УДК 616.1/.4

Променашева Т.Е., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Резюме. *На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет в медицине проблему мирового масштаба. НАЖБП подразделяется на две стадии: жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В основе развития НАЖБП – феномен инсулинорезистентности. Важная роль в патогенеза НАСГ отводится оксидативному стрессу. Несмотря на детальное изучение проблемы НАЖБП, до сих пор не существует общепринятых подходов к лечению. Многофакторный ее генез диктует необходимость комплексной терапии. В статье рассмотрены основные современные подходы к лечению на основе звеньев патогенеза. Такой подход к терапии НАЖБП предусматривает назначение гепатопротекторов, к которым относятся эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, препараты расторопши. Однако вопросы лечения до сегодняшнего дня остаются дискуссионными.*

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

Promenasheva T.E., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: UP-TO-DATE MANAGEMENT TACTICS ON TREATMENT

Summary. *To date, nonalcoholic fatty liver disease is in medicine worldwide problem. The NAFLD is divided in two stages: steatosis of the liver and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NAFLD development is based on insulin resistance phenomen. In pathogenesis of NASH important role is played by oxidative stress. Despite detailed study of the problem of NAFLD, until now there is no conventional approaches to treatment. Its multifactor origin requires complex treatment. The article considers the main modern approaches to treatment based on the stages of pathogenesis. Such approach to NASH therapy suggest the administration of hepatoprotectors that include essential phospholipids, ursodesoxiholic acid. However the problems of therapy are under discussion up-todate.*

Key words: *nonalcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, treatment.*

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) представляют серьезную проблему не только гепатологии, но и всей медицины. Активное изучение эпидемиологии, этиопатогенеза, факторов риска НЖБП охватывает период последних трех десятилетий, и подобный интерес к этой нозологической форме оправдан рядом полученных фактов, указывающих на неоспоримую значимость НЖБП для прогноза и качества жизни пациентов. В то же время не существует общепринятых подходов к лечению НЖБП. Можно выделить следующие направления в лечении НЖБП:

1. модификация образа жизни
2. лечение синдрома инсулинорезистентности
3. лечение окислительного стресса

Модификация образа жизни

Пациентам с НЖБП рекомендуется снизить употребление в рационе простых углеводов и жиров, отказаться от напитков фруктозо-обогащенных и увеличить потребление фруктов и овощей [22].

Группой ученых было проведено исследование, целью которого явилось подтверждение роли питания в развитии НЖБП у пациентов с метаболическим синдромом. По завершению исследования авторы пришли к выводу, что нарушения в питании, приводящие к формирования НЖБП следующие: излишнее потребление животных белков и жиров, дефицит клетчатки, антиоксидантов, витаминов B_1, B_2 и PP. Представленные результаты показали взаимосвязь между прогрессированием ожирения, питанием и выраженными морфологическими изменениями печени у пациентов с НЖБП [31]. Роль диеты и на сегодняшний день

остается актуальным направлением в лечении пациентов с НЖБП. К такому выводу пришли исследователи из Чикаго, которые провели обзор литературы по данной тематике, базируясь на доказательствах за последние 10 лет [29].

Поскольку неалкогольный стеатогепатит (НСГ) чаще всего сочетается с ожирением, необходимо измерять индекс массы тела (ИМТ) всем пациентам с этой нозологической формой. Методика измерения ИМТ проста в своем использовании, однако не всегда удается донести до пациента значимость данного метода, поскольку таким больным редко удается снизить вес и особенно поддерживать его сниженным длительное время. В тоже время, влияние снижения веса на течение болезни не всегда может иметь положительный результат [39]. В 1986г. S. Eriksson с соавторами обследовали пациентов с гистологическими признаками НАСГ и массой тела, превышавшей идеальную массу на 50 - 60%. После снижения веса на 9 - 28% у всех больных отмечалась нормализация биохимических показателей, хотя вес больных все еще оставался выше идеального [21, 22]. В связи с этим модификация образа жизни должна включать не только изменения культуры питания, но и внедрение регулярных физических упражнений в качестве одного из направлений терапевтического воздействия у пациентов с НЖБП.

Лечение синдрома инсулинорезистентности

Другой аспект в лечение НАЖБП - повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (тиазолидиндионы, метформин).

Тиазолидиндионы или глитазоны селективно повышают чувствительность инсулиновых рецепторов; посредством связывания с ядерным пероксисомальным пролифератором-гамма (PRARg) индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие свободные жирные кислоты, подавляют синтез жирных кислот в печени, повышают активность клеточного транспортера глюкозы, вследствие чего улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижается ее концентрация, а также инсулина, триглицеридов и свободных жирных кислот в крови [1].

Для росиглитазона продемонстрирован эффект стимуляции АМФ-зависимой протеинкиназы [18]. В то же время, проведенный метаанализ применения тиазолидиндионов у больных СД 2 типа показал, что росиглитазон повышает частоту инфарктов миокарда и сердечной недостаточности, а пиоглитазон увеличивает риск возникновения сердечной недостаточности, что ограничивает дальнейшее изучение их эффективности при длительном лечении НЖБП [34, 38, 42]. Среди препаратов инсулиносенситайзеров меньше всего побочных эффектов отмечено при применении препарата из группы бигуанидов метформина [5].

Было показано, что при лечении метформином НЖБП показатели липидного профиля улучшились у 46.6% больных. Гистологическое исследование биоптатов печени до и после курса лечения демонстрирует уменьшение на фоне терапии выраженности стеатоза печени, баллонной дистрофии гепатоцитов, тенденцию к снижению выраженности некровоспалительных изменений [18, 28]. При использовании этого препарата отмечалась регрессия стеатоза, а в некоторых случаях и фиброза печени [26].

По результатам рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность низких доз метформина без диетических рекомендаций и в комплексе с диетой у пациентов с ожирением без диабета, показано, что при добавлении метформина отмечался более выраженный эффект в нормализации метаболических параметров (уровня глюкозы натощак, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, адипонектина сыворотки), индекса массы тела, окружности талии, снижении выраженности стеатоза по данным эхокардиографии [23]. Существуют работы, авторы которых оценивают эффективность комбинированной терапии метформином с альфа-липоевой кислотой. Совместное назначение этих препаратов способствует регрессии клинических проявлений и биохимических показателей цитолитического и холестатического синдромов при НЖБП, а также явлений дислипопротеидемии, нарушений углеводного обмена. После лечения была отмечена нормализация ультразвуковых признаков НЖБП и морфологических показателей, характеризующих степень стеатоза, активность воспаления, а также замедление прогрессирования фиброзных изменений в печени [11, 14]. Вы-

раженное антиоксидантное действие липоевой кислоты было доказано в экспериментальных и клинических исследованиях [15].

Следующее направление в медикаментозной терапии НАЖБП - снижение уровня триглицеридов (фибраты, статины). В условиях сочетания атерогенной дислипидемии и НАЖБП гиполипидемическая терапия требует дифференцированного подхода. Учитывая общий патогенез заболевания, у пациентов с НАЖБП эффективным является применение статинов, в отношении которых высказываются противоречивые суждения.

С одной стороны, по мнению G. Anfossi et al. (2004), положительный эффект статинов преодолевает риск побочных эффектов со стороны печени при НАСГ сочетающимся с дислипидемией у пациентов с инсулинорезистентностью [36]. Печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии, одновременно представляя орган-мишень, что приводит к неалкогольной жировой болезни печени. В связи с этим при лечении атерогенной дислипидемии статинами и фибратами целесообразно назначение гепатопротекторов. Их выбор зависит от стадии неалкогольной жировой болезни печени. На стадии стеатоза целесообразен прием статинов в комбинации с эссенциальными фосфолипидами, на стадии неалкогольного стеатогепатита прием статинов необходимо сочетать с препаратами урсодеоксихолевой кислоты. У больных с высокой гиперхолестеринемией в достижении целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и снижении побочных эффектов лучшей является комбинация статинов с ингибитором абсорбции холестерина [2]. В то же время, применение статинов сопряжено с риском развития побочных эффектов со стороны печени. Прием статинов может сопровождаться цитотоксическим воздействием на гепатоциты, повышением уровня аминотрансфераз, содержанием фибриногена в крови, активации спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов [3]. Повышение уровня трансаминаз, как правило, бессимптомное и наблюдается при терапии статинами в терапевтических дозах у < 1% больных, в максимальных дозах – у 2,3% больных [24, 33].

По мнению Буеверова А.О., препараты, нормализующие липидный спектр крови, сами по себе в большинстве случаев не оказывают положительного действия на биохимические и гистологические признаки НАСГ, но могут и должны применяться в составе комплексной терапии в целях предотвращения осложнений метаболического синдрома [1]. Таким образом, наличие НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом ограничивает возможности использования гиполипидемической терапии и, как следствие, определяет поиск альтернативных методов лечения дислипидемии у данной категории больных.

Лечение оксидативного стресса

Одним из приоритетов фармакотерапии НАЖБП является применение гепатопротекторов, обладающих активным антиоксидантным в отношении перекисного окисления липидов (ПОЛ), антипролиферативным и антифибротическим потенциалом [1, 4].

Уже много столетий при болезнях печени различного генеза используются плоды расторопши пятнистой. Основным действующим веществом расторопши является силимарин — смесь из четырех флавонолигнанов. В последние десятилетия гепатопротекторные свойства силимарина находят объяснение благодаря раскрытию механизмов действия в экспериментальных и клинических исследованиях, соответствующих требованиям доказательной медицины. Так на экспериментальных моделях продемонстрировано замедление под влиянием силимарина скорости фиброзной трансформации ткани печени, что связывается как с повышением клиренса свободных радикалов, так и с непосредственным подавлением синтеза коллагена. Доказано, что у пациентов с НАЖБП терапия силимарином приводит к уменьшению инсулинорезистентности и уменьшению выраженности маркеров системного воспаления и, следовательно, имеет не только «гепатопротекторный» потенциал, но и может рассматриваться как лечение, направленное на атерогенез [35, 40, 41].

Терапия силимарином может привести к неблагоприятному лекарственному взаимодействию, поскольку in vitro силимарин подавляет активность CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C9 [30, 45]. Кроме того, при длительном применении у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени силимарин может стать причиной нарушения II фазы печеночного ме-

таболизма и развития паренхиматозно–канальцевого холестаза, так как метаболизируется в гепатоцитах путем энергозависимого связывания с гиалуроновой кислотой или сульфурирования и «нагружает» в гепатоците молекулярные системы активного транспорта в желчь органических анионов и желчных кислот [19, 20, 27]. В большинстве случаев этого не происходит, однако очевидно, что препараты силимарина по безопасности уступают гепатопротекторам на основе эссенциальных фосфолипидов.

Эффективность эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) доказана при НАЖБП [13, 17, 32]. Зафиксированы рекомендации по использованию ЭФЛ при данном заболевании [6]. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие обеспечивается в первую очередь путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного слоя мембран [10]. Экзогенные фосфолипиды способствуют активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов. Это, в свою очередь, поддерживает обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала [7, 9]. Кроме того, существуют данные о дополнительных эффектах ЭФ на другие этапы патогенеза НАЖБП: гиполипидемический и гипогликемический эффекты (повышают чувствительность инсулиновых рецепторов), замедляют синтез коллагена и повышают активность коллагеназы (торможение фиброгенеза) [12]. Таким образом, применение препаратов, содержащих ЭФЛ, патогенетически обосновано при МС, сочетающемся с НАЖБП и атерогенной дислипидемией.

В настоящее время для лечения НАЖБП используется урсодезоксихолевая кислота (УДХК) - гепатопротектор, минимизирующий токсичность желчных кислот и обладающий антиоксидантными, мембраностабилизирующими, иммуномодулирующими свойствами, рекомендуется включать в схему лечения пациентов с НАЖБП [15, 16, 25, 43]. Применение УДХК изучалось в нескольких исследованиях. В некоторых небольших по количеству пациентов, включенных в исследование, работах отмечалось значительное уменьшение выраженности стеатоза, воспаления и фиброза, а также уменьшение активности аминотрансфераз [26, 37, 44].

В исследовании, проведенном Pietu F. с 1998 по 2009гг., было отмечено снижение уровня АСТ, АЛТ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) после курса лечения комбинацией урсодезоксихолевой кислоты с витамином Е пациентов с НАСГ [33].

Подводя итог всего вышесказанного, можно сделать вывод, что процесс разработки схемы лечения НАЖБП трудоемкий и требует персонализированного подхода в каждом конкретном случае. На сегодняшний день разработаны рекомендации Американской Ассоциации по изучению печени, Американского Гастроэнтерологического Колледжа и Американской Гастроэнтерологической Ассоциации [8]. Это первый официальный документ, который дает возможность разобраться в многообразие современных схем терапии НАЖБП на основании ключевых звеньев патогенеза. Однако исследования в этой области продолжаются и сохраняют свою актуальность. В пользу этого свидетельствует широкая распространенность неалкогольной жировой болезни печени, неуклонная тенденция к росту этого заболевания и отсутствие единого подхода к лечению НАЖБП.

Литература:

1. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
2. Гиполипидемическая терапия пациентов с неалкогольной жировой болезнью печения / Н.В. Мельникова, Л.А. Звенигородская, Н.Г. Самсонова, Е.А. Черкашова // Клиническая геронтология. – 2011. – №1. – С.45–51.
3. Грищенко Е.Б. Методы коррекции дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Е.Б. Грищенко// Consilium medicum. – 2011. – №1. – С.23–28.
4. Гундерманн К.Й. Неалкогольная жировая болезнь печени: от определения к лечению / К.Й. Гундерманн // Росс. Мед. Вести. – 2009.– Т.XIV. – № 2.– С.1–7.

5. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени - современный взгляд на проблему / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин// Лечащий врач – 2010г. – №5. – С.57–60.
6. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин. – М.: Литтерра, 2003. – Т. 4 – 1046 с.
7. Минушкин О. Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами / О. Н. Минушкин // Consilium medicum. – 2001. – С. 9–11.
8. Практические рекомендации по диагностике и ведению неалкогольной жировой болезни печени: рекомендации Американской Ассоциации по изучению печени, Американского Гастроэнтерологического Колледжа и Американской Гастроэнтерологической Ассоциации / N.Chalasan, [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol.5, №6. – P. 2005– 2023.
9. Сергеева С.А. Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов эссенциале форте и эсслиивер форте / С.А. Сергеева, И.Н. Озерова // Фармация. – 2001. – № 3. – С. 32–34
10. Скаткова С.А. Эссециальные фосфолипиды: воспроизведение или имитация / С.А. Скаткова // Фарматека. – 2001. – №7. – С. 26–32
11. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. Формирование стандарта терапии / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, А.В. Бращенкова, Ю.А. Кравчук// Кафедра терапии усовершенствования врачей №2 ВМА, Санкт-Петербург, 2006г.
12. Щекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени / М.И. Щекина // Consilium medicum. – 2009. – Т.11, № 8. – С. 37–39.
13. Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю.О. Шульпекова // Фарматека. – 2007. – № 6. – С. 48–53.
14. α-lipoic acid in liver metabolism and disease / J. Bustamante [et al.] // Free Rad.Biol.Med. – 1998. – Vol.24. – P.1023–1039.
15. Bellentani S. Immunomodulating and antiapoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? / S.Bellentani // Eur J Gastroenterol.Hepatol. – 2005. – Vol.17. P. 137–140.
16. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis / U.Beuers // Nat. Clin.Pract.Gastroenterol.Hepatol. – 2006. – Vol.3. – P.318–328.
17. Biour M. Drug-induced hepatic diseases / M. Biour, P. Jaillion // Pathol.Biol. – 1999. – Vol.47. – P. 37–928.
18. Caldwell S.H. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents /S.H. Caldwell, C.K. Argo, A.M. Al-Osaimi // J.Clin.Gastroenterol. – 2006. – Vol.40. – P. 61–66.
19. Crocenzi F.A. Beneficial effects of silymarin on estrogen–induced cholestasis in the rat: a study in vivo and in isolated hepatocyte couplets / F.A. Crocenzi, E.J. Sanchez Pozzi // Hepatology. – 2001. – T.34, №2. – P. 39–329.
20. Crocenzi F.A. Silymarin as a new hepatoprotective agent in experimental cholestasis: new possibilities for an ancient medication / F.A. Crocenzi, M.G. Roma // Curr.Med.Chem. – 2006. – T.13, №9. – P. 74–1055.
21. Dietary approach in the prevention and treatment of NAFLD / N. Caporaso [et al.] // Clinical and Experimental Medicine, Gastroenterology Unit, University of Naples. – 2012. – №17. – P. 68–2259.
22. Eriksson S. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. / S. Eriksson, K.F. Eriksson, L. Bondesson // Acta Med.Scand. – 1986. – Vol.220. – P. 8–83.
23. Garinis G.A. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study / G.A. Garinis, B. Fruci, A. Mazza // J.Obes.advance online publication. – 2010, February 23
24. Gotto A.M. The case for over.the.counter statins / A.M. Gotto // Am J Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P.753–756
25. Heuman D. M. Ursodeoxicholate conjugates protect against disruption of cholesterol-rich membranes by bile salts / D.M. Heuman, R. Bajai // Gastroenterology. – 1994. – Vol.106. – P. 1333–1341.
26. Lewis J.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update /J.R. Lewis, S.R. Mohanty // Digestive Diseases and Sciences. – 2010. – Vol. 55. – P. 560–578.
27. Long–term (12 months) treatment with an antioxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients / M. Velussi [et al.] // J. Hepatol. – 1997. – Vol.26. – P. 9–871.
28. Marchesini G. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis / G. Marchesini // Lancet. – 2001. – Vol.358. – P.893–894.
29. McCarthy E.M. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease / E.M. McCarthy, M.E. Rinella // Northwestern Faculty Foundation, Chicago, USA J Acad.Nutr Diet. – 2012. – №3. – P. 9–401.

30. Milk thistle for the treatment of liver disease: A systematic review and meta–analysis / P.B. Jacobs [et al.] // Am. J. Med. – 2002. – Vol.113. – P. 15–506.
31. Nutrition mistakes in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the ways of correction / L.I. Nazarenko [et al.] // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2012. – №2. – P.19–24.
32. Obbayashi H. Twelwe-month chronic administration pilyenephosphatidylcholine (EPL) for improving hepatic function on fatty liver patients / H. Obbayashi // Progr.Med. – 2004. – Vol. 24. – P. 6– 1751.
33. Parra J.L. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs / J.L. Parra, K.R. Reddy // Clin Liver Dis. – 2003. – Vol.7, №2. – P. 415–433.
34. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus / M. Lincoff [et al.] // J Am Med. – 2007. – Vol.298. – P.1180–1188.
35. Post–White J. Advances in the use of milk thistle (Silybummarianum) / J.Post–White, E.J. Ladas, K.M. Kelly// Integr. Cancer Ther. – 2007. T.6, №2. – P. 9–104.
36. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits /G.Anfossi [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2004. – Vol. 14. – P. 215–224.
37. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis /J.F. Dufour [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol.4. – P.1537–1543.
38. Saller R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases /R. Saller, R. Meier, R. Brignoli // Drugs. – 2001. – Vol.61. – P. 63-2035.
39. Singh S. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone / S. Singh, Y. Loke, C. Furberg // A meta-analysis. J Am Med. – 2007. – Vol.298. – P. 1189–1195.
40. Sheth S.G. Nonalcoholic Steatohepatitis / S.G. Sheth, F.D. Gordon, S. Chopra // Ann.Intern.Med. – 1997. -– Vol.126. – P. 137–145.
41. Tamayo C. Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (Silybummarianum) / C. Tamayo, S. Diamond // Integr.Cancer Ther. – 2007. – T.6, №2. – P. 57-146.
42. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with non-alcoholic steatohepatitis / G. Lutchman [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol.46. – P. 424–429.
43. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents / C.Y. Chang [et al.] // J Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol.40. – P. 51–60.
44. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial /K.D.Lindor [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol.39. – P. 770–778.
45. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results / F. Pietu [et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2012. – Vol.36, №2. – P. 55-146.