

Современные возможности диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени в поликлинической практике

С.Г. Бурков, С.А. Годунова, Н.Ю. Гурова, Н.В. Егорова,
Н.И. Кулакова, В.И. Леонова, Н.В. Подопрigора, Е.В. Григорьева
ФГБУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ

В статье рассмотрены вопросы эпидемиологии, клинического течения, диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени. Представлены результаты исследования эффективности и безопасности применения L-орнитин-L-аспартата у 48 больных, страдающих неалкогольным стеатогепатитом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, диагностика, лечение.

The article discusses questions of epidemiology, clinical picture, diagnostics and treatment of nonalcoholic fatty disease in the liver. Findings on safety and effectiveness of preparation L-orinitin-L-aspartat in 48 patients suffering of nonalcoholic steatohepatitis are presented as well.

Key words: nonalcoholic fatty disease in the liver, nonalcoholic steatohepatitis, diagnostics, treatment.

В последние десятилетия во всем мире хронические заболевания печени являются предметом пристального внимания. Скрупулезное изучение вирусных, алкогольных, аутоиммунных механизмов поражений печени позволило добиться существенных сдвигов в их диагностике и лечении, однако по-прежнему болезни печени занимают одно из ведущих мест среди причин нетрудоспособности, инвалидизации и смертности. При этом на фоне повсеместного увеличения числа лиц, страдающих сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, все большее значение приобретает проблема изучения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая в ближайшие десятилетия будет встречаться все чаще. Так, по мнению британских гепатологов-трансплантологов из Лондонского King's College Hospital, если ситуация не изменится, то в ближайшие 20–30 лет ожирение станет наиболее частой причиной цирроза печени, требующего проведения трансплантации печени (BBC News, 2008). По данным американских исследователей, из 35 781 пациента, которым была произведена трансплантация печени, число больных, у которых первичным показанием для оперативного лечения явился неалкогольный стеатогепатит, возросло с 1,2% в 2001 г. до 9,7% в 2009 г. (www.medwire-news.md).

НАЖБП включает в себя стеатоз (жировую дистрофию) печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз печени, который, по мнению ряда экспертов, существенно повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Распространенность НАЖБП составляет 20–35%, однако среди больных с ожирением, особенно морбидным, она встречается еще чаще, достигая 90% [5]. Многие годы стеатоз печени считался относительно доброкачественным заболеванием, поскольку функция печени при нем страдает незначительно, однако накопленный опыт показал, что при данном состоянии увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа. В 1980 г. Ludwig впервые ввел новое понятие «неалкогольный стеатогепатит», являющийся самостоятельной нозологической единицей, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные

изменениям при алкогольном гепатите; однако пациенты с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах (в среднесуточной дозе 40 г и больше чистого этанола для мужчин и 20 г и больше для женщин), способных вызвать повреждение печени [3]. Распространенность НАСГ в общей популяции неизвестна. Среди больных, которым проводилась биопсия печени, НАСГ составляет приблизительно 7–9%, при этом алкогольный гепатит встречается в 10–15 раз чаще. Заболевание, как правило, развивается в возрасте 40–60 лет; женщины болеют чаще (соотношение мужчин и женщин — 1:3). По результатам аутопсии, стеатогепатит наблюдается примерно у 6% больных, у которых исключено злоупотребление алкоголем, и у 20% — по результатам биопсии печени в связи с хроническим гепатитом неуточненной этиологии. По данным Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова, доля НАСГ в структуре хронических заболеваний, при которых проводилась биопсия печени, составила 5,2% [2].

В основе НАЖБП лежит инсулинорезистентность и нарушение энергетического обмена между жировой тканью, скелетной мускулатурой и печенью. Жировая дистрофия печени возникает в основном из-за повышенного поступления в печень жирных кислот, что связано либо с избыточным поступлением жира с пищей, либо с повышенным липолизом в инсулинорезистентной жировой ткани. Дополнительный вклад вносит повышенный синтез жиров, уменьшение окисления свободных жирных кислот и нарушение вывода триациглицерола. Патогенез НАСГ, к сожалению, изучен недостаточно. Считается, что в нем играет роль повышение синтеза провоспалительных цитокинов жировой клетчаткой внутренних органов, купферовскими клетками и гепатоцитами, снижение синтеза адипонектина — цитокина, подавляющего воспаление, фиброз и пролиферацию адипоцитов. Это ведет к повреждению клеток, воспалению, апоптозу и фиброзу — типичным проявлениям гепатита на фоне неалкогольной жировой дистрофии печени.

Клинически НАЖБП характеризуется малосимптомным или вовсе бессимптомным течением. Некоторые пациенты (чаще дети) предъявляют жалобы на незначительный дискомфорт в животе, чувство тяжести

или боль в правом верхнем квадранте живота, слабость, недомогание. Чаще больные обращаются к врачу по другим причинам и нарушение функции печени обнаруживается случайно. Во всех случаях необходимо исключить злоупотребление алкоголем. Чаще всего при клиническом обследовании отмечается увеличение размеров печени без симптомов, характерных для ее хронических диффузных заболеваний.

Основным методом инструментальной диагностики НАЖБП является ультразвукография (точность до 80–85%), которая легко позволяет выявить признаки заболевания: значительное повышение эхогенности паренхимы, увеличение затухания эхосигнала в глубоких отделах паренхимы, сглаженность сосудистого рисунка, гепатомегалию. Другим перспективным методом, в последние годы привлекающим все большее внимание исследователей, является непрямая эластография печени, дающая возможность быстро без инвазивного вмешательства оценить выраженность фиброза органа. Компьютерная или магнитно-резонансная томография, контрастная ангиография также используются в диагностике, однако из-за высокой стоимости и/или обременительности их применение для первичной диагностики НАЖБП ограничено. К сожалению, отличить стеатоз печени от НАСГ без биопсии печени невозможно. Для гистологической картины гепатита характерна крупнокапельная жировая и баллонная дистрофия гепатоцитов, воспалительная инфильтрация печеночных долек, возможен перивенулярный фиброз.

Степень фиброза печени во многом определяет тяжесть болезни. Если начальные стадии, как правило, бессимптомны, то выраженный фиброз нередко проявляется характерными признаками цирроза печени. К отдельным факторам риска развития фиброза у больных с НАСГ относятся ожирение, возраст старше 50 лет, принадлежность к белой расе, сахарный диабет, артериальная гипертензия, женский пол, соотношение АлАТ/АсАТ в сочетании с умеренным повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), низкий уровень тромбоцитов. У больных с НАСГ часто определяются нарушения липидного спектра, тогда как гипербилирубинемия, снижение протромбинового индекса и уровня альбумина встречаются редко. Поскольку у данной категории больных в обязательном порядке должно быть исключено злоупотребление алкоголем, дополнительную информацию дают высокий уровень ГГТП, ферритина, преобладание подъема АсАТ.

В настоящее время не существует стандартного метода лечения НАЖБП и НАСГ, который был бы основан на доказательной базе, поэтому основная цель терапии состоит в улучшении биохимических показателей, характеризующих воспаление и цитолиз, замедлении и блокаде фиброгенеза. В любом случае терапия должна начинаться с изменения образа жизни, под которым подразумевают как изменение рациона питания, так и увеличение физических нагрузок. Идеальной диеты не существует. Очевидно, что больные НАЖБП (особенно НАСГ) едят больше, чем здоровые лица, поэтому им в первую очередь необходимо уменьшить калорийность суточного рациона. Одной из рекомендаций может быть совет по ограничению потребления или замене продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами, на содержащие моновенасыщенные (пальмитиновая и олеиновая) и

полиненасыщенные (докозагексаеновая и эйкозопентаеновая) жирные кислоты. К первой группе относятся молоко, арахисовое и оливковое масло, а ко второй — рыбий жир, льняное масло, грецкие орехи.

Физические упражнения повышают чувствительность к инсулину, способствуют уменьшению жировой клетчатки внутренних органов, увеличивают уровень адипонектина и уменьшают проявления стеатоза печени. Для достижения этих целей считается достаточным 3–4 занятий аэробными упражнениями в неделю (при затратах 400 ккал за одно занятие). Доказано, что снижение массы тела на 8–10% по сравнению с исходной сопровождается улучшением гистологической картины НАСГ [5].

Наиболее спорным остается вопрос медикаментозной терапии НАЖБП. За последнее десятилетие поиску подходов к лечению данной категории больных было посвящено большое количество исследований. Общепризнана необходимость коррекции метаболических нарушений (инсулинорезистентности, оксидативного стресса, гиперлипидемии). Одним из эффективных и перспективных направлений лечения НАСГ является преодоление инсулинорезистентности, в том числе при отсутствии клинических признаков нарушения толерантности к глюкозе, с использованием инсулиносенситайзеров (метформин, пиоглитазон, росиглитазон), хотя результаты пробных неконтролируемых клинических исследований метформина оказались разочаровывающими. Значение антиоксидантов (витамин Е, бетаин), гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота, S-аденозилметионин, эссенциальные фосфолипиды) в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами для лечения НАЖБП, и НАСГ в частности, продолжает изучаться. Поскольку не существует медикаментозного средства, однозначно улучшающего течение НАЖБП, поиск перспективного лекарственного агента продолжается. В этой связи можно обратиться к опыту немецких коллег, изучавших эффективность препарата Гепта-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для лечения хронических заболеваний печени [4].

Гепта-Мерц состоит из двух аминокислот — орнитина и аспартата, каждая из которых включается как в общие, так и в специфические для каждой аминокислоты метаболические пути, что и определяет терапевтические свойства препарата. Самое частое показание для назначения Гепта-Мерца — печеночная энцефалопатия, осложняющая заболевания печени (в первую очередь цирроз) любой этиологии и в значительной степени определяющая прогноз. Известно, что только один из пяти больных циррозом печени с симптомами печеночной энцефалопатии выживает в течение 5 лет. Основной причиной развития энцефалопатии является повышение концентрации аммиака в крови: аммиак напрямую действует на ЦНС и потенцирует другие факторы, вызывающие данное состояние. Повышение концентрации аммиака в крови происходит в результате дисбаланса между его образованием и обезвреживанием. Основные реакции образования аммиака в организме: дезаминирование аминокислот и распад мочевины и других азотсодержащих соединений в толстой кишке. Обезвреживание аммиака преимущественно происходит в реакциях орнитинового цикла в печени и путем образования глутамина. Последняя реакция происходит как в печени, так и в мыш-

цах. У больных с заболеваниями печени ее способность обезвреживать аммиак значительно снижается. Поэтому мышцы берут на себя значительную работу по обезвреживанию аммиака и поддерживают определенный баланс между его образованием и обезвреживанием. Применение Гепат-Мерца приводит к увеличению активности ферментов цикла обезвреживания аммиака как в печени, так и мышцах; повышению толерантности к белку, что позволяет рекомендовать адекватную диету и предотвращать потерю мышечной массы [1].

Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на белково-синтетическую функцию печени. Известно, что для полноценного процесса биосинтеза белка в организме в том числе необходимы аминокислоты и нуклеиновые кислоты. Исследования показали, что Гепат-Мерц увеличивает пул и тех и других, а также оказывает стимулирующее влияние на сами процессы биосинтеза белка, поскольку каждая из аминокислот, входящих в состав препарата, дает анаболический эффект. В клинических исследованиях было доказано увеличение синтеза белка в мышцах у больных циррозом печени при назначении препарата. Поэтому в соответствии с анаболическим эффектом, патогенетически обоснованным следует рассматривать назначение препарата при всех гиперкатаболических состояниях: хронических заболеваниях печени, белковой недостаточности любой этиологии и степени выраженности, голодании, хронических инфекционных заболеваниях. Более того, орнитин и аспарат служат субстратами орнитинового цикла, в котором происходит детоксикация аммиака. Орнитино-вый цикл сопряжен с циклом Кребса, который является основным источником энергии у человека. Поэтому при увеличении содержания орнитина и аспарата в организме увеличивается продукция энергии в цикле Кребса. Аспарат приводит к уменьшению зависимости клеток от получения энергии гликолизом и росту получения энергии из жирных кислот, проходящих через печень. Снижается образование молочной кислоты и потребность организма в кислороде за счет усиления бескислородного окисления.

Итак, Гепат-Мерц оказывает многогранное фармакологическое действие на организм: повышает толерантность к белку и оказывает анаболическое действие, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты. Кроме того, аспарат, входящий в состав препарата, повышает проницаемость биологических мембран для ионов калия и магния, приводя к стабилизации заряда мембран, повышая устойчивость клеток к различного рода повреждающим и разрушающим факторам, включая активные формы кислорода. Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие L-орнитин-L-аспарата. Этот эффект особо значим при хронических заболеваниях печени, в первую очередь алкогольной этиологии (гепатите, циррозе).

Как сказано выше, в работе немецких авторов [4], основанной на результатах лечения 1167 больных (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) в 25 медицинских центрах Германии, была доказана высокая эффективность и хорошая переносимость Гепат-Мерца при хронических заболеваниях печени. По итогам работы препарат был рекомендован для симптоматического лечения больных с хроническими заболеваниями пече-

ни, в отношении которых безмедикаментозное лечение оказалось неэффективным. В частности, Гепат-Мерц способствовал улучшению состояния больных жировой дистрофией печени (снижение концентрации трансаминаз и ГГТП приблизительно на 50%) и хроническим гепатитом (снижение показателей на 40-50%). Примечательно, что в этой группе пациентов снижение концентрации энзимов до нормального уровня было обеспечено малыми дозами препарата. В случаях алкогольного гепатита было установлено, что степень снижения первоначальных уровней ферментов зависела от продолжительности лечения, дозировки препарата, а также от того, прекращено ли употребление алкоголя. Минимальной эффективной пероральной суточной дозой Гепат-Мерца является 9 г.

Учитывая все вышеизложенное, мы провели простое открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности L-орнитин-L-аспарата (препарата Гепат-Мерц) в лечении НАЖБП (НАСГ).

Согласно разработанному дизайну исследования, перед его началом (визит скрининга) и после завершения (через 4 нед терапии) каждый пациент прошел клиническое и лабораторно-инструментальное обследование.

Критериями включения служили наличие НАСГ, возраст от 18 до 69 лет, критериями исключения - вирусный, алкогольный, аутоиммунный или лекарственный гепатит/цирроз печени, прием гепатопротекторов, беременность и лактация.

После включения пациента в исследование L-орнитин-L-аспарат (Гепат-Мерц) назначали в дозе 3 г гранулята 3 раза в сутки через 1 ч после еды в течение 4 нед. На контрольном визите через 4 нед терапии проводили повторное обследование.

В исследование было включено 48 больных (19 мужчин и 29 женщин, средний возраст $49,2 \pm 6,8$ года), страдавших НАЖБП (НАСГ). Диагноз заболевания основывался на тщательном анализе характера жалоб больного и данных анамнеза, результатах физикального обследования, теста на цифровую последовательность, лабораторных (общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови — билирубин, глюкоза, белок, холестерин, триглицериды, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП) и инструментальных (ультразвуковая и/или магнитно-резонансная томография печени) исследований (рис. 1, 2).

Анализ характера жалоб во время первого визита показал, что чувство тяжести, ощущение дискомфорта в правом подреберье беспокоили 16 (33,3%) больных, у 11 (22,9%) отмечались признаки астенического синдрома (слабость, утомляемость, раздражительность, снижение работоспособности).

Согласно анамнестическим данным, длительность заболевания составила от 1 года до 7 лет. У 28 больных, по данным ретроспективного анализа амбулаторных карт, повышение уровней трансаминаз носило транзиторный характер на протяжении нескольких лет. У всех больных в последние 6-12 мес до включения в исследование отмечалось стабильное повышение уровней АсАТ, АлАТ и ГГТП в 1,5-2 раза.

Из сопутствующих заболеваний (табл. 1) в первую очередь необходимо выделить гипертоническую болезнь (35,4% случаев), сахарный диабет (29,2%), ИБС (27,1%) и ГЭРБ (25%).

Таблица 1

Характер сопутствующей патологии

Заболевание	Число больных	
	абс.	%
Гипертоническая болезнь	17	35,4
ИБС	13	27,1
Сахарный диабет 2-го типа	14	29,2
Абдоминальное ожирение	21	43,7
Желчнокаменная болезнь	5	10,4
Холестероз желчного пузыря	4	8,3
Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки	4	8,3
ГЭРБ	12	25,0
Подагра	4	8,3
Мочекаменная болезнь	4	8,3
Бронхиальная астма	1	2,1

При физикальном осмотре у 4 больных отмечалось увеличение размеров печени, у 11 — умеренная болезненность при пальпации правого подреберья. Абдоминальное ожирение диагностировано у 21 (43,7%) пациента. В качестве критериев использовали два антропометрических показателя: индекс массы тела ($\geq 30,0$ кг/м²) и окружность талии (≥ 80 см у женщин и 94 см у мужчин).

Тест на цифровую последовательность не выявил патологических отклонений (более 40 с) у 46 больных, в 2 случаях имели место признаки латентной энцефалопатии (55 и 58 с).

В общих анализах крови и мочи диагностически значимых изменений не было отмечено, в то время как при биохимическом исследовании крови зафиксировано повышение уровней АсАТ, АлАТ и ГГТП (табл. 2).

Во всех случаях при ультразвуковом исследовании (см. рис. 1) выявлены признаки стеатоза печени различ-

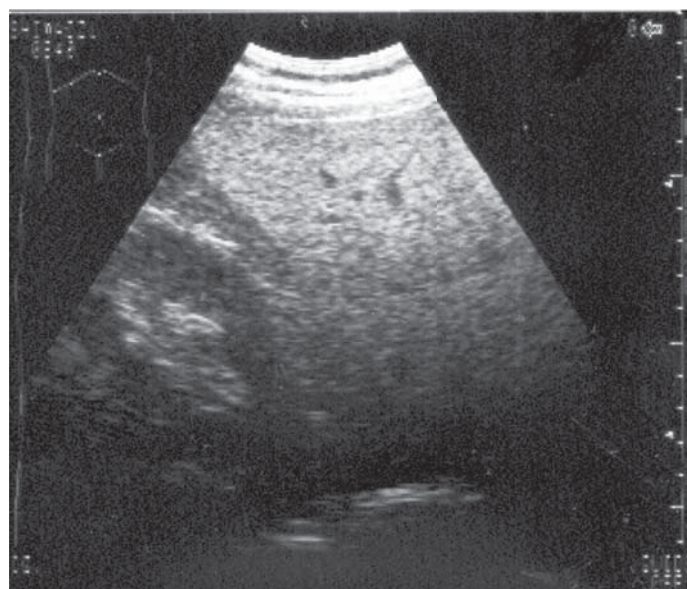


Рис. 1. Эхографическая картина печени при стеатозе.

Таблица 2

Результаты биохимического исследования крови в динамике

Исследуемые параметры	Визит 1	Визит 2 (через 4 нед)
Билирубин, мкмоль/л	13,6±4,1	13,2±5,1
АсАТ, ЕД/л	60,7±7,2	32,7±3,2**
АлАТ, ЕД/л	70,1±5,3	36,2±4,8**
ГГТП, ЕД/л	78,8±6,4	41,1±2,1**
ЩФ, ЕД/л	189,9±17,8	173,9±9,4
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,6	4,7±0,3
Холестерин, ммоль/л	5,2±3,6	4,9±2,3
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,9	1,3±0,7
Мочевая кислота, ммоль/л	291,3±98,9	289,0±79,7
Общий белок, г/л	60,5±4,7	63,4±3,4

*достоверность различий между показателями на визитах 1 и 2 ($p<0,01$).

ной степени выраженности (табл. 3), в то же время эхографических симптомов острого гепатита или цирроза печени не зафиксировано ни в одном наблюдении. У 4 (8,3%) больных в процессе обследования диагностирован холестероз желчного пузыря (у 3 имели место множественные полипы), а у 5 (у 3 впервые) — конкременты желчного пузыря.

Мультиспиральная компьютерная томография (рис. 2), проведенная 24 больным, также позволила подтвердить диагноз стеатоза печени: плотность паренхимы колебалась в пределах от 20 до -10 ед. Н (при норме 50-60 ед. Н).

Следует заметить, что у 32 больных при эзофагогастродуоденоскопии, выполнявшейся по различным показаниям, отсутствовали признаки варикозного расширения вен пищевода.

Таблица 3

Результаты ультразвукового исследования печени

Признак	Число больных	
	абс.	%
Повышение эхогенности паренхимы	48	100
Усиление затухания эхосигнала в глубоких отделах паренхимы	43	89,6
Сглаженность сосудистого рисунка	39	81,2
Гепатомегалия	15	31,3
Спленомегалия	2	4,2
Расширение портальной вены	0	0

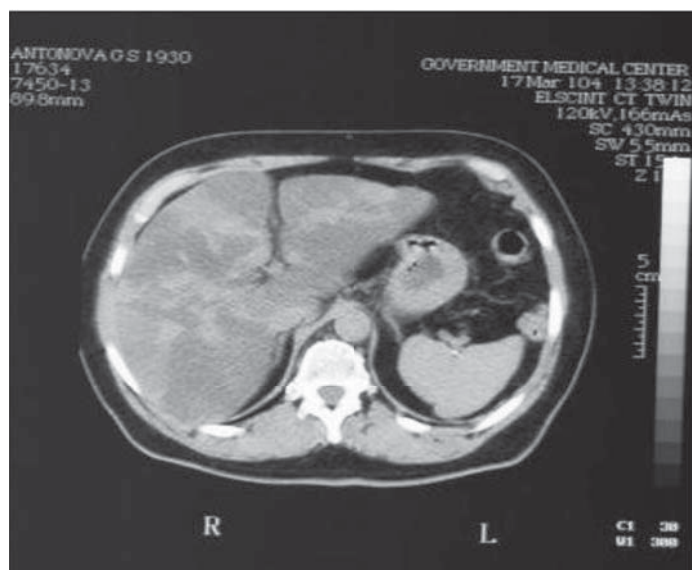


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография печени при стеатозе.

Исследование завершили все 48 пациентов, при контрольном визите на 28–33-й день физикальный осмотр не выявил значимых отклонений, как и клинический анализ крови и мочи. Соблюдение рациональной диеты привело к незначительной потере массы тела (на 1–2,5 кг) у 11 пациентов. Тест на цифровую последовательность свидетельствовал о некотором улучшении когнитивных функций ЦНС, а именно памяти и внимания.

Контрольное ультразвуковое исследование печени не выявило существенного улучшения эхографической картины. Достигнута положительная динамика биохимических показателей крови (см. табл. 2): зафиксировано статистически достоверное снижение средних уровней трансаминаз – АсАТ ($t=3,55$, $p<0,01$), АлАТ ($t=4,74$, $p<0,01$) и ГГТП ($t=5,60$, $p<0,01$). Нормализация показателей имела место у подавляющего большинства ($\chi^2=4,43$, $p<0,05$, d.f.=1) – у 39, или 81,3% больных. У оставшихся 9 (18,7%) отмечено снижение уровней, не достигшее, однако, референсных значений (в среднем на $28,2\pm 3,7\%$).

Переносимость препарата была хорошей, из нежелательных побочных эффектов отмечалась лишь тошнота у 3 больных, которая тем не менее не помешала им завершить курс лечения. Прием препарата никоим образом не сказался на течении сопутствующих заболеваний.

Таким образом, проведенное исследование доказало высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата Гепта-Мерц, который редко дает побочные эффекты и с успехом может применяться для лечения НАСГ. Для лечения больных, страдающих НАЖБП, в частности НАСГ, эффективной является доза 9 г в сутки (по 1 пакетику гранул 3 раза) в течение 30 дней. В то же время представленные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований препарата Гепта-Мерц (с использованием плацебо, больших доз, большей продолжительности) для уточнения полученных результатов для больных, страдающих как НАЖБП (НАСГ), так и другими хроническими диффузными заболеваниями печени.

Литература

1. Надинская М.Ю. Гепта-Мерц: биохимические свойства и клинические эффекты. М., 2008. 12 с.
2. Павлов Ч., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – № 1. – С. 90–94.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литера, 2003. – С. 418–422.
4. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // Медицинский мир. 2001. – № 7–8. – 16.
5. Harrison S.F. Повышение активности печеночных ферментов и жировая дистрофия печени // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание. 2009. – № 3. – С. 232–235.