М.И. ЩЕКИНА, врач-гастроэнтеролог, к.м.н., поликлиника «Медси», Москва

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В последнее время в гепатологии происходят существенные качественные изменения, позволяющие по-новому переосмыслить многие устоявшиеся подходы к диагностике и лечению некоторых болезней печени. Не являются исключением и заболевания, сопровождающиеся ее стеатозом. Стратегия лечения неалкогольной жировой болезни печени в настоящее время активно разрабатывается. В большинстве случаев она складывается из немедикаментозных мероприятий по снижению массы тела, обязательного назначения препаратов эссенциальных фосфолипидов и коррекции имеющихся метаболических нарушений.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, терапия, эссенциальные фосфолипиды, биологически активные вещества природного происхождения

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на доброкачественное течение, в связи с широкой распространенностью неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой весьма актуальную проблему современного здравоохранения. В настоящее время понятие НАЖБП трактуют как развитие стеатоза печени с воспалением у лиц, не злоупотребляющих алкоголем или не употребляющих алкоголь. НАЖБП характеризуется несколькими клиническими формами: стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. Изначально выделяют стеатоз, протекающий без воспалительных изменений, и стеатогепатит, сопровождающийся повышением активности трансаминаз и выраженными воспалительными изменениями. В результате прогрессирования стеатоза в печени появляются воспалительно-некротические изменения, которые морфологически схожи с проявлениями гепатита, что позволяет классифицировать его как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Динамика развития патологических изменений при НАЖБП различна. По данным C. Day и соавт. (2008), в 12–14% случаев стеатогепатоз постепенно приводит к развитию стеатогепатита, в 13% сразу трансформируется непосредственно в цирроз, в 5–10% – в выраженный фиброз и в 0–5% фиброз переходит в цирроз печени.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАЖБП

В патогенезе НАЖБП рассматривают несколько факторов: в результате нарушения целостности липидного слоя мембран митохондрий развивается окислительный стресс гепатоцитов, активно вырабатываются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), потенцируется механизм апоптоза. Также происходит активация звездчатых клеток Ито, играющих главную роль в фиброгенезе, и в итоге – формирование фиброза и цирроза.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАЖБП

Исходя из причин развития заболевания различают первичную (метаболическую) и вторичную формы НАЖБП. Метаболическая форма ассоциируется с ожирением, диабетом 2-го типа и гиперлипидемией, в связи с чем стеатогепатоз в последнее время рассматривается в рамках метаболического синдрома. У пациентов с метаболическим синдромом, по разным данным, в 20–81% случаев наблюдается гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание). Повышение артериального давления выявлено у 60% пациентов со стеатогепатозом, также у таких пациентов преимущественно наблюдается гипер-

трофия и диастолическая дисфункция левого желудочка. Инсулинонезависимый сахарный диабет (СД) и увеличение уровня глюкозы в крови обнаруживаются до 75% больных с НАЖБП. Сочетание ожирения и СД 2-го типа резко увеличивает возможность развития НАЖБП. По данным G. Tarantino и соавт. (2007), стеатоз выявляется у 10–25% населения США, из них в 57–75% – у лиц с морбидным (индекс массы тела > 30–35) ожирением и почти в 100% – с ожирением и диабетом 2-го типа. При этом отмечается обратная связь: у больных НАЖБП ожирение выявляется в 30–100% случаев, диабет 2-го типа – в 10–75%, гиперлипидемия – в 20–92% случаев.

Также у пациентов с НАЖБП часто выявляются и другие заболевания, патогенетически связанные с нарушением разных видов обмена, – подагра, нарушение обмена железа, желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, хроническая ишемическая болезнь сердца и органов пищеварения, облитерирующий атеросклероз и др. Вторичная форма НАЖБП развивается на фоне разных патологических факторов. Это алиментарные нарушения – переедание, приводящее в итоге к ожирению, и голодание или строгие диеты с быстрой потерей массы дела. В развитии НАЖБП играет роль воздействие некоторых лекарственных препаратов, гепатотропных ядов, развитие синдрома избыточного бактериального роста в кишке (СИБР), заболевания, сопровождающиеся синдромом мальдигестии и мальабсорбции, – энтериты разной этиологии, выраженная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, язвенный колит, состояние после резекции тонкой кишки, наложение еюноилеоанастомоза. Регистрируется НАЖБП и при наследственных метаболических заболеваниях (абеталипопротеинемия, семейный гепатостеатоз, болезни накопления гликогена, болезнь Вильсона – Коновалова, галактоземия), острой жировой дистрофии печени беременных и др. [2–4, 6, 7].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА НАЖБП

В отличие от большинства других патологий НАЖБП отличают скудная клиническая симптоматика и практически полное отсутствие жалоб со стороны пациента. Крайне важным для установления верной этиологии заболевания представляются анамнестические данные: связь дебюта заболевания с приемом каких-либо лекарственных средств; возможной гемотрансфузией, оперативным вмешательством (что требует исключения вирусного гепатита); путешествием в восточные и азиатские страны (острый гепатит Е); наличием нескольких заболевших среди ближайшего окружения (для дифференциальной диагностики с инфекционными заболеваниями, в т. ч. малярией, лейшманиозом); эпизодом интенсивной инсоляции (как провокатора дебюта аутоиммунного гепатита).

По данным C. Day и соавт. (2008), в 12–14% случаев стеатогепатоз постепенно приводит к развитию стеатогепатита, в 13% сразу трансформируется непосредственно в цирроз, в 5–10% – в выраженный фиброз и в 0–5% фиброз переходит в цирроз печени.

Наиболее часто НАЖБП диагностируется при скрининговых инструментально-лабораторных исследованиях у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), патологией желчевыводящей системы (желчнокаменная болезнь) и больных, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением. Только при тщательном опросе у 30% пациентов с НАЖБП удается выявить астенический и диспепсический синдромы (быстрая утомляемость, слабость, а также периодическая тяжесть, дискомфорт в правом и левом подреберье, не имеющие четкой связи с какими-либо провоцирующими факторами). И только при исходе в цирроз печени отмечается нарастание диспепсических жалоб, кожного зуда, желтухи, присоединения признаков портальной гипертензии, малых печеночных знаков.

Клиническая диагностика заболеваний печени строится на основании основных печеночных

синдромов: синдром цитолиза, синдром холестаза, синдром печеночно-клеточной недостаточности. При клинико-лабораторном исследовании пациентов с НАСГ выявляют повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) не более чем в 3 раза по сравнению с нормальными значениями, причем АСТ > АЛТ, могут отмечаться гипербилирубинемия, повышение щелочной фосфатазы и/или g-глутамилтранспептидазы, как правило не превышающее нормальные значения, в 2 раза. При высокой активности трансаминаз необходимо исключить вирусное, токсическое, аутоиммунное поражение печени. Выраженный синдром холестаза может развиться в результате токсического гепатита, а также первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного цирроза печени.

Целями лекарственной терапии НАЖБП на любой стадии ее проявления должны быть защита гепатоцитов от продуктов перекисного окисления липидов, предотвращение апоптоза, уменьшение фиброза, восстановление поврежденных мембран гепатоцитов, нормализация липидного обмена.

Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь на поздних стадиях заболевания при формировании цирроза печени. У 50% больных в сыворотке крови отмечается повышение уровня ферритина, и в таком случае необходимо проводить дифференцированный диагноз с гемохроматозом, реже (в 6–11% случаев) – трансферрина. У определенной части пациентов, в первую очередь у кардиальных больных, отмечается увеличение уровня общего холестерина сыворотки за счет ЛПНП и триглицеридов. В подобной ситуации необходимо дифференцировать повышение ативности трансаминаз, вызванное стеатогепатитом, от транзиторного повышения трансаминаз вследствие приема статинов. В решении этого вопроса могут помочь тщательное изучение анамнеза, время начала приема препаратов, предыдущие результаты обследований, в т. ч. УЗИ.

При УЗИ и компьютерной томографии органов брюшной полости выявляется гиперэхогенность паренхимы печени, умеренная гепатомегалия. Золотым стандартом диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени. Морфологическая картина НАЖБП практически идентична таковой у лиц с алкогольным гепатитом. В печени развиваются воспалительные и воспалительно-некротические изменения, аналогичные поражению печеночных клеток при алкогольном воздействии. При биопсии печени чаще всего выявляется крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, реже – смешанная или мелкокапельная, фиброз. Однако рекомендовать биопсию в рутинной практике для уточнения или постановки окончательного диагноза не представляется возможным из-за сложности выполнения процедуры, необходимости госпитализации, высокого риска развития осложнений, а также высокой стоимости самой процедуры. Определенного внимания заслуживают неинвазивные методики, позволяющие с достаточной степенью достоверности верифицировать изменение структуры печени, признаки стеатоза и фиброза. К таким методам относится непрямая ультразвуковая эластометрия.

Дифференциальная диагностика проводится с целым радом патологических состояний.

1. Крайне важным аспектом является исключение вирусных гепатитов В и С, для чего проводятся определения антител к вирусам.

2. Необходимо исключить алкогольную этиологию заболевания.

3. При повышении уровня билирубина необходима дифференциальная диагностика с желтухами и холестатическими поражениями печени.

4. Определение общего уровня иммуноглобулинов и аутоиммунных антител (антимитохондриальные антитела – AMA, антинуклеарные антитела – ANA, антитела к гладким мышцам – ASMA) позволяет исключить аутоиммунные заболевания печени: первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит.

При обследовании пациентов с НАЖБП нельзя забывать также, что у некоторых лиц имеет место комбинация этиологических повреждающих факторов: имеющиеся метаболические или генетические нарушения сопровождаются приемом алкоголя, лекарственным гепатотоксичным воздействием, вирусным поражением печени и др. Своевременные диагностика и лечение часто могут остановить прогрессирование НАЖБП и даже привести к регрессу имеющихся изменений.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП

Целями лекарственной терапии НАЖБП на любой стадии ее проявления должны быть защита гепатоцитов от продуктов ПОЛ, предотвращение апоптоза, уменьшение фиброза, восстановление поврежденных мембран гепатоцитов, нормализация липидного обмена.

Важное место должно быть уделено лечебно-профилактическим мероприятиям, уменьшению влияния факторов риска, ограничению калорийности диеты, снижению потребления продуктов с высоким содержанием холестерина, снижению и контролю массы тела, увеличению физической активности. Огромное значение имеет снижение массы тела не путем голодания, которое может привести к декомпенсации НАЖБП, а постепенно — порядка 500 г в неделю. Достигается оно разными методами: соблюдением низкокалорийной диеты, дозированной физической активностью (ходьба по 45 минут 2 раза в день, плавание), гастропластикой (при выраженном морбидном ожирении с индексом массы тела 40–50 и более), приемом препаратов для похудения.

Учитывая многообразие звеньев патогенеза, терапия НАЖБП должна быть многокомпонентной. В арсенале врача присутствуют лекарственные препараты разных групп:

- инсулиносенситайзеры, обеспечивающие повышение чувствительности периферических тканей к инсулину (учитывая основную причину развития метаболического синдрома – инсулинорезистентность), в результате чего снижается уровень глюкозы в крови;
- препараты с метаболическим действием: α-липоевая (тиоктовая) кислота, адеметионин, токоферол, урсодезоксихолевая кислота (УДХК). При НАЖБП препараты УДХК оказывают иммуномодулирующее, антиапоптотическое, антифибротическое, цитопротекторное действие;
- в рамках лечения СИБР эффективны антибактериальные препараты с целью санации кишечника – метронидазол, ципрофлоксацин, рифаксимин;
- основным компонентом патогенетического лечения является гепатопротекторная терапия, поскольку одним из главных звеньев развития жировых поражений печени является поражение гепатоцитов.

На сегодняшний день существует широкий выбор гепатопротекторов. Отдельного внимания среди них заслуживают препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ).

Основными функциями, которые выполняют ЭФЛ в организме, являются восстановление структуры мембран гепатоцитов, ингибирование ПОЛ, антиоксидантное действие, антифиброзный эффект (предотвращение накопления коллагена 1-го типа, увеличение активности коллагеназы), нормализация обмена липидов печени ЭФЛ, улучшение текучести мембраны, благодаря чему нормализуется процесс обмена ионами из внутриклеточного во внеклеточное пространство, предотвращается потеря клетками ферментов и других активных веществ. Благодаря ЭФЛ стабилизируется обмен триглицеридов и свободных жирных кислот в печени, происходит преобразование нейтральных жиров и холестерина в легкометаболизирующиеся формы, вследствие чего нормализуется уровень липидов крови, улучшается дезинтоксикационная функция печени, тормозится формирование соединительной ткани. Восстанавливая целостность наружной и внутренней мембран гепатоцитов, ЭФЛ нормализуют метаболизм в печени, оказывают антиоксидантный эффект.

Гепатопротективные и гиполипидемические свойства ЭФЛ позволяют патогенетически обоснованно использовать их при НАЖБП, в т. ч. сочетанной с МС и дислипидемией. В ряде исследований был показан положительный эффект ЭФЛ при кор-

рекции метаболических расстройств у больных СД как 1-го, так и 2-го типа, у пациентов с дислипопротеинемиями и ожирением.

В состав ряда препаратов с гепатопротективными свойствами, помимо ЭФЛ, входят витамины, витаминоподобные соединения. Действие фосфолипидов и витаминного комплекса направлено на восстановление гемостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию различных патогенных факторов, нормализацию функциональной активности печени, стимуляцию репаративно-регенерационных процессов. Так, витамин Е, являясь мощным природным антиоксидантом, защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. Альфа-токоферол-транспортный протеин в печени сортирует все поступающие токоферолы и выделяет RRR-альфа-токоферол для встраивания в плазменные липопротеины. Витамин Е может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран. Как витаминоподобное соединение, родственное витаминам группы В, L-карнитин, согласно современным представлениям, является необходимым компонентом митохондриального β-окисления жирных кислот. Под влиянием карнитина регулируется соотношение свободного и ацилированного КоА и интенсивность энергетического обмена в тканях. Карнитин оказывает анаболическое и липолитическое действие, способствует дезинтоксикации органических кислот и ксенобиотиков. Участие L-карнитина как в энергетическом метаболизме, так и в обороте фосфолипидов указывает на важнейшую роль этого соединения в поддержании жизнеспособности клетки.

ЭФЛ, L-карнитин и витамин Е при совместном применении обладают синергитическим действием, усиливая гепатопротективные эффекты друг друга. Ярким примером рационального применения возможности этих билогически активных соединений служит создание нового комбинированного гепатопротектора Гепагард Актив®, в состав которого входят ЭФЛ, L-карнитин и витамин Е. Этот комплекс оказывает мембранопротективное, липотропное, гиполипидемическое и гипохолестеринемическое действие, улучшая функциональное состояние ЖКТ. Гепагард Актив® рекомендуется для улучшения функционального состояния печени, усиления дезинтоксикационной и белково-синтетической функций. Назначается по 2 капсулы 2 раза в день, обычно курс терапии составляет 1 месяц, продолжительность терапии определяется лечащим врачом. Среди показаний к применению ведущую роль отводят НАЖБП в стадии стеатоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика НАЖБП и выявление возможных факторов риска ее неблагоприятного течения являются важной задачей терапевтов и гастроэнтерологов. Широкий выбор средств для воздействия на разные факторы патогенеза НАЖБП и отсутствие единого подхода к лечению данного заболевания определяют необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности различных биологически активных веществ и оптимизации существующих схем терапии. В целом лечение НАЖБП зависит от активности воспаления, стадии фиброза, сопутствующей патологии. В стадии стеатоза и при начальных проявлениях и слабой степени активности воспаления при стеатогепатите достаточно употреблять гепатопротекторы и соблюдать диетические рекомендации с ограничением суточного потребления жиров, отказом от употребления алкоголя, консервированных продуктов и по возможности медикаментов.

Своевременное адекватное лечение данного заболевания на начальных стадиях способно предотвратить дальнейшее прогрессирование патологического процесса. Такое лечение должно быть комплексным и складываться из базисных мероприятий по снижению массы тела, обязательного назначения препаратов ЭФЛ и коррекции имеющихся метаболических нарушений.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.