



Поликлиника
«Эксперт»,
Санкт-Петербург
СПбГМУ
им. И.П. Павлова

Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени

Д.м.н., проф. С.Н. МЕХТИЕВ, О.А. МЕХТИЕВА

Одной из самых частых причин нарушений функционального состояния печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В большинстве случаев эта проблема характеризуется хроническим синдромом цитолиза, не связанным с вирусным, аутоиммунным и алкогольным поражением печени. Значительный интерес к НАЖБП обусловлен рядом причин. Одной из них являются результаты нескольких исследований, опровергающих высказанное ранее утверждение о доброкачественном течении заболевания [1, 3, 5, 7, 11].

Согласно определению Американской ассоциации гастроэнтерологов, НАЖБП представляет спектр гистологических изменений, включающих жировой гепатоз (ЖГ), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), стеатогепатит с фиброзом и цирроз печени, общей характеристикой которых является отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах (менее 20–40 г этанола в сутки) [1].

На сегодняшний день установлено, что выявление НАЖБП связано с более высоким риском летального исхода не только от осложнений тяжелых форм заболевания печени, но и значимой угрозой возникновения сердечно-сосудистых катастроф (ССК), способных привести к инвалидизации и смерти пациента. Частота последних, по мнению экспертов, при активной форме заболевания – неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) – может увеличиваться в 3 и более раз. Высокий риск ССК у больных НАЖБП укладывается в рамки общепризнанного мнения о том, что НАЖБП представляет один

из компонентов метаболического синдрома (МС), клиническая значимость которого заключается в значительном ускорении развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и, что еще более важно, манифестации системной эндотелиальной дисфункции.

Отдельной проблемой является то, что общепринятых стандартов диагностики и лечения этой нозологической формы нет.

Эпидемиология

Распространенность НАЖБП в популяции неизвестна, поскольку в большинстве исследований для верификации диагноза используются биохимическая оценка функционального состояния печени, визуализационные методы (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) печени). Исследования, где подтверждение диагноза осуществлялось на основании данных пункционной биопсии печени, как правило, проводились в определенных узких субпопу-

ляциях, например у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением.

Приблизительная распространенность НАЖБП колеблется от 10 до 40%, тогда как частота НАСГ составляет 2–6% [2–6]. Наибольшая вероятность развития НАЖБП зарегистрирована в группе лиц с МС. Частота НАЖБП у больных СД 2 типа и ожирением, по данным различных исследований, варьирует от 70 до 96%. При этом СД 2 типа был отмечен у 10–75%, ожирение – у 30–100%, гипертриглицеридемия – у 20–92% пациентов с НАЖБП [1–9]. Само по себе сочетание диабета и избыточной массы тела повышает риск развития НАЖБП. При популяционном обследовании лиц с ожирением и СД 2 типа стеатоз печени был обнаружен у 100% пациентов, у 50% выявлялся НАСГ, а у 19% – цирроз печени [7].

Несмотря на то, что крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов чаще выявляется при СД 2 типа и ожирении, у здоровых людей также могут обнаруживаться признаки НАЖБП. Так, в США у 20% молодых лиц, рассматриваемых в качестве потенциальных доноров для трансплантации печени, были выявлены признаки НАЖБП, а при проведении аутопсии жертв автокатастроф у 2,7% человек с нормальным весом обнаружился НАСГ [1].

Следует заметить, что НАЖБП встречается во всех возрастных группах, включая примерно 4% детей с нормальной массой тела и 22–53% детей с ожирением [1, 2, 7]. Однако чаще всего НАЖБП, независимо от пола, выявляется в возрасте 40–60 лет [8, 9].



Этиология

Развитие НАЖБП может носить первичный характер и быть следствием синдрома инсулинорезистентности (ИР), как и другие компоненты МС. Кроме того, причиной НАЖБП может быть быстрое снижение массы тела вследствие голодания и после таких хирургических вмешательств, как гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тощей кишки. К другим факторам, способствующим НАЖБП, могут быть отнесены такие заболевания, как липодистрофия, абетопропротеинемия, болезнь Вебера-Крисчена, синдром избыточной бактериальной пролиферации в тонкой кишке, СПИД [3–7].

Патогенез

Модель патогенеза НАЖБП включает два основных этапа – «толчка» заболевания [12]. Первый связан с развитием ЖГ и синдромом ИР. Второй манифестирует в результате окислительного стресса, индуцируемого воздействием биологически активных веществ (свободных жирных кислот (СЖК), фактора некроза опухоли α (TNF- α), лептина и др.) на измененные вследствие стеатоза гепатоциты [11]. Образовавшиеся в результате окислительного стресса реактивные фракции кислорода (РФК) индуцируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран, дегенерацию и некроз гепатоцитов, клеточный апоптоз, экспрессию провоспалительных цитокинов, активацию звездчатых клеток (ЗКП) с последующим развитием воспаления и фиброза в ткани печени [7, 12]. Запуск воспалительных реакций осуществляется через активацию фактора транскрипции NF- κ B (ядерный транскрипционный фактор κ B), который отвечает за экспрессию генов целого ряда провоспалительных факторов (интерлейкины 2, 6, 8, внутриклеточная молекула адгезии 1 (ICAM 1), цитокин-индуцируемый хемоаттрактант нейтрофилов и др.) и ферментов (липоксигеназа, циклооксигеназа, iNOS (индуцируемая NO синтаза))

[7, 11, 12]. При этом воспаление становится дополнительным источником свободных радикалов в печени, усиливая окислительный стресс и способствуя развитию фиброзных изменений [11].

Клиника и диагностика НАЖБП

Как правило, для НАЖБП характерно бессимптомное течение. Жалобы, предъявляемые пациентами, неспецифичны. Наиболее частыми симптомами при НАЖБП являются астения, неопределенный дискомфорт в правом верхнем квадранте живота. Появление кожного зуда, анорексии, диспепсического синдрома, наряду с развитием симптомокомплекса портальной гипертензии, свидетельствуют о далеко зашедшей стадии НАСГ [33]. Развитие цирроза печени характеризуется появлением асцита, печеночной энцефалопатии [1, 4].

При объективном осмотре пациентов с НАЖБП обращают на себя внимание гепатомегалия, которая встречается у 50–75% больных, и спленомегалия, выявляемая у 25% больных [1, 2, 4, 5, 7]. Ожирение или избыточная масса тела отмечена у 30–100% пациентов с НАСГ [3, 6, 8, 9].

При лабораторном исследовании выявляются следующие характерные для НАЖБП изменения:

- повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) не более чем в 4–5 раз отмечено у 50–90% больных, индекс АСТ/АЛТ не более 2, чаще повышена активность АЛТ [1, 7];
- повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) – не более чем у 50% больных [1, 4, 7];
- гипертриглицеридемия – у 20–92% больных [5–9];
- гипергликемия (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2 типа) – у 30–50% больных [1–3, 7–9];
- тромбоцитопения, гипоальбуминемия, повышение билирубина, увеличение протромби-

нового времени у пациентов с далеко зашедшей стадией НАСГ [4, 7];

- нарушение метаболизма железа (повышение уровня ферритина и насыщения трансферрина сыворотки) [3, 14].

Инструментальные методы (УЗИ, КТ, МРТ) дают возможность верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. УЗИ является самым недорогим инструментальным методом диагностики стеатоза печени.

Визуализационные методы диагностики при всей своей информативности не позволяют оценить наличие признаков стеатогепатита, степень НАСГ и стадию фиброза печени [15, 16]. Поэтому с целью верификации диагноза необходимо проведение пункционной биопсии.

Таблица 1. Динамика клинических проявлений НАСГ, n, %

Симптомы	НАСГ (n = 29)		
	1-й день	90-й день	180-й день
Боль, дискомфорт в правом подреберье	11 (37,9)	2 (6,9)*	1 (3,4)*
Гепатомегалия	27 (93,1)	16 (55,2)*	7 (24,1)*

* Различия в группе до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Проведение пункционной биопсии печени у больных с подозрением на НАЖБП и особенно НАСГ может быть рекомендовано:

- пациентам в возрасте старше 45 лет с хроническим синдромом цитолиза неустановленной этиологии;
- пациентам с хроническим синдромом цитолиза неустановленной этиологии и по крайней мере с двумя проявлениями МС независимо от возраста [13].

Морфологическая картина печени

Понятие НАЖБП объединяет спектр морфологических изменений печени, каждое из которых имеет свои характерные черты. Основными морфологическими критериями НАЖБП являются:

- крупнокапельный стеатоз, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, характеризующийся наличием крупных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии дольки;
- баллонная дистрофия гепатоцитов;
- мягкое лобулярное воспаление, преимущественно представленное полиморфно-ядерными лейкоцитами, мононуклеарами;
- перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса [3, 7, 10, 17].

Помимо основных признаков при НАЖБП могут обнаруживаться: гликогеноз ядер 1-й зоны, липогранулемы в дольках, ацидофильные тельца или PAS-позитивные глобулы в клетках Купфера, жировые ки-

Течение НАЖБП

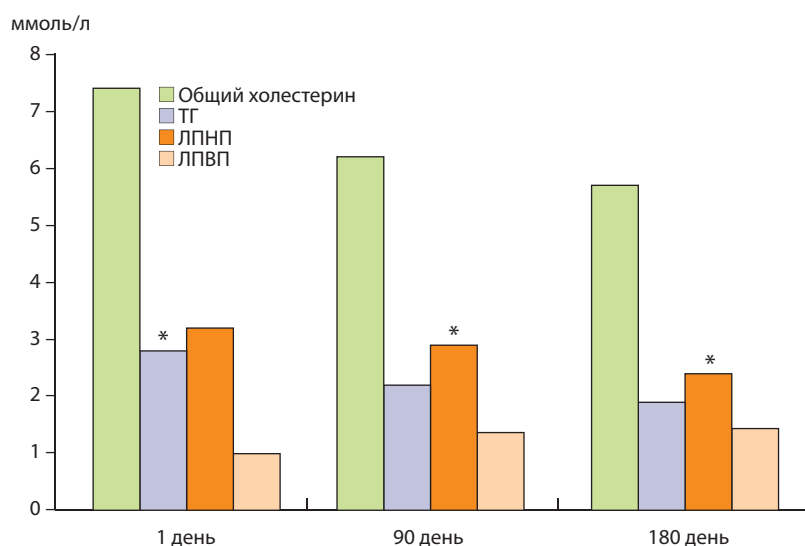
Ранее принято было считать, что НАЖБП протекает доброкачественно. Однако последние исследования показали, что пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск летального исхода, чем в общей популяции, что обусловлено прогрессированием поражения печени и развитием ССК [5, 18]. Высокий риск ССК у пациентов с НАЖБП подтверждается рядом данных, указывающих на большую выраженность субклинических признаков атеросклероза. Одним из таких показателей является толщина интимы (ТИ) сонной артерии, достоверное увеличение которой было обнаружено у больных НАЖБП по сравнению с группой

нормальных, продемонстрировавшим у больных НАЖБП более высокую встречаемость атеросклеротических бляшек в сонной артерии, чем в группе здоровых [24].

Другим субклиническим признаком атеросклероза, обнаруженным у пациентов с НАЖБП, стало выявление эндотелиальной дисфункции. Ряд работ продемонстрировал значимое снижение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных НАЖБП как с СД 2 типа, так и без него. При этом снижение данного показателя коррелировало со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста пациентов, выраженности ИР и других компонентов МС [25, 26].

Тем не менее факторы, способствующие прогрессированию НАЖБП с развитием гепатита и цирроза печени, требуют уточнения. В качестве основных предикторов прогрессирования заболевания рассматривается возраст старше 45 лет, мужской пол, ожирение и СД 2 типа. Это было продемонстрировано в двух исследованиях, в которых были проанализированы 187 человек с криптогенным циррозом печени: 73% из этой группы страдали одновременно ожирением и СД 2 типа [27, 28]. Возраст является не менее важным фактором риска. Так, в клинике Мауо было показано, что фиброз развивается лишь у 4% больных моложе 45 лет, а у пациентов с нормальной массой тела моложе 45 лет не было зарегистрировано ни одного случая фиброза [28]. Анализ 105 больных НАЖБП, подвергнувшихся пункционной биопсии, выявил факторы, способствующие развитию НАСГ:

- системная артериальная гипертензия;
 - высокий индекс ИР;
 - повышенная активность АЛТ.
- Сочетание этих 2 или 3 критериев позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания с формированием НАСГ (чувствительность и специфичность при этом составляют 80 и 89% соответственно) [29].



* Достоверность различий между началом и окончанием терапии ($p < 0,05$)

Рис. 1. Динамика показателей липидного спектра на фоне лечения у пациентов с НАСГ

сты, тельца Маллори в гепатоцитах с баллонной дистрофией преимущественно в 3-й зоне ацинуса, отложения железа в гепатоцитах 1-й зоны или рассеянные вдоль синусоид, мегамитохондрии в гепатоцитах. Нехарактерными для НАЖБП являются мелкокапельный стеатоз, вено-окклюзионные повреждения, флебосклероз, перивенулярный фиброз, преобладание портального воспаления или фиброза, острый или хронический холестаз [17].

здоровых лиц [19–21]. При этом у пациентов с НАСГ увеличение ТИ сонной артерии было более выраженным, чем у больных НАЖБП без воспалительно-деструктивных изменений, и, что более важно, гистологическая степень НАЖБП влияла на ТИ сонной артерии, независимо от таких классических факторов риска атеросклероза, как ИР и компоненты МС [22, 23]. Полученные данные подтверждаются также популяционным исследова-



При аналогичном исследовании с морфологическим контролем были установлены предикторы формирования фиброза у больных НАЖБП:

- индекс массы тела 28 кг/м^2 и более;
- возраст старше 50 лет;
- увеличение активности АЛТ более чем в 2 раза;
- уровень триглицеридов (ТГ) более $1,7 \text{ ммоль/л}$.

Выявление менее 2 критериев позволяет со 100-процентной уверенностью исключить возможное развитие фиброза и цирроза печени [30].

Лечение НАЖБП

В настоящее время все лечебные мероприятия, используемые в терапии больных НАЖБП, можно классифицировать в зависимости от патогенеза заболевания.

1. Лечение синдрома ИР (МС):

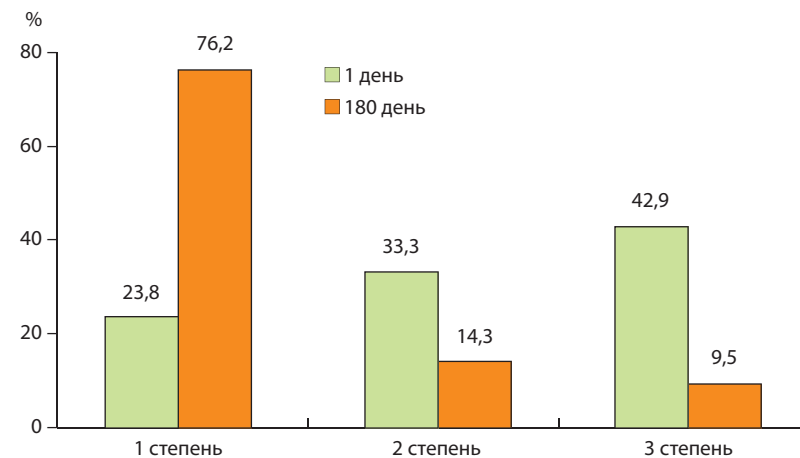
- снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
- повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);
- снижение уровня ТГ (фибраты, статины);
- снижение концентрации TNF- α (пентоксифиллин) [31].

2. Лечение окислительного стресса:

- антиоксиданты и гепатопротекторы (витамин Е, силимарин, бетаин, N-ацетилцистеин, урсодиолевая кислота, α -липовая кислота (АЛК));
- трансплантация печени.

Снижение массы тела

Снижение массы тела оказывает положительный эффект на течение НАЖБП, так как приводит к уменьшению ИР, увеличивает утилизацию глюкозы клетками, ингибирует окисление липидов. Снижение массы тела только на 5–10% уже приводит к уменьшению гепатоспленомегалии, симптомов НАЖБП и активности АЛТ, АСТ и, как правило, коррелирует с уменьшением стеатоза печени [9, 13, 32, 33]. Однако стоит помнить, что бы-



* Достоверность различий между началом и окончанием терапии ($p < 0,05$)

Рис. 2. Динамика степени стеатоза по данным гистологического исследования у пациентов с НАСГ на фоне лечения

страя потеря веса может привести к развитию «острого» НАСГ с формированием портального фиброза, центральных некрозов на фоне значительного повышения воспалительной активности за счет увеличения поступления СЖК в печень [9, 34]. Наиболее актуальна эта проблема для использования хирургических методов лечения (гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тощей кишки) у пациентов с НАЖБП и ожирением. Это связано с тем, что после подобных оперативных вмешательств вероятность слишком быстрой потери веса, способствующей прогрессированию НАСГ с формированием цирроза и печеночной недостаточности, очень высока. Наиболее опасным с точки зрения развития «острого» НАСГ считается метод еюноилеального шунтирования [9, 35]. Поэтому в настоящее время у пациентов с резко выраженным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м^2) предпочтение отдается методу гастропластики и лапароскопическому бандажированию желудка [35, 36]. Доказано, что для больных ожирением и НАЖБП безопасным и эффективным является снижение массы тела на 500 г в неделю для детей и на 1600 г в неделю для взрослых [34].

В настоящее время активно обсуждается использование в лечении НАЖБП и ожирения препаратов, которые применяются в медицине для снижения веса, в частности орлистата.

Физическая активность

Обязательным условием лечения больных НАЖБП является физическая нагрузка. Она оказывает положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину, при этом увеличивает поступление СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление, тем самым обеспечивая уменьшение ИР. Степень снижения ИР, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3 раз в неделю, общей продолжительностью 8–10 часов. Однако не у всех пациентов физическая нагрузка приводит к уменьшению массы тела и улучшению показателей липидного обмена. Поэтому сочетание гипокалорийной диеты и физической нагрузки у больных НАЖБП является не только базисной терапией заболевания, но и важным диагностическим фактором. Так, при отсутствии нормализации воспалительных изменений в печени на фоне соблюдения диетических рекомендаций и активного

гастроэнтерология

образа жизни необходимо дифференцировать другие заболевания печени [1].

Для больных СД 2 типа и НАЖБП важным остается хороший метаболический контроль (оптимальными считаются нормальные уровни гликемии натощак и после еды).

Лекарственная терапия

Для уменьшения ИР у пациентов с НАЖБП могут быть использованы препараты, широко применяемые в диабетологии для лечения СД 2 типа. Одним из таких средств является метформин. Его положительные эффекты на состояние печени обусловлены следующими механизмами действия:

- подавление липолиза в жировой ткани;
- подавление экспрессии TNF-α в печени [37].

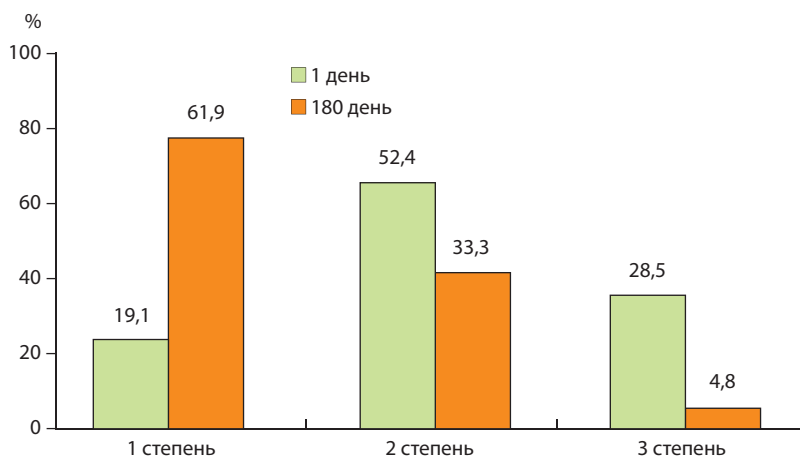
В двух исследованиях назначение метформина в суточной дозе 1500 мг больным с НАСГ в течение 4–6 месяцев привело к снижению массы тела, нормализации активности трансаминаз, уменьшению размеров печени, снижению концентраций в крови ТГ и холестерина. Эти результаты были связаны с уменьшением явлений ИР у наблюдаемых пациентов [38, 39]. Назначение метформина в суточной дозе 1000 мг на протяжении 24 недель приводило к снижению показателей цитолитического синдрома, индекса ИР (НОМА)

формина в качестве одного из базисных препаратов в лечении НАЖБП [38].

Кроме этого, метформин не рекомендуется применять у пациентов с далеко зашедшими формами НАЖБП, протекающими с синдромом печеночной недостаточности, из-за риска развития лактатацидоза [41]. Наблюдались также случаи идиосинкразической гепатотоксичности метформина с развитием острого гепатита на фоне его приема [38].

Вторая группа лекарственных средств, влияющих на ИР у пациентов с НАСГ, представлена тиазолидиндионами (пиоглитазон, розиглитазон). Эти препараты, действуя через ядерные PPAR-γ, изменяют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов, что в присутствии эндогенного инсулина приводит к повышению захвата глюкозы периферическими тканями, снижению глюконеогенеза в печени, уменьшению липолиза, снижению концентрации в плазме крови ТГ и СЖК. Активация PPAR-γ в ЗКП тормозит синтез коллагена и фиброгенез *in vitro* и *in vivo* [42]. Таким образом, агонисты PPAR-γ могут найти применение в лечении НАЖБП благодаря своим механизмам действия. Есть сообщения об улучшении биохимических показателей крови, уменьшении воспаления и стеатоза в печени у пациентов с НАСГ, принимавших тиазолидиндионы в течение 3–12 месяцев [13, 38, 43]. Но в целом вопрос применения этой группы препаратов у больных НАЖБП требует проведения дальнейших исследований.

Учитывая патогенез заболевания, у пациентов с НАЖБП может оказаться эффективным применение гиполипидемических средств, снижающих уровень ТГ. К таким препаратам относятся, в первую очередь, фибраты. Однако не существует общепринятого мнения в отношении их применения у пациентов с НАЖБП. В проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании было отмечено снижение



* Достоверность различий между началом и окончанием терапии ($p < 0,05$)

Рис. 3. Динамика степени активности гепатита по данным гистологического исследования у пациентов с НАСГ на фоне лечения

- уменьшение продукции глюкозы в печени за счет подавления глюконеогенеза и окисления липидов и СЖК;
- повышение чувствительности периферических тканей к инсулину на 18–50% путем усиления связывания инсулина с рецепторами, нормализации активности тирозинкиназы, улучшения транспорта глюкозы белками – переносчиками GLUT-1 и GLUT-4;
- анорексигенный эффект периферического типа;
- снижение концентрации ТГ в плазме;

и уменьшению стеатоза печени по данным МРТ [40]. Однако не существует единого мнения о влиянии метформина на морфологические изменения в печени у пациентов с НАЖБП, поскольку не во всех исследованиях были получены данные, подтверждающие положительное действие метформина на показатели воспаления и фиброза [14]. Анализ работ по изучению эффективности метформина у больных НАЖБП, проведенных до настоящего времени, показал, что полученных в них данных недостаточно для стандартизации назначения мет-



уровня ТГ, нормализация биохимических показателей крови у пациентов с НАСГ, принимавших гемофибозил в течение 4 недель [44]. В другой работе была продемонстрирована неэффективность клофибрата [45]. Несмотря на кажущуюся безопасность этих препаратов, не следует забывать о возможности развития фибрат-индуцированных гепатитов. Есть данные о применении у больных НАСГ статинов, в частности аторвастатина. Его назначение пациентам с НАСГ и дислипидемией в дозе 10 мг в сут-

положительное влияние на биохимические показатели и стеатоз, но ее влияние на гистологические характеристики НАСГ требуют дальнейшего изучения [45].

Давно известно, что АЛК является мощным антиоксидантом, обладая рядом эффектов, способствующих нормализации метаболических процессов в печени:

- повышение содержания детоксицирующих субстанций в гепатоците (глутатион, цистеин);
- подавление ПОЛ;
- восстановление структур и функций мембран гепатоцитов;

Таблица 2. Динамика показателей цитолитического и холестатического синдромов у пациентов с НАСГ на фоне лечения, $M \pm t$

Показатель	НАСГ (n = 29)			Изменение относительно исходного уровня
	1-й день	90-й день	180-й день	
АЛТ, Е/л	73,9 ± 8,4	51,8 ± 6,0*	39,1 ± 3,9*	34,4 ± 4,7
АСТ, Е/л	57,5 ± 7,1	41,5 ± 5,0	34,7 ± 3,5*	22,4 ± 4,0
ГГТП, Е/л	78,4 ± 8,4	57,5 ± 5,7*	48,9 ± 3,8*	29,6 ± 5,2
ЩФ, Е/л	155,6 ± 14,4	116,9 ± 11,6*	99,4 ± 9,6*	56,2 ± 6,0
Общий билирубин, мкмоль/л	20,7 ± 1,3	17,7 ± 0,8*	14,6 ± 0,7*	6,1 ± 0,4

* Различия в группе до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,05$)

ки в течение 38 недель было связано с достоверным снижением активности АЛТ, ГГТП, уровня общего холестерина и ТГ, а также с гистологическим уменьшением степени стеатоза. При этом не было получено положительной динамики воспалительных изменений и фиброза [46].

Назначение антиоксидантов у больных НАЖБП оправдано наличием такого важного патогенетического звена в развитии НАСГ, как окислительный стресс, однако имеющихся данных недостаточно, для того чтобы оценить эффективность того или иного препарата.

Применение при НАЖБП урсодеохсихолевой кислоты, обладающей цитопротективным, иммуномодулирующим и антиаппетозным эффектами, в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение года оказало

- повышение окисления жирных кислот и ацетата (предупреждение развития стеатоза гепатоцитов);
- снижение продукции провоспалительных цитокинов;
- антифибротический эффект [47].

Кроме этого, применение АЛК у пациентов с НАЖБП оправдано ее влиянием на жировой и углеводный виды обменов, что обусловлено торможением синтеза холестерина, подавлением высвобождения СЖК из жировой ткани и ускорением их окисления, а также усилением захвата и утилизации глюкозы клеткой через активацию глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы, повышением чувствительности клеточных рецепторов к инсулину [47].

В целом отсутствие однозначных данных по вопросу использования того или иного препарата в лечении НАСГ требует разработки стандартов диагностики и лечения этого заболевания для практической медицины.

В связи с этим нами было проведено исследование по оценке эффективности комбинированной терапии метформином и АЛК у больных НАСГ.

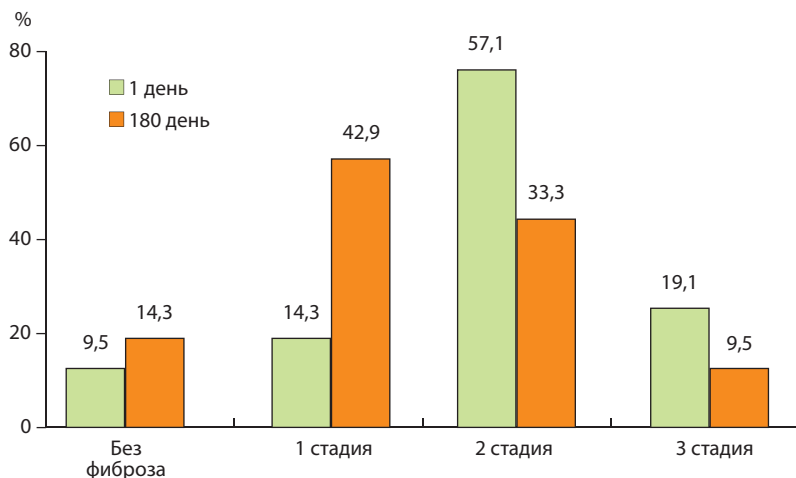
Материалы и методы

В исследование было включено 29 пациентов с СД 2 типа и НАСГ (средний возраст $57,6 \pm 0,6$ лет, 16 мужчин, 13 женщин). Диагноз заболевания был подтвержден данными пункционной биопсии. Группы сравнения в данном исследовании не было ввиду сложности набора пациентов на инвазивное исследование.

Адекватный метаболический контроль был достигнут диетой и приемом метформина (препарат Сиофор производства «Берлин-Хеми», Германия) в индивидуально подобранной дозировке до начала исследования (гликозилированный гемоглобин менее 6,5%). Всем пациентам проводился курс АЛК (препарат Берлитион производства «Берлин-Хеми», Германия): по 600 мг Берлитиона внутривенно капельно ежедневно в течение 14 дней, в дальнейшем пероральный прием препарата в суточной дозе 600 мг однократно в течение 6 месяцев. Период наблюдения за больными составил 6 месяцев с проведением контрольных клиничко-лабораторных, инструментальных исследований через 90 и 180 дней.

На фоне проводимого лечения у большинства пациентов уже к 90-му дню наблюдения отмечался регресс клинических проявлений НАСГ, а к моменту окончания терапии в большинстве наблюдений отсутствовали клинические проявления болевого, диспепсического и астеновегетативного синдромов, практически полностью купировалась гепатомегалия (табл. 1).

гастроэнтерология



* Достоверность различий между началом и окончанием терапии ($p < 0,05$)

Рис. 4. Динамика стадии фиброза печени по данным гистологического исследования у пациентов с НАСГ на фоне лечения

На 90-й день приема препарата наблюдалось снижение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП и уровня общего билирубина. Положительная динамика в изменении биохимических показателей сохранялась и к 180-му дню исследования (табл. 2).

Не менее важной для пациентов с СД 2 типа явилась положительная динамика показателей углеводного и липидного обменов на фоне лечения Берлитионом. После 6-месячной терапии у больных НАСГ было зарегистрировано достоверное улучшение показателей углеводного обмена. Так, статистически достоверно снизились уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) на $0,6 \pm 0,5$ ммоль/л (с $6,1 \pm 0,1$ до $5,5 \pm 0,06$ ммоль/л), уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на $0,84 \pm 0,07\%$ (с $6,4 \pm 0,1$ до $5,6 \pm 0,07$) и показатель НОМА-IR на $2,4 \pm 0,3$ (с $6,9 \pm 0,7$ до $4,5 \pm 0,2$) ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалось достоверное снижение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) – на $7,1 \pm 0,5$ мкЕд/мл (с $25,1 \pm 1,2$ до $18,1 \pm 0,7$ мкЕд/мл).

Применение Берлитиона оказало положительное влияние на профиль липидов в сыворотке крови. В частности, на фоне проводимого лечения отмечалось статистически достоверное увеличение

содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) от исходного уровня на 44% (с $1,0 \pm 0,04$ до $1,44 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,05$). Наблюдалась общая тенденция в снижении уровней общего холестерина, ТГ и ЛПНП. Снижение уровня ТГ произошло в среднем в 1,5 раза по сравнению с исходными данными (с $2,8 \pm 0,1$ до $1,9 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,05$). Уровень общего холестерина уменьшился в среднем на 23% (с $7,4 \pm 0,2$ до $5,7$ ммоль/л, $p < 0,05$), что свидетельствовало о гиполипидемическом действии Берлитиона, связанном с угнетением синтеза эндогенного холестерина (рис. 1).

Влияние Берлитиона на уровень ЛПВП у больных данной категории имеет особое значение, так как этот показатель является одной из базисных характеристик метаболического синдрома. При этом применение комбинированного с Берлитионом лечения способствовало достоверному росту этого показателя, преимущественно за счет улучшения функционального состояния печени. Полученный эффект в перспективе может рассматриваться как отдельное направление терапии у пациентов НАЖБП.

Наиболее важным в оценке эффективности проводимого лечения являлось повторное гистоло-

гическое исследование биоптатов печени, которое было выполнено у 21 пациента. После окончания курса по результатам контрольной пункционной биопсии было установлено, что лечение больных СД 2 типа и НАСГ Берлитионом сопровождалось значимым уменьшением степени стеатоза в печени. Так, отмечалось достоверное уменьшение 2-й и 3-й степени за счет возрастания 1-й (рис. 2). Аналогично степени стеатоза была отмечена регрессия воспалительных изменений в печени, что выражалось в снижении активности деструктивного процесса (рис. 3).

Оценка стадии фиброзных изменений в печени свидетельствовала об отсутствии дальнейшего прогрессирования фиброза и значимого увеличения числа пациентов с перипортальным фиброзом (рис. 4).

Результаты исследования показали положительное влияние комбинированной терапии Берлитионом и Сиофором не только на клинико-лабораторные синдромы у больных НАСГ, но и на степень морфологических изменений в печени, выраженность которых имеет значение как для течения НАЖБП, так и для формирования системной ИР, являющейся основной причиной развития МС. Поэтому Берлитион, наряду с другими антиоксидантами, может рассматриваться как основной препарат базисной терапии НАЖБП.

Таким образом, НАЖБП представляет серьезную междисциплинарную проблему не только в разделе гепатологии, но и затрагивает интересы кардиологии и эндокринологии. Именно больные СД 2 типа, ожирением и МС имеют наибольший риск развития НАЖБП и связанных с ней осложнений в виде раннего атеросклероза и ССК. Одной из главных задач в изучении НАЖБП должна стать разработка практических стандартов диагностики и лечения этого заболевания, направленных на улучшение качества жизни пациента и снижение риска летального исхода. ☉