

Е.В. БИРЮКОВА
МГМСУ

Неалкогольная жировая болезнь печени: современные возможности лечения

В последние годы все большее внимание врачей привлекает неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) ввиду увеличения заболеваемости населения. Понятие НЖБП объединяет спектр клинико-морфологических изменений печени – от жирового гепатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) до фиброза с возможным исходом в цирроз, развивающихся вследствие воздействия различных факторов у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (6, 8, 12). В большинстве случаев стеатоз печени полностью обратим при условии устранения причин, ведущих к развитию заболевания. Иначе говоря, своевременная диагностика и лечение жирового гепатоза позволяют предотвратить воспалительный процесс (НАСГ) и формирование фиброзных изменений и печеночной недостаточности, лечить которые намного сложнее.

Научное развитие проблема НЖБП получила в 1990-е гг., когда в клинических исследованиях были получены данные о широкой распространенности неалкогольного стеатоза печени, а НАСГ был описан как самостоятельная нозологическая единица (6, 8).

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что НЖБП встречается в основном у взрослых в 17-33% случаев (8, 18, 21). Заболевание выявляют во всех возрастных группах, но значительно чаще у женщин, особенно в среднем и пожилом возрасте. В настоящее вре-

мя ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД 2) считают независимыми факторами риска прогрессирования НЖБП, которая рассматривается как один из компонентов метаболического синдрома. Атерогенные нарушения липидного обмена (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) тоже часто наблюдаются при НЖБП – в 20-81% случаев (16, 18). При ожирении заболевание встречается в 55-74% случаев, частота его возрастает при морбидных формах до 70-93%. Стеатоз печени и НАСГ развиваются соответственно у 95% и 36% больных с ИМТ более 35 кг/м² (11).

Неалкогольный стеатогепатит часто наблюдается у больных с ожирением, подвергавшихся бариатрическим вмешательствам (8). Так, после операции по наложению еюноилеального анастомоза функция печени нарушается в 40% случаев (18). Среди больных СД 2 НЖБП диагностируют в 50-78% случаев (5, 6, 8).

В последние годы наблюдается тревожная тенденция к увеличению частоты НЖБП среди детей. По имеющимся данным, она встречается примерно у 2-3% общей детской популяции и у 53% детей с ожирением (20).

Дополнительный фактор риска НЖБП – питание с высоким содержанием жира (более 30-35%). Доказано, что несбалансированное питание выступает в роли независимого фактора риска развития дистрофических изменений в печени (8, 9).

Патогенетические механизмы развития НЖБП остаются до конца неясным. Современная модель патогенеза НЖБП представлена теорией «двух ударов» (рисунок 1), обуславливающих развитие гепатостеатоза («первый удар») и последующее формирование под влиянием патологических факторов НАСГ («второй удар») (4, 9, 19).

По данным литературы, инсулинорезистентность (ИР) представляет ключевое нарушение в развитии НЖБП (1, 12, 19). Начальный этап развития заболевания – «первый удар» – накопление в цитоплазме гепатоцитов липидов связан в первую очередь с ИР печени, характеризующейся гиперинсулинемией в портальной крови. Гиперинсулинемия вызывает повышенный липолиз, неконтролируемый глюконеогенез, влияет на функцию митохондрий (5, 19).

Интенсивный липолиз, особенно в условиях избыточного отложения висцерального жира, приводит к повышенной продукции свободных жирных кислот (СЖК), которые вследствие анатомо-топографических особенностей поступают через систему воротной вены в печень. Повышению образования СЖК способствует их неадекватная эстерификация, а также снижение активного захвата и последующей задержки СЖК в адипоцитах, что приводит к отложению в печени избытка триглицеридов. О жировой дистрофии печени говорят, когда количество липидов превышает 5% от ее массы, при НЖБП содержание жира

может достигать 40% от массы печени (12).

Последствия избыточной продукции СЖК сводятся к нарушению компенсаторного окисления СЖК и, как следствие, активацией неокислительных путей метаболизма с образованием метаболитов, оказывающих липотоксическое действие на печень. Показано, что избыточное накопление висцерального жира положительно коррелирует с содержанием триглицеридов в печени и снижением чувствительности гепатоцитов к инсулину (19). Увеличение доставки СЖК усугубляет гепатическую ИР и способствует синтезу и секреции печенью ЛНОНП, т.е. интенсификации синтеза атерогенных фракций липопротеидов.

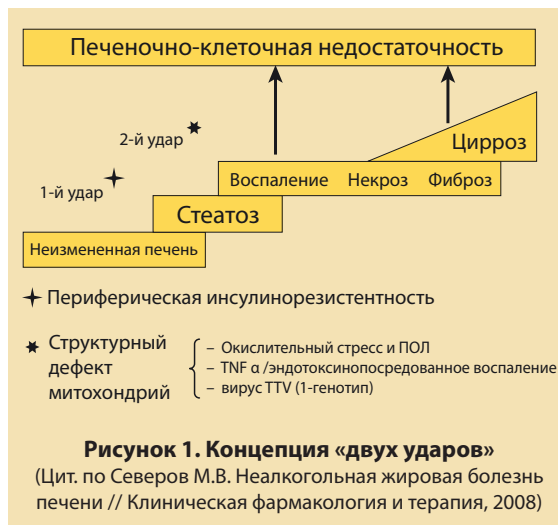
Гиперинсулинемия стимулирует избыточный липогенез *de novo*, так как инсулин может стимулировать ферменты липогенеза через фактор транскрипции регуляторно связывающий стерол протеин-1с (SREBP-1с) даже в условиях ИР. Активация SREBP-1с, индуцированная гиперинсулинемией, увеличивает активность малонил-CoA, тормозящего окисление СЖК, таким образом способствуя накоплению триглицеридов в печени (2, 19).

При стеатозе печени снижается устойчивость гепатоцитов к действию повреждающих факторов. Факторами, вызывающими воспалительный процесс, считают нарушение метаболизма и окисления липидов в клетках, токсическое действие избытка СЖК, а непосредственными причинами гибели гепатоцитов, фиброза – перекисное окисление липидов (ПОЛ) и окислительный стресс, цитокиновый ответ и индукцию Fas-лигандов (рисунок 2) (1, 5, 13).

Появляется все больше научных данных, свидетельствующих о ведущей роли в этом процессе повреждения и дисфункции митохондрий, приводящих к повышению продукции реактивных форм кислорода (РФК), которые участвуют в реализации механизмов окислительного стресса (5, 9, 19). РФК вызывают активацию провоспа-

лительных цитокинов и индукцию Fas-лиганда, обладают прямым цитотоксическим действием на гепатоциты, активируют их апоптоз. ПОЛ индуцирует образование ряда цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, тканевой фактор роста b, интерлейкин-8, и приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды – продукты ПОЛ (4-гидроксиноненал и малондальдегид) – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов (1, 12).

Не совсем ясным остается понимание взаимосвязи развития воспалительных изменений и фиброза в печени при ИР. Вначале жир накапливается в цитоплазме гепатоцитов, оттесняя ядро к периферии клетки. Деструкция гепатоцитов является причиной миграции лейкоцитов: сначала нейтрофилов и макрофагов, а затем и лимфоцитов – запускается хроническое воспаление, которое становится важнейшим независимым факто-



ром прогрессирования жировой дистрофии до стеатогепатита и фиброза печени.

Список факторов, участвующих в формировании стеатогепатоза, достаточно обширен (хотя отдельно каждый из них наблюдается достаточно редко), к числу которых относятся (6, 8, 9):

- лекарственные препараты с гепатотоксическим потенциалом;
- синдром мальабсорбции, развивающийся при наложении илео-еюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропла-



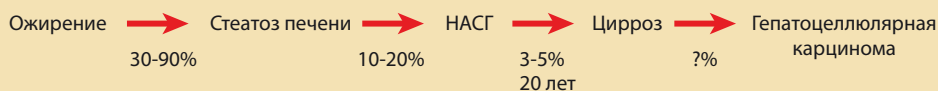


Рисунок 3. Естественное течение неалкогольной жировой болезни печени

(Цит. по Северов М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // Клиническая фармакология и терапия, 2008)

стики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки;

- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания, особенно хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит;

- быстрое похудение;
- длительное (свыше 2 недель) парентеральное питание, не сбалансированное по содержанию углеводов и жиров;

- синдром избыточного бактериального обсеменения кишечника (на фоне дивертикулеза тонкой кишки);

- абеталипопротеинемия;
- липодистрофия конечностей;
- болезнь Вебера-Крисчена;
- болезнь Коновалова-Вильсона.

Частота развития НЖБП вследствие прямого влияния фармакотерапии не превышает 5%, и препараты, способные привести к этому в режиме монотерапии, известны. Например, повышенное отложение жира в печени возможно на фоне приема амиодарона, глюкокортикоидов, верапамила, нифедипина, ацетилсалициловой кислоты, изониазида, рифампицина, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных средств.

У больных с лекарственным ожирением печени избыточное отложение липидов определяется как в гепатоцитах, так и в клетках Купфера. Риск НЖБП увеличивается при полифармакотерапии в случае одновременного приема препаратов, обладающих неблагоприятным лекарственным взаимодействием с точки зрения конкуренции за ферменты цитохрома Р-450 или транспортеры, обеспечивающие поступление веществ в гепатоцит или их перемещение в цитозоле.

Клинически НЖБП характеризуется мало- и бессимптомным течением, не зависящим от степени активности заболевания (6, 7, 12). Пациенты редко предъявляют жалобы, или они не специфичны даже на развернутой стадии заболевания. Наиболее распространенный симптом – астения, реже наблюдается чувство дискомфорта, ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, не имеющие отчетливой связи с провоцирующими факторами. Характерна избыточная масса тела.

Согласно данным литературы, проявления заболевания ограничиваются незначительным увеличением размеров печени (50-75%)

при пальпации, в ряде случаев может встречаться спленомегалия (6, 12, 19). У некоторых пациентов снижается мышечная масса. На стадии цирроза печени обнаруживаются признаки портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии.

Известны два типа морфологической картины гепатостеатоза (1, 7, 12). Чаще встречается так называемое крупнокапельное отложение жира, для которого характерно наличие в гепатоците одной большой вакуоли жира, оттесняющей ядро к периферии клетки. Реже наблюдается мелкокапельный стеатоз, ассоциированный с повреждением митохондрий, которому присуще наличие множества мелких вакуолей жира вокруг ядра гепатоцита, сохраняющего центральное положение в клетке. У больных с НАСГ в ткани печени одновременно отмечается картина паренхиматозного воспаления с баллонной дегенерацией гепатоцитов, появлением телец Мэллори и перисинусоидальным фиброзом.

Функциональные пробы печени у больных жировым стеатозом чаще нормальные; при НАСГ активность ферментов цитолиза и холестаза обычно повышена. НЖБП является наиболее частой причиной случайно обнаруженного изменения печеночных проб, обуславливающей от 60 до 90% всех случаев (12). Биохимический анализ крови обнаруживает умеренное повышение уровня АЛТ/АСТ (в 1,5-3 раза выше верхней границы нормы), в ряде случаев активность АЛТ оказалась выше активности АСТ; напротив, для алкогольного гепатита характерно обратное соотношение между аминотрансферазами. Фактором риска развития фиброза печени считается соотношение АСТ и АЛТ более 1,0. Активность щелочной фосфатазы изменяется менее чем у половины больных, концентрация альбумина в крови почти всегда остается нормальной. Часто определяются гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия и нарушения липидного спектра, тогда как гипербилирубинемия, снижение протромбинового ин-

Тиогамма® – препарат тиоктовой кислоты, который выпускается в различных лекарственных формах, содержащих 600 мг тиоктовой кислоты (флаконах, таблетках, ампулах). Следует подчеркнуть, что Тиогамма® – единственный препарат, который выпускается во флаконах для внутривенных инфузий, готовых к употреблению и содержащих эффективную дозу тиоктовой кислоты 600 мг, т.е. не требуется дополнительное разведение концентрата, что обеспечивает дополнительные удобства и безопасность препарата, поскольку доза его в растворе стандартизована.



Тиогамма®

Меглуминовая соль тиоктовой кислоты



- ✓ **Инновация!**
Готовый раствор для инфузий во флаконах.
- ✓ **Не требует разведения!**
- ✓ **Дозировка 600 мг**
- ✓ **Хорошая переносимость**

Надежно. Удобно. Безопасно.



Вёрваг Фарма

Мы лечим осложнения диабета

декса встречаются редко (5, 7).

У больных НЖБП, по определению, должно быть исключено злоупотребление алкоголем. В сомнительных случаях, когда сбор анамнеза не позволяет исключить воздействие данного фактора, дополнительную информацию дают высокий уровень гамма-глутаминтрансферазы, ферритина и преобладание подъема АСТ, что свидетельствует в пользу злоупотребления алкоголем.

Стоит остановиться на том факте, что хотя НАСГ протекает доброкачественно и бессимптомно, почти в половине случаев отмечается прогрессирование процесса – у 1/6 части пациентов развивается цирроз печени (рисунок 3). Никакие клинико-лабораторные и гистологические данные не позволяют четко предсказать вероятность прогрессирования и выделить больных со стабильным и прогрессирующим поражением органа.

К клинически значимым факторам риска фиброза печени (по данным биопсий) относятся пожилой возраст пациента, значительно повышенный ИМТ, СД 2, со стороны лабораторных показате-

лей – повышенная концентрация АЛТ, гипертриглицеридемия, гипергликемия (5, 6, 12).

Факторы риска прогрессирования НЖБП с развитием фиброза:

- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- индекс массы тела > 28 кг/м²;
- увеличение активности АЛТ вдвое и более;
- уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л;
- наличие артериальной гипертензии;
- сахарный диабет 2 типа;
- НОМА-IR более 5.

К ультразвуковым признакам НЖБП относятся дистальное затухание эхо-сигнала; диффузная гиперэхогенность печени; увеличение эхогенности паренхимы печени; стертость (нечеткость) сосудистого рисунка и умеренная гепатомегалия. Однако диагностика НАЖБ при помощи УЗИ может считаться надежной, когда стеатозом охвачено более одной трети всей печени (7, 12).

ТАКТИКА И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение НЖБП предполагает снижение массы тела пациента и

коррекцию метаболических нарушений (3, 5, 12). Необходимо признать значительную роль изменения стиля жизни – характера питания и оптимальной физической активности в соответствии с широко известными клиническими рекомендациями. Умеренное, постепенное уменьшение массы тела (на 0,5-1 кг в неделю) на фоне гипокалорийной диеты, снижение потребления жира сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных и гистологических показателей даже на стадии воспаления. Следует помнить, что резкое похудение может привести к ухудшению течения заболевания вследствие ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени (1, 12).

Фармакотерапия НЖБП в настоящее время активно разрабатывается. Выбор оптимальной тактики фармакотерапии НЖБП определяется многофакторным генезом болезни, и среди препаратов особое внимание привлекают те, которые обладают мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием (3, 15).

Тиоктовая кислота является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты до ацетил-КоА и α-кетоглутаровой кислоты до сукцинил-КоА (в цикле Кребса) и выполняет несколько важных физиологических функций в организме. Прежде всего это регуляция образования клеточной энергии, связанной с углеводным, жировым обменом и метаболизмом холестерина. Облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А, тиоктовая кислота обладает положительным липотропным действием. Кроме этого, тиоктовая кислота мобилизует жир из депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене, усиливает усвоение аминокислот, синтез глюкозы и белка в печени (2, 10, 15).

Тиоктовая кислота является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты до ацетил-КоА и α-кетоглутаровой кислоты до сукцинил-КоА (в цикле Кребса) и выполняет несколько важных физиологических функций в организме. Прежде всего, это регуляция образования клеточной энергии, связанной с углеводным, жировым обменом и метаболизмом холестерина. Облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А, тиоктовая кислота обладает положительным липотропным действием. Кроме этого, тиоктовая кислота мобилизует жир из депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене, усиливает усвоение аминокислот, синтез глюкозы и белка в печени.

Мощное антиоксидантное действие тиоктовой кислоты состоит в непосредственной инактивации свободных радикалов и восстановлении эндогенных систем защиты от радикалов (глутатион, витамин С, Е), иначе говоря, она обладает двойным антиоксидантным действием (3, 10). Восстановленная форма – дигидролипоевая кислота – служит донором электронов для восстановления витамина С, Е и глутатиона. Альфа-липоевая кислота повышает интра- и экстрацеллюлярный уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови (15). Тиоктовая кислота обладает целым рядом эффектов, способствующих нормализации метаболических процессов в печени: подавление ПОЛ; восстановление структур и функций клеточных мембран гепатоцитов и повышение окисления жирных кислот и ацетата. Назначение тиоктовой кислоты при НЖБП патогенетически оправдано и в силу антифибротического, противовоспалительного эффекта препарата.

Учитывая ведущую роль ИР в патогенезе НЖБП, важным механизмом является обеспечение нормальной чувствительности тканей к инсулину (5, 19). Восстановление чувствительности

тканей к инсулину способствует также сохранности инсулиносекреторной активности β -клеток поджелудочной железы. Применение тиоктовой кислоты сопровождается усилением захвата и утилизации глюкозы клеткой через активацию транспортеров глюкозы и внутриклеточный транспорт глюкозы, повышением чувствительности клеточных рецепторов к инсулину, иначе говоря, способствует преодолению ИР (2, 10, 15). Механизмы влияния тиоктовой кислоты на ИР требуют дальнейшего изучения.

В исследованиях показано, что тиоктовая кислота снижает накопление липидов в скелетных мышцах путем активации аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМПК) – ключевого фермента, обеспечивающего наряду с другими ферментами нормальный метаболизм в тканях. Обнаружено, что применение тиоктовой кислоты уменьшает гепатостеатоз и экспрессию сигнального стерол-связывающего протеина-1с (SREBP-1с), повышает фосфорилирование АМПК в печени и культуре печеночных клеток, ингибирует ДНК-связанную активность и транскрипционную активность протеина-1 и печеночного X-рецептора (2, 16, 17).

Тиогамма® – препарат тиоктовой кислоты, который выпускается в

различных лекарственных формах, содержащих 600 мг тиоктовой кислоты (флаконах, таблетках, ампулах). Следует подчеркнуть, что Тиогамма® – единственный препарат, который выпускается во флаконах для внутривенных инфузий, готовых к употреблению и содержащих эффективную дозу тиоктовой кислоты 600 мг, т.е. не требуется дополнительное разведение концентрата, что обеспечивает дополнительные удобства и безопасность препарата, поскольку доза его в растворе стандартизована.

Лечение НЖБП начинают с внутривенной инфузии тиоктовой кислоты (Тиогамма®, 600 мг/сут.) в течение двух недель. В дальнейшем переходят на пероральный прием препарата Тиогамма по 1 таблетке в день (600 мг тиоктовой кислоты) в течение 2-6 месяцев. Во время лечения необходимо строго воздерживаться от приема алкоголя.

В заключение следует отметить, НЖБП является важной клинической проблемой, особенно среди пациентов, страдающих ожирением, СД 2. Особая роль в лечении этого широко распространенного заболевания, наряду со снижением массы тела, принадлежит положительным метаболическим эффектам препарата тиоктовой кислоты. 

Литература

- Буверов А.О. «Жирная печень»: причины и последствия // Consilium Medicum, 2007; 9 (9): 74-9.
- Бутрова С.А., Елисеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные проблемы // Ожирение и метаболизм, 2007; 2(11).
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Бращенкова А.В., Кравчук Ю.А. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. Формирование стандартов терапии // Consilium Medicum, 2007; 9(9): 79-83.
- Мухин Н., Северов М.В., Лопаткина Т.Н. Неалкогольный стеатогепатит с исходом в цирроз печени // Врач, 2004; 12: 13-6.
- Северов М.В. Неалкогольный жировая болезнь печени // Клиническая фармакология и терапия, 2008; 17(1): 11-6.
- Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение // ПМЖ, 2005; 7 (2): 61-6.
- Павлов Ч., Бакулин И. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения // Врач, 2007; 10: 24-28.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // Hepatology, 2005; 42: 44-52.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study // Hepatology, 2007; 46: 1387-91.
- Bilks A., Wlodec L. Lipic acid – the drug of the future? Pharmacol Rep 2005; 57: 570-7.
- Browning J.S., Szczepaniak L.S., Dobbins L.S. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology, 2004; 40: 1387-95.
- Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin. Liver. Dis. 2004; 24: 3-20.
- Donnelly K.L., Smith C.I. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J Clin. Invest., 2005; 115: 1343-1351.
- Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // Hepatology, 2006; 2 (Suppl 1); 99-112.
- Jesudason E.P., Masilamani J.G., Jebaraj C.E. et al. Efficacy of DL-alpha lipoic acid against systemic inflammation-induced mice: antioxidant defense system. Mol Cell Biochem. 2008; 313 (1-2): 113-23.
- Méndez-Sánchez N., Arrese M., Zamora-Valdés D., Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease Liver International. 2007; 4(27): 424-33.
- Park K.G., Min A.K., Koh E.H. et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways // Hepatology, 2008; 48(5): 1477-86.
- Pendino G., Mariano A., Surace P. et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population based survey in a Mediterranean town // Hepatology, 2005; 41: 1151-59.
- Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. Nonalcoholic Fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. Curr Mol Med, 2009; 9: 299-314.
- Roberts E.A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A «growing» problem? // J. Hepatol., 2007; 6: 1133-42.
- Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Tessari R., Zenari L. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients // Diabetes Care, 2007; 30: 1212-18.