной медицины

К.м.н. Т.В. ЕРМОЛОВА, С.Ю. ЕРМОЛОВ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, ассоциированное с метаболическими расстройствами, не обусловленными воздействием алкоголя. Заболевание имеет несколько морфологических форм (стадий): печеночный стеатоз, стеатогепатит, стеатогепатит с фиброзом, цирроз печени.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови, морфологические изменения в биоптате печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите, – жировая дистрофия и воспалительная реакция.

Эпидемиология

НАЖБП встречается в популяции приблизительно у 20–40% населения, при этом у 15–20% больных НАЖБП выявляется цирротическая стадия [52, 63]. В США заболевание поражает до 30% всей популяции [45]. Эпидемиологическое исследование в России, включающее почти 31 тыс. человек, показало, что 27% пациентов, посещающих терапевта, имеют НАЖБП. В районах Сибири частота НАЖБП достигает 31,6% [8, 10]. Частота НАЖБП в Европе составляет 10–15% всех хронических заболеваний печени. Интересно, что 60–80% всех криптогенных циррозов выявляются у пациентов с НАЖБП [55]. Необходимо отметить, что в 10% случаев показанием для трансплантации печени является НАЖБП.

НАЖБП развивается преимущественно в возрасте старше 45 лет, у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин, хотя в последние годы отмечается обратная тенденция. Так, например, в США НАЖБП наблюдается в 3–5 раз чаще у мужчин, что связано с большей распространенностью ожирения.

Большинство авторов рассматривают следующие стадии этого заболевания:

- жиросодержащая печень;
- стеатоз печени;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- цирроз печени («жировой цирроз печени») [58, 82].

Этиология НАЖБП

НАЖБП представляет собой многофакторное заболевание, развивающееся в результате воздействия целого ряда факторов риска: абдоминального ожирения (объем талии более 94 см у мужчин и 80 см у женщин); повышения уровней триглицеридов в крови более 1,7 ммоль/л, холестерина со снижением содержания липопротеидов высокой плотности; повышения артериального давления более 130/85 мм рт. ст.; нарушения толерантности к глюкозе, длительной гипергликемии (сахарный диабет 2 типа); повышения уровня мочевой кислоты в моче более 0,4 ммоль/л и, самое главное, инсулинорезистентности [18, 30, 50]. У пациентов с ожирением НАЖБП

встречается в 40–90%, а при индексе массы тела выше 30 – более чем в 90% случаев [15, 23, 74]. Важную роль в развитии НАЖБП играют такие генетические факторы, как полиморфизм генов, регулирующих окисление жирных кислот, равновесие окислительных процессов в клетке и экспрессию фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [22].

Патогенез НАСГ

В настоящее время общепринятой моделью патогенеза НАСГ является теория двух «толчков». Развитие стеатоза (первичный толчок) происходит в результате последовательных процессов: инсулинорезистентность, стимуляция липолиза и повышение транспорта свободных жирных кислот в печень, угнетение их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров гепатоцитом. Оксидативный стресс (второй толчок – multi-hit) возникает в результате образования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (свободные жирные кислоты являются субстратом для перекисного окисления липидов) и реактивных форм кислорода и цитокинов (ФНО-α, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и др.) [17, 35, 36, 58, 82].

ПОЛ сопровождается набуханием митохондрий, ломкостью лизосом, нарушением целостности клеточных мембран, коллагинообразованием, что приводит к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации – происходит формирование неалкогольного стеатогепатита. Кроме того, продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, ФНО-α, ИЛ-6 вызывают активацию звездчатых клеток, что сопровождается избы-



точной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса – цирроза печени [17].

Клиническая картина НАСГ

Для неалкогольного стеатогепатита, как правило, не характерна яркая клиническая картина. Возможно наличие астенического синдрома, дискомфорта в правом подреберье, гепатомегалии примерно у 50–75% пациентов. На поздних стадиях появляется клиника цирротической стадии с синдромом портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

Диагностика НАСГ

Для диагностики НАСГ необходимо исключить злоупотребление алкоголем в анамнезе, хронический вирусный гепатит, метаболические заболевания печени (болезнь Вильсона, гемохроматоз), аутоиммунные болезни печени, лекарственный гепатит. Диагноз НАСГ – это диагноз исключения [21]. При этом нужно учитывать тот факт, что в клинической практике мы нередко сталкиваемся с гепатитами смешанной этиологии, например, НАСГ и вирусный гепатит, НАСГ и алкогольный гепатит, НАСГ и вирусно-алкогольный гепатит и прочие. Что касается биохимических изменений, то они носят неспецифический характер. Умеренный цитолиз регистрируется у 50–90% больных, соотношение АСТ/АЛТ, как правило, всегда менее 1. В последнее время для боль-

ных хроническими заболеваниями печени в клинической практике рекомендуются новые нормы АЛТ и АСТ: 30 U/L для мужчин и 17 U/L для женщин. Билирубин в норме или умеренно повышен, возможно умеренное повышение щелочной фосфатазы и ГГТП. Нередко одновременно с повышением уровня АЛТ определяется дислиппротеидемия и нарушения углеводного обмена [51].

Некоторые специалисты используют различные индексы для определения риска НАСГ. Например, индекс HAIR (Hypertension, ALT, Insulin Resistance) включает гипертензию, повышение АЛТ и инсулинорезистентность [37]. Индекс ВААТ (BMI, Age, ALT, Triglycerides) включает индекс массы тела (ИМТ) выше 28, возраст старше 50 лет, уровень АЛТ более 2 норм, повышение уровня триглицеридов [74, 82]. J.-H. Lee предложил NAFLD-индекс, который рассчитывается по формуле: $y = 8 \times \text{АЛТ/АСТ} + \text{величина ИМТ}$. При значении индекса менее 31 диагноз НАЖБП маловероятен, если величина y выше 36 – вероятность диагноза более 90%. Специфичность индекса NAFLD составляет 91,2% [57].

Инструментальная диагностика включает УЗИ брюшной полости (УЗ-признаками НАЖБП являются гиперэхогенность печени и гепатомегалия), компьютерную и магнитно-резонансную томографию [67]. Чувствительность УЗИ и магнитно-резонансной томографии для диагностики НАЖБП состав-

ляет 45% и 90,9%, специфичность – 90% и 94% соответственно [80]. Неинвазивными методами оценки активности воспалительных изменений и фиброза в печени являются фиброскан, фибротест и актитест [28].

Тем не менее «золотым стандартом» диагностики НАЖБП остается биопсия печени. Гистологическая картина в печени при этом заболевании характеризуется крупнокапельной жировой дистрофией в 3-й зоне (центролобулярно). Позднее появляются признаки гепатита, фиброза, нередко – цирроза печени. Оценка гистологической активности и фиброза проводится по E. Brunt [31]. Необходимо отметить, что при алкогольном и неалкогольном гепатите морфологическая картина идентична. Однако, учитывая инвазивность метода и риск осложнений, предпочтение следует отдавать неинвазивным методам обследования.

Лечение НАСГ

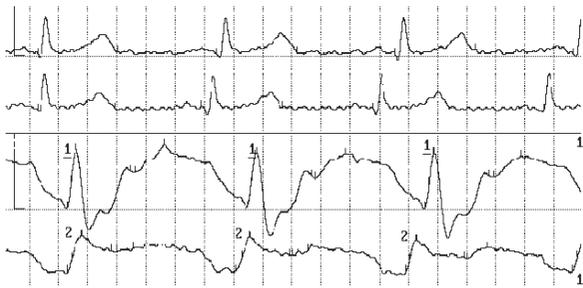
В настоящее время не существует стандартной схемы лечения НАЖБП, основанной на доказательной базе [2, 9]. Стандарты лечения этого заболевания разработаны только для стран азиатско-тихоокеанского региона [40].

Ведение пациентов необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и сахарного диабета. В настоящее время общепризнано, что начинать лечение следует с немедикаментозных мероприятий –

Историческая справка

В 1884 г. Frerichs впервые описал поражение печени при сахарном диабете как диабетический жировой гепатоз. В 1949 г. появились работы А.Л. Мясникова о гепатодистрофии при сахарном диабете. Позднее Н. Thaler в 1957 г. исследовал патологию печени при сахарном диабете, а Zelman в 1952 г. описал изменения печени у пациентов с ожирением [84]. В 1958 г. Westwater и Fainer подтвердили, что у многих пациентов с ожирением выявляются отклонения печеночных тестов и морфологические изменения, уменьшающиеся после снижения веса [83].

В 1960–1970 гг. С.Д. Подымова выделила группу больных, у которых в биоптатах печени был обнаружен стеатоз с мезенхимальной воспалительной реакцией, при дальнейшем ретроспективном анализе охарактеризованный как стеатогепатит. Наконец, в 1980 г. J. Ludwig впервые предложил термин «неалкогольный стеатогепатит», описал НАСГ как самостоятельное заболевание и выявил его основные диагностические критерии: признаки жировой дистрофии печени с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма в анамнезе [64].



1 – РЕО до приема Гепи-Мерц 2 – РЕО после приема Гепи-Мерц

Рис. 1. Изменения гемодинамики на фоне приема Гепи-Мерц (РЕО 1)

исключения алкоголя, отмены гепатотоксичных лекарств, гиполипидемической диеты.

Основной патогенетического лечения НАЖБП являются меры, направленные на преодоление инсулинорезистентности [7, 21, 69]. Многочисленные клинические исследования доказывают, что физические нагрузки способствуют увеличению чувствительности рецепторов к инсулину, а физические упражнения не менее 1 часа в день в сочетании с диетой приводят к достоверно значимому улучшению биохимических и гистологических показателей [23, 33, 49, 72]. Снижение веса на 500–1000 г в неделю сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, снижением инсулинорезистентности, уровня IgA и степени стеатоза в печени [21, 37, 46, 50]. Слишком быстрая потеря веса, в свою очередь, приводит к ухудшению течения заболевания. В европейских клиниках пациенту со стеатозом печени или НАСГ с минимальной активностью первоначально рекомендуют только немедикаментозные методы лечения. Вопрос о назначении медикаментозной терапии решается на последующих визитах при достижении целевого веса. Стандарты ведения пациентов с НАСГ в странах тихоокеанско-азиатского региона в качестве первой ступени терапии также рекомендуют только немедикаментозные мероприятия – диету, увеличение физической активности, снижение веса. При повышении холестерина назначают стати-

ны, возможно также проведение бариатрических операций. Вторая ступень терапии включает лекарственные средства – инсулиносенситайзеры, гепатопротекторы и антиоксиданты (витамин Е, бетаин, урсодезоксихолевая кислота, пентоксифиллин) [40].

При выборе медикаментозной терапии следует учитывать многофакторную природу заболевания. Если диета и физические упражнения не дают результата, назначают препараты для снижения веса – орлистат (блокатор панкреатической липазы). Его эффективностью подтверждается результатами плацебоконтролируемого слепого рандомизированного исследования по лечению пациентов НАСГ в течение 6 месяцев, в ходе которого наблюдалось уменьшение цитолиза, уменьшение стеатоза и фиброза в печени [46].

Поскольку инсулинорезистентность является главным патогенетическим звеном в развитии НАЖБП [15, 21, 65], для ее преодоления используют инсулиносенситайзеры метформин и тиазолидинионы. К сожалению, среди терапевтов широко распространено мнение, что эти препараты нужно рекомендовать только при лечении сахарного диабета. Клинические исследования по изучению эффективности метформина (Сиофора) при НАСГ показали, что использование препарата в дозе 1,5–2 г/кг/сут в течение 6–12 месяцев приводит к уменьшению инсулинорезистентности, снижению аппетита, гликемии, синтеза липидов в печени, усилению окисления жирных кислот, уменьшению уровня триглицеридов, ФНО- α , улучшению биохимической и гистологической картины (снижение стеатоза и фиброза) [32, 81]. Применение метформина по 1,5 г/кг/сут в течение 4 месяцев приводит к уменьшению инсулинорезистентности и цитолитического синдрома [66]. Повторная пункционная биопсия у пациентов, получавших метформин в дозе 2 г в сутки в течение 1 года в рамках рандомизированного исследования, продемонстрировала значительное уменьшение жировой инфильтра-

ции, некровоспалительной активности, а также фиброзных изменений печени [32, 70]. Таким образом, метформин эффективен при НАСГ, в том числе и у пациентов без сахарного диабета [79].

В плацебоконтролируемом исследовании PIVENS, а также ряде других был продемонстрирован противовоспалительный и метаболический эффект пиоглитазона, на фоне терапии которым происходило уменьшение инсулинорезистентности, синтеза жирных кислот в гепатоцитах, воспаления, улучшение гистологической картины печени [29, 42, 73]. Положительные эффекты розиглитазона были продемонстрированы в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании FLIRT-2, где регистрировалось уменьшение инсулинорезистентности, уровня трансаминаз, улучшение гистологической картины печени [29, 71, 75].

При неэффективности немедикаментозных методов лечения дислипидемии при НАСГ рекомендуется применение статинов [60]. При этом следует учитывать их гепатотоксическое действие. Статины не назначаются при цитолизе более 2 норм, лучше одновременно с гепатопротекторами и под контролем печеночных тестов. В ряде плацебоконтролируемых слепых клинических исследований продемонстрирована безопасность и эффективность аторвастатина [38, 47, 53].

Определенный интерес для лечения НАСГ представляют препараты с противовоспалительным действием. Результаты ряда исследований показали, что пентоксифиллин при НАСГ подавляет воспалительный процесс в печени, снижает уровень ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, замедляет процессы фиброгенеза и улучшает микроциркуляцию в печени [20]. Однако исследования эффективности инфликсимаба (моноклональные антитела к ФНО- α) не подтвердили эффективность и безопасность препарата при НАСГ.

Учитывая полифакторный генез НАСГ, помимо коррекции инсулинорезистентности и липидного обмена показано назначение антиоксидантов и гепатопротекторов.



Большинство специалистов считают, что антиоксиданты являются неотъемлемой частью лечения НАСГ [15, 21, 69]. Плацебоконтролируемое исследование по применению витамина Е в дозе 300–800 мг/сут в течение 12 месяцев показало, что при этом варианте терапии происходит уменьшение фиброза в печени при НАСГ [44]. В клиническом исследовании по лечению НАСГ A.J. Sanyal был получен более значимый клинический эффект при сочетании витамина Е с пиоглиситазоном по сравнению с монотерапией витамином Е [78].

Перспективными для лечения данной патологии являются препараты альфа-липоевой кислоты (Берлитион, Тиогама, Эспа-липон), которые снижают уровень холестерина, глюкозы, обладают антиоксидантными свойствами, являясь «ловушкой» для свободных радикалов [16]. Рандомизированное клиническое исследование с применением альфа-липоевой кислоты в комбинации с витамином Е при НАСГ продемонстрировало снижение уровня трансаминаз, ФНО- α , липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [26]. Зафиксирован также положительный эффект назначения альфа-липоевой кислоты в комбинации с метформинном: было отмечено улучшение клинических характеристик, показателей липидного и углеводного обменов, уменьшение УЗИ-признаков стеатоза и гистологической картины печени [3, 12, 62].

Существует положительный опыт по коррекции микробиоценоза кишечника при НАСГ, клинические рандомизированные исследования по применению пробиотиков при НАСГ [62].

На сегодняшний день накоплен большой опыт применения эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале Н, Эссливер, Фосфоглив), силимарина (Гепабене, Легалон) при НАСГ [1, 9]. К основным эффектам препаратов относят мембраностабилизирующее, антиоксидантное, детоксицирующее, антифибротическое действие.

При этом наибольшее количество клинических исследований посвя-

щено оценке эффективности препаратов урсодеооксиголевой кислоты (УДХК). Известно, что УДХК обладает антиоксидантным, мембранстабилизирующим, цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, антифибротическим, холеретическим действием и с успехом может применяться при стеатогепатите [19, 61]. На фоне лечения стандартными дозами УДХК у больных НАСГ происходит достоверное улучшение биохимических показателей [77]. Плацебоконтролируемые мультицентровые исследования по изуче-

токсифиллином при НАСГ в виде уменьшения цитолитического синдрома и фиброза на начальных стадиях заболевания [35].

Перспективным направлением терапии НАСГ является применение L-орнитина-L-аспартата (Гепамерц). Гепамерц – детоксикант, обеспечивающий связывание аммиака, регулирует обмен в гепатоцитах. Препарат, синтезированный в 1960-х гг. в Японии как средство детоксикации при отравлении аммиаком, в последующем использовался для лечения печеночной энцефалопатии. Основной причиной

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Биохимические показатели в динамике

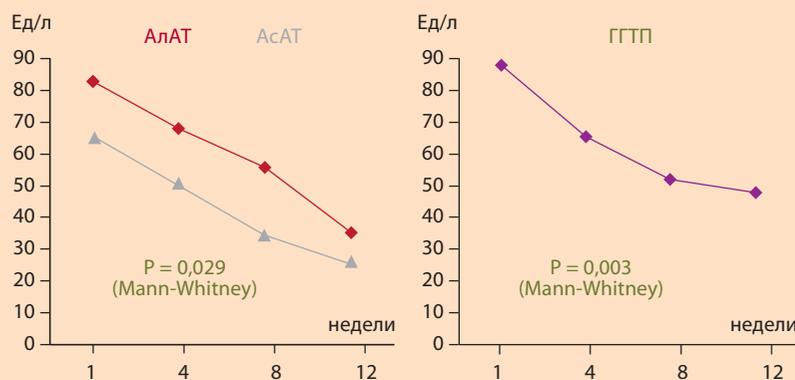


Рис. 2. Динамика биохимических показателей крови

нию эффективности высокодозного (23–28 мг/кг) режима применения УДХК, в свою очередь, не показали преимуществ над стандартными дозировками [59, 77].

Кроме того, в ряде работ было показано снижение уровня N-терминального пептида проколлагена 3 типа и металлопротеиназ в сыворотке крови и улучшение гистологической картины печени при лечении УДХК [35, 48], однако другими авторами не отмечен четкий положительный эффект УДХК в отношении гистологической динамики [53, 56]. Получены данные о высокой эффективности применения УДХК при НАСГ в комбинации с симвастатином в течение 6 месяцев терапии [11]. Рандомизированное исследование показало эффективность УДХК в комбинации с пен-

развития энцефалопатии является повышение концентрации аммиака в крови, применение Гепамерц приводит к увеличению активности ферментов цикла обезвреживания аммиака в печени и мышцах, повышает толерантность к белку.

В настоящее время доказаны также гепатопротективные свойства препарата [2, 14, 41]. В многоцентровом нерандомизированном проспективном когортном исследовании, включающем 1167 больных с хроническими заболеваниями печени (в том числе 648 больных с НАСГ), показана эффективность и хорошая переносимость Гепамерц [41]. В ряде клинических исследований показана высокая эффективность этого лекарственного средства, улучшение биохимических показателей печени при НАСГ [2, 14, 34]. К его основным



Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова



Рис. 3.
Оценка переносимости препарата Гепта-Мерц

гепатопротективным свойствам относят способность повышать энергетический ресурс митохондрий гепатоцитов, анаболический эффект (увеличение синтеза белка), уменьшение дистрофии гепатоцитов, повышение их устойчивости к повреждающим агентам (включая активные формы кислорода), мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие [2, 13, 54].

Наши исследования показали, что гепатопротективные свойства Гепта-Мерц обусловлены в том числе его положительным воздействием на порто-печеночную гемодинамику. Методом полигепатографии было выявлено влияние препарата на пресинусоидальный и на синусоидальный кровоток (рис. 1) [4, 5, 6].

В 2010 г. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова участвовала в многоцентровом нерандомизированном клиническом исследовании, целью которого была оценка терапевтической эффективности (гепатопротективный эффект и влияние на качество жизни) и переносимости препарата L-орнитин-L-аспартат (Гепта-Мерц) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Клиническое исследование проводилось в 18 центрах, обследовано 289 пациентов. Диагноз был

установлен по анамнестическим, клинико-биохимическим данным и УЗИ; критериями исключения были наличие хронического вирусного, алкогольного, аутоиммунного и лекарственного гепатита. Пациенты получали Гепта-Мерц перорально по 1 пакету гранулята (3 г активного вещества) 3 раза в день после еды в течение 3 месяцев. В исследовании было выделено 4 базовых точки-визита (1, 4, 8 и 12-я неделя лечения). Критериями оценки эффективности лечения являлись динамика биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин, общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевины) (рис. 2), динамика клинической симптоматики (астенический, диспептический и болевой синдромы), динамика времени выполнения теста связи чисел (ТСЧ), показателей качества жизни (по опроснику CDLQ, в баллах). Анализ эффективности лечения показал, что к 12-й неделе терапии достоверно уменьшался астенический, диспептический и болевой ($p = 0,007$) синдромы (рис. 2), снижалась активность АЛТ, АСТ ($p = 0,029$) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) ($p = 0,003$), уменьшилось время выполнения теста связи чисел с 41,9 до 36,4 ($p = 0,018$). Пока-

затели качества жизни повысились с 128,2 до 161,2 баллов ($p < 0,001$). Таким образом, лечение пациентов НАСГ с включением Гепта-Мерц на протяжении 3 месяцев способствовало значимому улучшению клинико-биохимических показателей и демонстрировало хорошую переносимость препарата (рис. 3). L-орнитин-L-аспартат (Гепта-Мерц) может быть рекомендован для лечения пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. В дальнейшем необходимо планировать клинические исследования эффективности Гепта-Мерц у пациентов с НАСГ с проведением биопсии печени для оценки гистологической динамики.

Таким образом, многочисленные клинические исследования, посвященные лечению НАСГ, показали эффективность снижения веса, диеты, физических нагрузок, применения статинов (аторвастатина), орлистата, инсулиносенситайзеров (метформина и глитазонов), антиоксидантов-гепатопротекторов (витамин Е, альфа-липоевая кислота, УДХК, L-орнитин-L-аспартата).

Перспективы лечения НАСГ

Продолжается изучение новых звеньев патогенеза стеатогепатита в качестве новых терапевтических мишеней. Примерами являются открытия регуляторной молекулы miRNA, обнаруженной в периферической жировой ткани больных НАСГ [39], гамма-рецептора пролифератора-активатора пероксисом PPAR-gamma, регулирующего накопление липидов и метаболизм глюкозы [68], митохондриального протеин-регулятора HINT2 [24], регулятора инсулинорезистентности KLF6 (Kruppel like factor) [27, 43], селективных ингибиторов апоптоза GS-9450 и TRO 19622 (2-я фаза клинических исследований) [76]. Перспективно использование римонобанта – селективного антагониста рецепторов каннабиноидов CB1, препарат снижает липогенез, повышает уровень адипонектина, улучшает липидный профиль [25]. Необходим дальнейший поиск подходов к диагностике и лечению НАЖБП. ☉

Гепат-Мерц

Больше, чем лечение печени

Эффективен при:

- острых и хронических заболеваниях печени
- печеночной энцефалопатии
- парентеральном питании



ООО «Мерц Фарма»
123242, г. Москва,
пер. Капранова, д. 3, стр. 2
www.merz.ru