

О.Б. ДЖАМБЕКОВА, Г.Р. СОРОКА, Т.А.ПАНИНА
Рудненская городская поликлиника

ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В статье установлена высокая эффективность и безопасность препарата Гепа-Мерц, который редко вызывает побочные эффекты и с успехом может применяться для лечения неалкогольного стеатогепатита. Для лечения больных, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, неалкогольным стеатогепатитом в частности, эффективной является доза 9 г/сут в течение 30 дней. В то же время представленные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований препарата Гепа-Мерц (с использованием больших доз и большей продолжительности) для уточнения полученных результатов для пациентов, страдающих как неалкогольной жировой болезнью печени, так и другими хроническими диффузными заболеваниями печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, лечение, гранулы L-орнитин-L-аспартат.

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 (СД), 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 (ЦП), требующего проведения трансплантации печени (BBC News, 2008) [1].

НАЖБП включает в себя стеатоз (жировая дистрофия) печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в ЦП, 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% [2]. 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 сердечнососудистых заболеваний, СД типа 2. В 1980 г. Ludwig впервые ввел новое понятие «неалкогольный стеатогепатит», являющееся 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 более чистого этанола для мужчин и 20 г и более 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 [4].

В основе НАЖБП лежат инсулинорезистентность (ИР) и нарушение энергетического обмена между жировой тканью, скелетной мускулатурой и печенью. Жировая дистрофия печени возникает 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 вносят 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 [5].

Клинически НАЖБП характеризуется малосимптомным или вовсе бессимптомным течением [6]. Некоторые пациенты предъявляют жалобы на незначительный дискомфорт в животе, чувство тяжести или боль в правом верхнем квадранте живота, слабость, недомогание. Нередко 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 ультрасонография (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 цены и/или обременительности их применение для первичной диагностики НАЖБП ограничено. К сожалению, отличить стеатоз печени от НАСГ без биопсии печени невозможно [7]. 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 ЦП. К отдельным факторам риска развития фиброза у больных НАСГ относятся: ожирение, возраст старше 50 лет, принадлежность к белой расе, СД, артериальная гипертензия, женский пол, соотношение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АлАТ/АсАТ) в сочетании с умеренным повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), низкий уровень тромбоцитов. У больных 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 [8]. 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 мононенасыщенные (пальмитиновая и олеиновая) и полиненасыщенные (докозагексаеновая и эйкозопентаеновая) жирные кислоты. К 1-й группе относятся молоко, арахисовое и оливковое масло, а ко 2-й – 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 занятия аэробными упражнениями в неделю (при затратах 400 ккал за 1 занятие). Доказано, что снижение массы тела на 8–10% по сравнению с исходной сопровождается улучшением гистологической картины НАСГ [9].

Наиболее спорным остается вопрос медикаментозной терапии НАЖБП. За последнее 10-летие поиску подходов к лечению данной категории больных было посвящено большое количество исследований. Общепризнана необходимость коррекции метаболических нарушений (ИР, оксидативный стресс, гиперлипидемия). Одним из эффективных и перспективных направлений лечения НАСГ является преодоление ИР, 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 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 Гепа-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для лечения хронических заболеваний печени [4].

Гепа-Мерц состоит из 2 аминокислот – орнитина и аспартата, каждая из которых включается как в общие, так и специфичные для каждой аминокислоты метаболические пути, что и определяет терапевтические свойства препарата. Самое частое показание для назначения Гепа-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 ЦП с симптомами печеночной энцефалопатии выживает в течение 5 лет. Основной причиной развития энцефалопатии является повышение концентрации аммиака в крови: аммиак напрямую действует на центральную нервную систему (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 мышцах. У пациентов 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 Гепа-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 [10].

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 Гепа-Мерц увеличивает пул и тех и других, а также обладает стимулирующим влиянием на сами процессы биосинтеза белка, поскольку каждая из аминокислот, входящих в состав препарата, обладает анаболическим эффектом. В клинических исследованиях было доказано увеличение синтеза белка в мышцах у больных ЦП при назначении препарата. Поэтому в соответствии с анаболическим эффектом патогенетически обоснованным следует рассматривать назначение препарата при всех гиперкатаболических состояниях: хронические заболевания печени, белковая недостаточность любой этиологии и степени выраженности, голодание, хронические инфекционные заболевания. Более того, орнитин и аспартат служат субстратами орнитинового цикла, в котором происходит детоксикация аммиака. Орнитиновый цикл сопряжен с циклом Кребса, который является основным источником энергии у человека. Поэтому при увеличении содержания орнитина и аспартата в организме увеличивается продукция энергии в цикле Кребса. Аспартат 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, Гепта-Мерц оказывает многогранное фармакологическое действие на организм: повышает толерантность к белку и обладает анаболическим действием, 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-аспартата. Этот эффект особо значим при хронических заболеваниях печени, в первую очередь алкогольной этиологии (гепатит, цирроз).

Как сказано выше, в работе немецких авторов [4], основанной на результатах лечения 1167 больных (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) в 250 медицинских центрах Германии, была доказана высокая эффективность и хорошая переносимость Гепта-Мерца при хронических заболеваниях печени. По итогам работы препарат был рекомендован для симптоматического лечения больных с хроническими заболеваниями печени, в отношении которых безмедикаментозное лечение оказалось неэффективным. В частности, в группе больных ЦП, завершивших курсовое лечение, существенно улучшилась клиническая картина заболевания, чего не удавалось достичь за счет немедикаментозных средств (снижение АсАТ и АлАТ примерно на 35%, а ГГТП – на 50%). Гепта-Мерц улучшил состояние больных жировой дистрофией печени (снижение трансаминаз и ГГТП приблизительно на 50%) и больных хроническим гепатитом (снижение показателей на 40–50%). Примечательно, что в этой группе больных 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 Гепта-Мерца является 9 г. Переносимость препарата оказалась хорошей, а побочные эффекты (тошнота, рвота) зафиксированы лишь в 0,7% случаев.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности L-орнитин-L-аспартата (препарат Гепта-Мерц) в лечении НАЖБП (неалкогольного стеатогепатита).

Материал и методы исследования. Было проведено простое открытое несравнительное исследование. Согласно разработанному дизайну исследования перед его началом (визит скрининга) и после завершения (через 4 нед терапии) каждый пациент прошел клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Критерии включения: наличие НАСГ, возраст от 18 до 69 лет. Критерии невключения: вирусный, алкогольный, аутоиммунный или лекарственный гепатит/ЦП, прием гепатопротекторов, беременность и лактация.

После включения пациента в исследование L-орнитин-L-аспарат (Гепта-Мерц) назначался 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 проводилось повторное обследование.

В исследование были включены 48 больных (19 мужчин и 29 женщин, средний возраст $49,2 \pm 8$ 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.

Результаты исследований и их обсуждение. При анализе характера жалоб во время 1-го визита можно отметить, 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 повышение уровня 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 в первую очередь необходимо выделить артериальную гипертензию (35,4% случаев), сахарный диабет - СД (29,2%), ишемическую болезнь сердца – ИБС (27,1%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – ГЭРБ (25%).

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 2 антропометрических показателя: индекс массы тела ($\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) и окружность талии ($\text{OT} \geq 80 \text{ см}$ у женщин и 94 см у мужчин).

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.

Во всех случаях ультразвуковое исследование – УЗИ выявило признаки стеатоза печени различной степени выраженности, в то же время эхографических симптомов острого гепатита или ЦП не было 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.

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

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. Контрольное УЗИ печени не выявило существенного улучшения эхографической картины. Положительная динамика была достигнута в биохимических показателях крови: 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 ($\chi^2=4,43$, $p<0,05$) – 39 (81,3%) больных. У оставшихся 9 (18,7%) отмечено снижение уровней, не достигшее, однако, референтных 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 ни коим образом не сказался на течении сопутствующих заболеваний.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Драккина О.М., Костюкевич М.В. Роль интерниста в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Российские медицинские вести. - 2012. - Т. 17. - № 2. - С. 32-39.
- 2 Harrison SF. Повышение активности печеночных ферментов и жировая дистрофия печени // Клиническая гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание. - 2009. - 3. - С. 232-235.
- 3 Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2009. - № 1. - С. 3-9.
- 4 Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Самсонова Н.Г. Применение гепатопротекторов в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека. - 2011. - № 15. - С. 58-63.
- 5 Гусеинова З.К., Тайжанова Д.Ж., Мандыбаева М.К., Петричко А.В., Нуржанова У.А., Жолбекова С.О. Оценка эффективности препарата гепа-мерца при лечении больных хроническими диффузными заболеваниями печени // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). - 2010. - Т. 12. - № 2. - С. 160-161.
- 6 Бурков С.Г., Годунова С.А., Гурова Н.Ю., Егорова Н.В., Кулакова Н.И., Леонова В.И., Подопригора Н.В., Григорьева Е.В. Современные возможности диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени в поликлинической практике // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2012. - № 1. - С. 131-135.
- 7 Грюнграфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // Мед. мир., 2001. - С. 7-8 (16).
- 8 Zeng MD, Fan JG, Lu LG, Li YM, Chen CW, Wang BY, Mao YM. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases // J Dig Dis., 2008 May. - 9(2). - P.108-12.
- 9 Bürgi AC, Dufour JF. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis // Rev Prat. - 2012 Dec. - 62(10). - P.1425-1427.
- 10 Rahimi RS, Landaverde C. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: clinical implications and treatment // Nutr Clin Pract. - 2013 Feb. - 28(1). - P.40-51.

TREATMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASES

Resume: In article high efficiency and safety of a preparation Gepa-Mertz who seldom causes side effects is established and with success can be applied to treatment nonalcoholic steatohepatitis. For treatment of the patients suffering from nonalcoholic fatty liver diseases, nonalcoholic steatohepatitis in particular, effective the dose of 9 g/days within 30 days is not alcoholic. At the same time the presented results testify to need of carrying out further researches of a preparation Gepa-Mertz (with use of larger doses and larger duration) for specification of the received results for the patients suffering both from nonalcoholic fatty liver diseases, and other chronic diffuse diseases of a liver.

Keywords: nonalcoholic fatty liver diseases, treatment, granules of L-an ornithine-L-aspartate.

БАУЫРДЫҢМАЙ БАУЫР АУРУЫНЫҢАЛКОГОЛЬСІЗ ЕМДЕЛУ

Түйін: мақалада Гепа-Мерц препаратының жоғары тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталған, оның кері әсерінің болуы өте сирек және алкогольдік емес *стеатогепатитті емдеу үшін өте пайдалы. Бауырдың алкогольдік емес май ауруымен, оның ішінде, алкогольдік емес стеатогепатитпен ауыратын науқастарды емдеуде 30 күн ішінде 9 т/тәулігі мөлшерлеме тиімді деп саналады. Және де ұсынылған нәтижелер бауырдың алкогольдік емес май ауруымен, бауырдың өзге де созылмалы диффуздық ауруларымен ауыратын науқастар үшін Гепа-Мерц препаратын (үлкен дозаларды және ұзақтықты пайдалана отырып) зерттеуді әрі қарай да жалғастыра беру қажет екендігінің нышаны болып отыр.*

Кілт сөздер: алкогольсіз май бауыр ауруы, ем, L-орнитин-L-аспартат грануласы.