

УДК 616.36:612.397.81]: 615.272.4

Печень и статины

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, лечение, статины, исследования

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти. В первую очередь, это обусловлено высоким риском прогрессирования НАЖБП с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы.

Многие годы жировую болезнь печени считали относительно доброкачественным заболеванием, часто развивающимся при сахарном диабете 2 типа, ожирении, гиперлипидемии, злоупотреблении алкоголем. В 1980 году Ludwig впервые описал клинические особенности заболевания печени неалкогольной этиологии. Было выделено два основных диагностических критерия:

- признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом
- отсутствие алкоголизма в анамнезе.

Жировой гепатоз (стеатоз печени, жировая дистрофия печени, жировая печень) – самостоятельное заболевание или синдром, обусловленный жировой дистрофией печеночных клеток. Как самостоятельное заболевание, он был выделен в 60-е годы прошлого века благодаря введению в клиническую практику пункционной биопсии печени. Характеризуется патологическим внутри- и (или) внеклеточным отложением жировых капель. Морфологическим критерием жирового гепатоза является содержание триглицеридов в печени свыше 10% сухой массы. Стеатоз печени – накопление капель жира, жировых включений в гепатоцитах. Выделяют очаговый и диффузный стеатоз печени. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – одна из форм стеатоза печени, которая характеризуется воспалительно-некротическими процессами в ткани печени. НАСГ, как правило, носит характер диффузного процесса.

Неалкогольный стеатогепатит – самостоятельное заболевание, характеризующееся повышением активности печеночных ферментов в сыворотке крови и морфологическими изменениями в биоптатах печени, сходные с таковыми при алкогольном гепатите, при употреблении алкоголя в количествах, не вызывающих повреждение печени. Термин «неалкогольный» подчеркивает обособленность этой нозологической единицы от алкогольной болезни.

С эпидемиологической точки зрения неалкогольный стеатогепатит, безусловно, вышел на передовые позиции гепатологии, существенно изменив современные представления об этиологической структуре хронических диффузных заболеваний: до 10% от общего числа больных, ежегодно выявляемых с хроническими гепатитами в США, ассоциировано с неалкогольным стеатогепатитом, 30–40% невирусных циррозов печени также связано с неалкогольным стеатогепатитом. Наконец, неалкогольный стеатогепатит является причиной 5–8% выполнения трансплантации печени в США и странах Европейского союза.

Вообще же, анализируя последние эпидемиологические данные о США и Канаде, следует подчеркнуть, что в иерархии причин, вызывающих развитие хронического прогрессирующего заболевания печени (гепатит), неалкогольный стеатогепатит стоит на 4-м месте после HCV инфекции, значительно опережая HBV-инфекцию.

Исследования, проведенные в Японии и Италии, показали, что распространенность жирового гепатоза в общей популяции колеблется от 3 до 58% (в среднем 23%). Высокая изменчивость в этих данных происходит, вероятно, из-за социально-экономических различий изучаемых поселений [1,2].

В США неалкогольный стеатогепатит является самой обычной болезнью. Про-

цент тучных людей в общей популяции увеличился с 10 до 25% за период только с 1961 по 1997 год. В европейских странах НАСГ диагностируют приблизительно у 11% пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови. У тучных людей распространенность НАСГ выше, составляет 19% и только в 2,7% случаев НАСГ диагностируется при нормальном весе [3,4]. В Украине и странах СНГ подобные статистические данные отсутствуют.

В действительности распространенность НАСГ может быть еще выше среди больных без клинической симптоматики, не употребляющих алкоголь в значительных количествах, если при этом отсутствуют серологические маркеры вирусных гепатитов. Так, многие больные с повышенной активностью печеночных ферментов в крови и отрицательными результатами неинвазивных исследований могут иметь НАСГ [1].

Помимо этого, до сих пор активно обсуждаются морфологические критерии НАЖБП. До настоящего времени в практике широко использовалась классификация, предложенная Brunt E. (1999, 2001), которая подразделяет НАЖБП в зависимости от степеней стеатоза, активности воспаления и стадии фиброза печени [5].

I. Степени крупнокапельного стеатоза:

- 0 степень: нет стеатоза
- 1 степень: стеатоз до 33% гепатоцитов
- 2 степень: стеатоз 33–66% гепатоцитов
- 3 степень: стеатоз более 66%.

II. Степени НАСГ:

- 1 степень (мягкий НАСГ) — стеатоз 1–2 степени, минимальная баллонная дистрофия в 3 зоне ацинуса, лобулярное воспаление — рассеянная или минимальная лимфоплазмочитарная инфильтрация, портальное воспаление отсутствует или минимальное;
- 2 степень (умеренный НАСГ) — стеатоз любой степени (крупно- и мелко-

капельный), умеренная баллонная дистрофия в 3 зоне ацинуса, мягкое или умеренное портальное и лобулярное воспаление в 3 зоне ацинуса, может быть перисинуоидальный фиброз;

3 степень НАСГ (тяжелый НАСГ) — панацинарный стеатоз (смешанный), выраженная баллонная дистрофия, выраженное лобулярное воспаление, мягкое или умеренное портальное воспаление.

III. Стадии фиброза:

1 стадия — перисинуоидальный/перипортальный фиброз в 3 зоне ацинуса, очаговый или распространенный

2 стадия — 1 стадия + очаговый или распространенный перипортальный фиброз

3 стадия — очаговый или распространенный мостовидный фиброз

4 стадия — цирроз печени.

Однако, по мнению ряда авторов, эта классификация не отражает целый спектр морфологических признаков, выявляемых у больных НАЖБП при гистологическом исследовании. Недавно на основе существующей классификации была разработана и предложена Шкала активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS), представляющая комплексную оценку морфологических изменений в баллах и объединяющая такие критерии, как стеатоз (0–3), лобулярное воспаление (0–2) и баллонную дистрофию гепатоцитов (0–2). Сумма баллов менее 3 позволяет исключить НАСГ, а более 5 свидетельствует о наличии у пациента гепатита. Данная шкала используется преимущественно для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени.

Факторы риска неалкогольного стеатоза и стеатогепатита

В значительной степени этиология НАСГ остается неясной, но вероятно является многофакторной. Различные взаимосвязи с проявлениями инсулинорезистентности позволяют рассматривать неалкогольный стеатогепатит как поражение печени при метаболическом синдроме. Метаболический синдром объединяет широкий спектр заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность. Основные проявления метаболического синдрома, ассоциированные с НАСГ, — ожирение, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия [6,7,8]. Выделяют многие факторы, играющие существенную роль в развитии НАСГ

С учетом установленных факторов риска неалкогольного стеатогепатита многие авторы выделяют первичный и вторичный стеатогепатит. Первичный НАСГ наиболее часто ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена (ожирение, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия).

Вторичный жировой гепатоз и НАСГ вызывают: • лекарственные препараты с гепатотоксическим потенциалом: амиодарон, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, пергексильна малеат, метотрексат, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства; • синдром мальабсорбции, развивающийся при наложении илеоэоноанального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки; • хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания, особенно хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит; • быстрое похудание; • длительное (свыше 2–х 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.

Примерно у 42% пациентов не удается выявить факторов риска развития заболевания. Исследуется роль наследственной предрасположенности. Генетические факторы развития НАСГ остаются неясными. Среди пациентов с НАСГ чаще встречаются гетерозиготы по C282Y [8,9].

В целом неалкогольный стеатоз и стеатогепатит имеют доброкачественное течение. Однако существуют определенные предикторы тяжелого течения НАСГ:

- возраст старше 45 лет;
- патологическое ожирение;
- сахарный диабет (СД) 2 типа;
- женский пол;
- фиброз;
- генетические факторы (дефекты β-окисления, изменение структуры митохондриальной ДНК, наличие определенных локусов антигенов системы HLA).

Основные патогенетические механизмы развития неалкогольного стеатоза и стеатогепатита

Патогенез жирового гепатоза и особенно НАСГ изучен недостаточно. Существующая модель патогенеза НАСГ — теория «двух толчков» — объединяет известные факторы риска стеатогепатита. При нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени — теория «первичного толчка» [10,11,12]. Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) — окислительный стресс — теория «второго толчка». Теория «второго толчка» несет ответственность за появление стеатогепатита, в связи с чем имеет более важное клиническое и прогностическое значение. Кроме того,

именно интенсивность воспалительного компонента и степень фиброза определяют при неалкогольном стеатогепатите характер естественного течения болезни и предстоящую продолжительность жизни.

Оценка клинических признаков, лабораторных показателей и инструментальных данных

У большинства пациентов (48–100%) симптомы, характерные для заболеваний печени, отсутствуют. Пациенты с ранее недиагностированным НАСГ нередко обращаются к врачу по поводу других заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, гипотиреоз, желчнокаменная болезнь, застойная сердечная недостаточность, опухоль, заболевания периферических сосудов, гипотиреоз, гинекологические или психические заболевания, и нарушение функции печени обнаруживается у них случайно. Диагностика первичного НАСГ требует исключения воздействия лекарств, обладающих способностью индуцировать вторичный НАСГ. Во всех случаях необходимо исключить злоупотребление алкоголем [9,13].

Привлекают внимание неспецифические клинические симптомы у этих больных (общая слабость, повышенная утомляемость и неопределенное ощущение дискомфорта в верхнем правом квадранте живота). В 75% случаев при осмотре пациента с НАСГ выявляется гепатомегалия. Признаки портальной гипертензии обнаруживаются редко, хотя увеличение селезенки имеет место примерно в 25% случаев.

На сегодняшний день диагностика НАСГ представляет значительные трудности, поскольку требует исключения других заболеваний печени и применения инвазивных методов.

Исследование клинко-биохимических маркеров поражения печени имеет низкую диагностическую значимость, так как их изменения неспецифичны и могут встречаться при различной патологии гепатобилиарной системы.

Программа обследования пациента в первую очередь должна быть направлена на исключение других заболеваний печени:

- вирусной инфекции (исследовать HBV, HCV, HDV);
- болезни Коновалова–Вильсона (исследовать уровень церулоплазмينا крови);
- врожденной недостаточности α1-антитрипсина;
- идиопатического гемохроматоза (исследовать обмен железа, оценить состояние других органов);
- аутоиммунного гепатита (оценить титры антинуклеарных антител, антител к гладкой мускулатуре, целесообразно исследовать антимитохондриальные антитела).

Для уточнения диагноза могут исполь-

зоваться инструментальные методы (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), которые позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии.

УЗИ является недорогим и, по мнению некоторых авторов, достаточно информативным инструментальным методом диагностики стеатоза печени. Выделяют 4 основных ультразвуковых признака стеатоза печени: • дистальное затухание эхосигнала; • диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень»); • увеличение эхогенности печени по сравнению с почками; • нечеткость сосудистого рисунка.

К преимуществам УЗИ относится также возможность регистрировать динамику признаков стеатоза, в том числе на фоне лечения.

Лечебная тактика

В медицине имеется мало разделов, в которых мнения авторов были бы столь

роза печени. До настоящего времени не разработано строгих схем ведения пациентов с НАСГ. Поскольку этиопатогенетические механизмы НАСГ полностью не изучены, терапия остается эмпирической и ограничена рассмотрением патологических состояний, связанных с развитием неалкогольного стеатогепатита. При выборе лечебного подхода, прежде всего, врач должен учитывать наличие фоновых заболеваний и состояний, а также факторов риска. Главными принципами терапии считаются следующие:

- Нормализация массы тела
- Коррекция гиперлипидемии и гипергликемии
- Отмена потенциально гепатотоксичных препаратов

Применяются препараты, нормализующие обмен липидов и обладающие прямым цитопротекторным действием. Установлено улучшение показателей липидного спектра крови при применении статинов.

Появление в клинической практике ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), ЛПНП.

ся наиболее сильнодействующими препаратами, снижающими уровень холестерина

Статины были выделены А. Endo в начале 70-х годов из бульонной культуры грибковых микроорганизмов *Penicillium citrinum*. Вскоре было открыт их механизм действия, который заключается в том, что они специфически подавляют активность ключевого фермента внутриклеточного синтеза холестерина (ХС) — ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы), под влиянием которого ГМГКоА преобразуется в мевалоновую кислоту, предшественника ХС и ряда биологически активных веществ (изопrenoидов).

Снижение образования ХС в клетках печени способствует увеличению синтеза рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) и снижает скорость их расщепления. Вследствие большей плотности рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов ускоряется удаление

ЛПНП из плазмы, и, соответственно, снижается концентрация общего ХС и ХС ЛПНП.

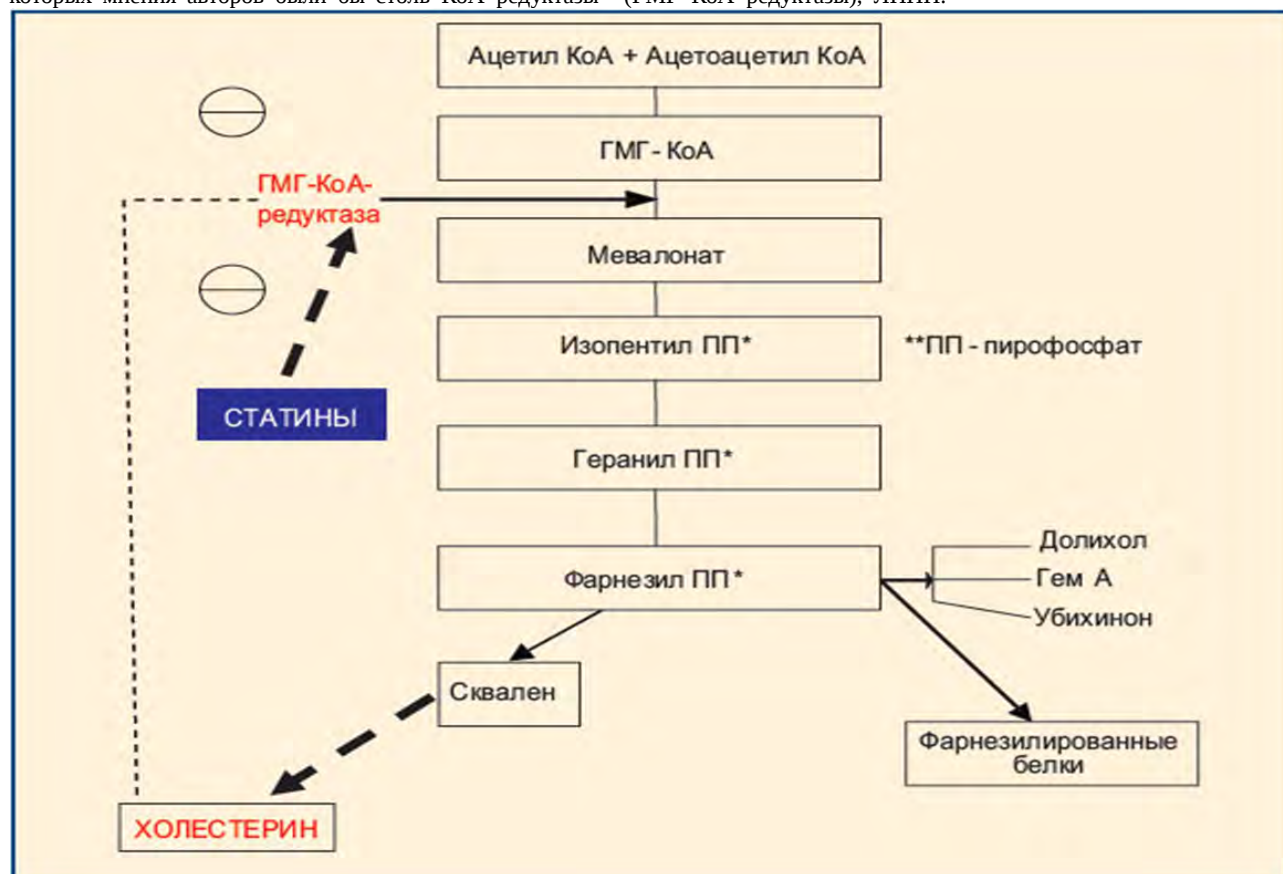


Рис. 1: Точка приложения действия статинов. Статины ингибируют превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, в результате тормозится образование холестерина. Одновременно снижается синтез некоторых промежуточных продуктов обмена мевалоновой кислоты (Грацианский Н.А., 2005 г. с дополнениями)

противоречивы, как в отношении тактики врача при неалкогольном стеатозе и стеатогепатите

Прогноз НАСГ остается неясным. В связи с этим фактом цель всех терапевтических мер состоит в том, чтобы остановить прогрессирование болезни и, если возможно, предотвратить развитие цир-

которая чаще встречается под названием «статины», стало выдающимся событием в кардиологии XX столетия. Применение статинов позволило совершить прорыв в эффективном воздействии на уровень липопротеинов плазмы крови — главный модифицируемый фактор риска развития атеросклероза. Статины являют-

Помимо липидоснижающего действия, статины обладают целым спектром иных эффектов, именуемых плеiotропными. К ним относятся:

- 1) влияние на окисленные липопротеины
- 2) улучшение эндотелиальной функции

Взаимоотношения между дозой статинов и повышением АЛТ больше 3 норм

	Плацебо %	Статин 10 мг %	Статин 20 мг %	Статин 40 мг %	Статин 80 мг %
Ловастатин	0,1		0,1	0,9	2,3
Симвастатин			0,7	0,9	2,1
Правастатин	1,3			1,4	
Флувастатин	0,28		0,2	1,5	2,7
Аторвастатин		0,2	0,2	0,6	2,3
Розувастатин		0	0	0,1	

- 3) снижение клеточной адгезии
- 4) противовоспалительное действие
- 5) ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток
- 6) стабилизация атеросклеротической бляшки
- 7) снижение агрегации тромбоцитов
- 8) улучшение состояния фибринолитической системы
- 9) влияние на другие органы и системы (предотвращение остеопороза, переломов костей; снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней, тенденция к снижению онкогенности, предотвращение болезни Альцгеймера и сосудистых деменций).

По времени начала использования в клинической практике выделяют 4 поколения статинов: к первому поколению относятся: Симвастатин, Ловастатин, Правастатин; ко второму – Флувастатин, к третьему – Аторвастатин, к четвертому – Розувастатин, однако наибольшее распространение получили Симвастатин и Аторвастатин.

Лечение статинами обычно хорошо переносится. Препараты действуют на ранних этапах синтеза холестерина, и накопление токсичных промежуточных продуктов не происходит. Это обуславливает низкую частоту побочных эффектов статинов. Прием препаратов прекращают 1–3% пациентов, что сравнимо с данными в плацебо-контролируемых группах.

Как и любое действующее лекарство, статины у некоторых больных при передозировке или непереносимости могут вызывать осложнения или оказывать побочные эффекты – это повышение активности печеночных ферментов, желудочно-кишечные расстройства, редкие случаи обострения желчнокаменной болезни, кожные проявления и др. Однако в настоящее время абсолютными противопоказаниями к назначению статинов являются следующие:

- Активные патологические процессы в печени
- Исходно повышенный уровень АСТ или АЛТ, трехкратно превышающий верхнюю границу нормы
- Индивидуальная непереносимость препарата
- Беременность
- Кормление грудью

И хотя заболевания печени стоят в перечне противопоказаний к применению статинов, до сих пор не описаны случаи ухудшения течения этих заболеваний на фоне их назначения. Лечение гиперлипидемии у больных с жировым гепатозом может даже уменьшить уровень транс-

мина в крови.

Согласно Report of NLA Task Force on Statin Safety, 2006, терапия статинами может быть рекомендована пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом, жировой инфильтрацией печени. Существуют данные, подтверждающие улучшение гистологии печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне терапии статинами.

Правила назначения статинов при заболеваниях печени

1) Для обеспечения безопасности лечения – исследование уровня печеночных трансаминаз до назначения статинов

2) Ежемесячный биохимический контроль в период подбора дозы (первые 2–3 мес.)

3) Во время поддерживающей терапии – биохимические анализы 1 раз в 3–6 мес.

4) При увеличении уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза по сравнению с нормальным значением – уменьшение дозы препарата

5) При увеличении АЛТ и АСТ не более чем в 1,5 раза, что не сопровождается появлением клинических симптомов, отмены статинов не требуется

С высокой степенью убедительности и доказанности (1А) можно утверждать, что повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) является дозозависимым классовым эффектом статинов. Повышение трансаминаз > 3 верхних границ нормы (ВГН), как правило бессимптомное и преходящее, наблюдается при терапии статинами в терапевтических дозах у < 1% больных, в максимальных дозах (80 мг/сут. аторвастатина) или при комбинации с эзимибом – у 2,3% больных, и не зависит от степени снижения ХС ЛНП [14–19]. Повышение трансаминаз наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов [14,15,20,21]. В 70% случаев происходит спонтанное снижение повышенных трансаминаз у пациентов, продолжающих принимать статины [17,19,22,23].

Достаточно убедительным, хотя и менее обоснованным (2С), является положение об отсутствии связи повышения трансаминаз с развитием повреждения печени и нарушением ее функции. Изолированное повышение трансаминаз без увеличения билирубина не является проявлением повреждения печени [24–26]. В популяции отмечаются спонтанные колебания уровня трансаминаз. В отличие от

рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с включением тщательно отобранных пациентов без значимых сопутствующих заболеваний, в реальной клинической практике терапии статинами получают пациенты с состояниями, сопровождающимися гиперферментемией: пожилого возраста, с ожирением, СД, неалкогольной жировой болезнью печени, многокомпонентной терапией, употребляющие алкоголь [27–31]. При исходном (до начала терапии статинами) повышении трансаминаз следует уточнить причину гиперферментемии.

Безусловное практическое значение имеет вопрос о необходимости рутинного мониторингирования трансаминаз при терапии статинами. Согласно действующим рекомендациям, следует определять трансаминазы исходно, затем через 6, 12 недель после начала терапии статинами, при повышении дозы, начале комбинированной гиполипидемической терапии и периодически впоследствии [27]. Насколько оправданно это требование? Исходя из частоты заболеваний печени 0,5 на 100 тыс. человек/лет, необходимо мониторировать АЛТ у 100 тыс. пациентов ежегодно на протяжении 3 лет для выявления 110 пациентов с последовательным повышением АЛТ, что позволит определить 0,1 пациента, у которого возможно развитие печеночной недостаточности [32]. Одним из отрицательных последствий рутинного мониторингирования печеночных ферментов может стать необоснованный отказ от терапии статинами у пациентов высокого риска при обнаружении изолированного повышения трансаминаз. Имеющиеся данные достаточно убедительно и обоснованно (2В) свидетельствуют об отсутствии необходимости рутинного мониторингирования трансаминаз при длительной терапии статинами. Однако до внесения компаниями-производителями изменений в инструкции к применению препаратов следует придерживаться существующих принципов контроля безопасности.

Следует уделять внимание жалобам пациента на желтуху, недомогание, слабость, сонливость как возможным проявлениям гепатотоксичности. Для диагностики поражения печени предпочтительно определение фракций билирубина, которые в отсутствии холестаза являются более четким маркером в сравнении с изолированным повышением трансаминаз. При подтверждении поражения печени следует прервать терапию статинами и установить причину. Изолированное бессимптомное повышение трансаминаз до

Табл.2

Частота встречаемости гепатотоксичности за 6-месячный период среди пациентов, которые принимали статины (с или без исходного повышения уровня печеночных ферментов), и группы контроля по заболеваниям печени, которые не принимали статины

	Пациенты с нормальным исходным уровнем ферментов, которые принимали статины (n=1437)	Пациенты с повышенным исходным уровнем ферментов, которые принимали статины (n=342)	Пациенты с повышенным исходным уровнем ферментов, которые не принимали статины (n=2245)
Умеренное повышение	1,9%	4,7%	6,4%
	P=0,002		P=0,2
Значительное повышение	0,2%	0,6%	0,4%
	P=0,6		P=0,6

3 ВГН не требует отмены статинов. При изолированном бессимптомном повышении трансаминаз > 3 ВГН следует определить их уровни повторно, при сохраняющейся гиперферментемии – исключить возможные вторичные причины [32].

Наибольшее клиническое значение имеет вопрос о связи терапии статинами со значимым нарушением функции печени или печеночной недостаточностью. Результаты статистического анализа причин, приведших к трансплантации печени в США за период с 1990 по 2002 гг., свидетельствуют о том, что лишь 1 из 51741 человек лечился статинами [33]. Случаи развития печеночной недостаточности на фоне терапии статинами единичны – 1–1,14 случаев на 1 млн. человек/лет. В общей популяции лиц, не принимающих статины, риск развития острой печеночной недостаточности сопоставим с представленными данными, что позволяет предположить отсутствие связи печеночной недостаточности с приемом статинов. Развитие печеночной недостаточности может быть проявлением идиосинкразии или аутоиммунных заболеваний печени, спровоцированных приемом статинов [34,35]. Таким образом, прямые доказательства возможного развития фатального поражения печени у пациентов, принимающих статины, отсутствуют. Утверждение об увеличении на терапии статинами частоты печеночной недостаточности, связанных с ней трансплантации печени и смерти, малообоснованно и опирается только на мнения экспертов (2D).

Особый интерес представляет возможность терапии статинами у больных хроническими заболеваниями печени. Убедительным и достаточно обоснованным (1B) можно считать применение статинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом, широко распространенными среди пациентов с гиперлипидемиями (ГЛП). Как правило, эти пациенты имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [36]. Существуют данные, подтверждающие улучшение гистологии печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне терапии статинами [37].

В 2006 году было проведено пилотное исследование применения аторвастатина у пациентов с НАСГ, целью которого было оценить эффективность и безопасность применения аторвастатина у пациентов с НАСГ (E. Gómez-Domínguez; J. P. Gisbert; J. A. Moreno-Monteaudo; L. García-Buey; R. Moreno-Otero). Проспективно было вовлечено 25 пациентов, из них 22 пациента завершили исследование. При этом ИМТ, уровень липидов, уровень печеночных ферментов, плотность печени по данным УЗИ оценивались до лечения и после 1,3,6,9 и 12 месяцев лечения. Конечной лечебной целью считалась нормализация уровня печеноч-

ных трансаминаз и/или улучшение плотности печени на УЗИ. Все пациенты, вовлеченные в исследование, получали аторвастатин (10–80 мг/сутки) в зависимости от исходного уровня холестерина. Результаты: У всех пациентов перед началом лечения отмечался высокий уровень холестерина, а у 44% -высокий уровень триглицеридов. После 6 месяцев лечения у 36,3% пациентов отмечались нормальные уровни трансаминаз. Оставшиеся пациенты продолжили лечение до 12 месяцев, и у 20% отмечались нормальные уровни трансаминаз, а у 10% -снижение по сравнению с исходным уровнем. При этом побочные эффекты не отмечались.

В ходе исследования были сделаны следующие выводы: ➤ Уровни сыровороточных трансаминаз и липидов значительно снизились у всех пациентов на фоне лечения аторвастатином. ➤ Терапия аторвастатином у пациентов с НАСГ и гиперлипидемией оказалась и эффективной, и безопасной.

Достаточно недавним является ретроспективное исследование 2008 года «Снижение веса, соблюдение диеты и терапия статинами у пациентов с НАСГ», целью которого было оценить эффект от соблюдения диеты и приема статинов у пациентов с НАСГ (P. Riley; D. Sudarshi; M. Johal; A. Benedict; J. Panteli; M. Crook; J. O'Donohue). Во время исследования был обследован 71 пациент с НАСГ и дислипидемией, которые лечились в период с 1996 по 2002 год в Университетском госпитале Lewisham. Некоторые из них были отправлены к диетологу для назначения адекватной диеты как части лечения. После лечения у всех пациентов оценивались изменения веса, АЛТ, липиды сыворотки, включая холестерин и триглицериды.

В ходе исследования были получены следующие результаты: 37 мужчин и 34 женщины с НАСГ и дислипидемией находились под наблюдением на протяжении 440 ± 374 дней. Только у 15,4% паци-

ентов, принимающих статины, наблюдалось повышение уровня АЛТ, и в каждом случае это повышение было транзиторным и возвращалось к исходному уровню или даже ниже без необходимости отмены статинов.

Эффект статинов на гистологию печени у пациентов с подтвержденным с помощью биопсии НАСГ изучался в 2 небольших открытых исследованиях. В одном из исследований 20 мг правастатина было назначено пациентам с НАСГ на 6 месяцев, и гистология печени была пересмотрена у 80% пациентов. Трансаминазы нормализовались у 100% пациентов, а также наблюдалось некоторое улучшение выраженности воспалительного процесса в печени и стеатоза. В другом исследовании аторвастатин применялся в качестве лечения НАСГ у 7 пациентов, и гистология печени была пересмотрена через определенный период времени после приема аторвастатина (21 ± 2 месяца). Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что аторвастатин хорошо переносился без значительного повышения трансаминаз, а у некоторых пациентов наблюдалось значительное улучшение гистологии печени. Длительные эффекты статинов на гистологию печени должны быть тщательно изучены у пациентов с жировой дистрофией печени и НАСГ. Хотя в 2 небольших исследованиях было выявлено, что статины вероятно улучшают гистологию печени у пациентов с НАСГ, необходимо провести большее количество исследований, для того чтобы оценить длительные эффекты статинов на гистологию печени.

В 2005 году также были проведены исследования по частоте встречаемости гепатотоксичности (Naga Chalasani, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN). В этих исследованиях частота встречаемости гепатотоксичности, вызванной статинами за 6-месячный период у 342 пациентов с гиперлипидемией и исходным повышением уровня печеночных ферментов, которые получали статины,

Табл. 3

Частота встречаемости гепатотоксичности среди пациентов, принимающих ловастатин (с или без исходного повышения уровня печеночных ферментов), и группы контроля по заболеваниям печени, которые не принимали статины

	Пациенты с нормальным исходным уровнем ферментов, которые принимали ловастатин (n=620)	Пациенты с повышенным исходным уровнем ферментов, которые принимали ловастатин (n=135)	Пациенты с повышенным исходным уровнем ферментов, которые не принимали статины (n=2644)
Умеренное повышение	3,0%	6,6%	11%
	P=0,03		P=0,2
Значительное повышение	0,3%	0%	5,5%
	P=0,9		P<0,01

сравнивалась с 1437 пациентами с гиперлипидемией с нормальным исходным уровнем печеночных ферментов, которые получали статины (группа контроля по статинам), и 2245 пациентами с повышением уровня печеночных ферментов, которые не получали статины (группа контроля по заболеваниям печени). По сравнению с группой контроля по статинам, у пациентов с исходным повышением уровня печеночных ферментов наблюдалась большая частота встречаемости умеренного повышения уровня печеночных ферментов (4,7% против 1,9%, $P=0,002$), но не тяжелого повышения (0,6% против 0,2%, $P=0,2$). Однако у пациентов с исходным повышением уровня печеночных ферментов, которые получали статины, не наблюдалось большей частоты встречаемости умеренного (4,7% против 6,4%, $P=0,2$) или тяжелого повышения (0,6% против 0,4%, $P=0,6$) уровня печеночных ферментов по сравнению с группой контроля по заболеваниям печени, которые не получали статины (табл.2). Эти данные свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с исходным повышением уровня печеночных ферментов наблюдается и дальнейшее их повышение, независимо от того, принимают они статины или нет.

В ходе проведенного исследования было показано, что пациенты с гиперлипидемией с повышенным исходным уровнем трансаминаз не находятся в группе большего риска по гепатотоксичности, по сравнению с пациентами с гиперлипидемией и нормальным уровнем трансаминаз.

Как и 97% пациентов из выше упомянутого исследования, которые получали или аторвастатин или симвастатин, в следующем исследовании с похожим дизайном, было исследовано, более ли склонны к гепатотоксичности пациенты с исходным повышением уровня печеночных ферментов при приеме ловастатина, чем пациенты с нормальным уровнем печеночных ферментов. В этом исследовании

также показано, что у пациентов с гиперлипидемией и исходным повышением уровня печеночных ферментов не наблюдается большая частота встречаемости гепатотоксичности, вызванной ловастатином, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем печеночных ферментов, что подтверждалось биохимически (табл.3)

Эти результаты сопоставимы с данными RPP проекта, в котором проводилась количественная оценка безопасности и переносимости правастатина, и которое длилось, в среднем, 5 лет. Из 19592 пациентов, вовлеченных в это исследование, у 319 пациентов, которые получали правастатин, и у 262 пациентов, принимавших плацебо, наблюдалось исходное повышение уровня печеночных ферментов (1–3 нормы). Частота встречаемости значительного повышения АЛТ в любое время после рандомизации составила 5 % в группе пациентов, принимавших правастатин, и не отличалась от группы пациентов, принимавших плацебо (7,3%).

Выводы

♦Бесспорно, статины очень полезны при лечении многих заболеваний и таковыми они и останутся. ➤ Учитывая, что дислипотеинемия является одним из факторов развития и прогрессирования НАСГ, патогенетически обосновано применение гиполлипидемических препаратов, в частности, статинов, для лечения НАСГ.

♦Доступные данные свидетельствуют о том, что статины достаточно безопасны и эффективны для пациентов с заболеваниями печени, однако требуется их дальнейшее изучение и скрининг.

Литература

1. М. Карнейро де Мур. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 2. – С. 12-15.
2. Фадеенко Г.А. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія.. – 2003. – № 3(13). – С. 9-17.
3. Северов М. Неалкогольная жировая болезнь печени // Врач. – 2002. – №10. – С.23-26.
4. Bellentani S, Tinelli C. Epidemiology and risk factors for fatty liver. In: Leuschner U, James OFW, Danczygier H (eds.). *Steatohapatitis (NASH and ASH)*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 3-10.
5. Brunt EM, JanneyCG, Di Bisceglie AM et al. Nonalcoholic steatohapatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2477.
6. Шерлок П, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей (перевод с английского), Москва, 1999, с.486-497.
7. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонов Н.А., Яковенко А.В. и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 47-52.
8. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-117.
9. James OFW. Diagnosis of non-alcoholic steatohapatitis. In: Leuschner U, James OFW, Danczygier H (eds.). *Steatohapatitis (NASH and ASH)*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 34-39.
10. Буевров А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 4. – С. 21-25.
11. Буевров А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 3. – С. 2-7.
12. Day CP, Daly A K. The genetic basis for non-alcoholic and alcoholic steatohapatitis. In: Leuschner U, James OFW, Danczygier H (eds.). *Steatohapatitis (NASH and ASH)*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 43-52.
13. Пивакин В.Т., Шулькевича Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 41-45.
14. Lipitor (atorvastatin). New York, NY: Pfizer Inc. 2004.
15. Vyltorin (ezetimibe, simvastatin). North Wales, PA: Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals 2005.
16. Zetia (ezetimibe). North Wales, PA: Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals 2005.
17. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey Merx CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *JACC* 2002; 40: 567-72.
18. Parra JL, Reddy KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. *Am J Med* 2003; 7: 415-33.
19. Gotto AM Jr. The case for over-the-counter statins. *Am J Cardiol* 2004; 94: 753-756.
20. Menacor (lovastatin). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc. 2005.
21. de Denu S, Spinier SA, Miller K, et al. Statins and liver toxicity: a meta analysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 584-91.
22. Bortoff MB. Safety and statins: pharmacologic and clinical perspectives. *Am J Manag Care* 2004; 4(Suppl 2): S27-37.
23. Piorkowski JD Jr. Bayer's response to 'potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis'. *JAMA* 2004; 292: 2655-7.
24. Sniderman AD. Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring for statin use? *Am J Cardiol* 2004; 94(Suppl): 30F-4.
25. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005; 329: 625.
26. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-92.

27. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005; 4(1): 690.5.
28. Bays H, Abate N, Chandalia M. Adiposopathy: Sick fat causes high blood sugar, high blood pressure, and dyslipidemia. *Future Cardiology* 2005; 1: 39.59
29. Bays H. Adiposopathy, metabolic syndrome, quantum physics, general relativity, chaos and the Theory of Everything. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 393.404.
30. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-hypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 169.83.
31. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286.92.
32. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA. Final conclusions and recommendations of the NLA Statin Safety Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 89C.96.
33. Piorkowski JD Jr. Bayer's response to «potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis.» *JAMA* 2004; 292: 2655-7.
34. Gotto AM. Safety and statin therapy. Reconsidering the risks and benefits. *Arch Intern Med* 2003; 163: 657.9.
35. Siddiqui J, Raina D, Abraham A, et al. Autoimmune hepatitis induced by statins [abstract]. *Gastroenterology* 2005; 128: A171.
36. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202.19.
37. Cohen DE, Anania EA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 77C.82.

Печінка та статини

І.Л. Кляритська, О.В. Максимова

У статті представлені сучасні погляди на проблему неалкогольної жирової хвороби печінки, а також перспективи використання статинів при даній патології. Представлені дані міжнародних досліджень по безпеці та ефективності статинів при НАСГ.

Liver and statines

I.L. Klyaritskaya, E.V. Maksimova

The modern view at a problem of non-alcoholic fatty liver disease, and also prospect of use of statines of this pathology are presented in the article. Data of the international researches on safety and efficiency of statines in NASH are presented.