

УДК 616.36 – 002 – 003.826 – 085/-092

## Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, Е.И. Григоренко, П.Н. Радзивил, Т.В. Нагорная\*

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», \*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца***Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, инсулинрезистентность, сиофор, берлитион

Одной из актуальных проблем внутренней медицины остаются вопросы своевременной, ранней, до развития портальной гипертензии, диагностики хронического диффузного заболевания печени. Эту группу заболеваний отличает скудная, зачастую неспецифическая симптоматика, в связи с чем пациенты длительно, иногда годами, не обращаются за медицинской помощью. Возможно, есть объяснения и некоторой пассивности врачей в диагностике заболеваний печени, в частности неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Многие годы, стеатоз печени принято было считать заболеванием с доброкачественным течением, что в свою очередь не требовало активной тактики лечения и наблюдения. В последние десятилетия мифы о жировой болезни печени (НАЖБП) развеяны результатами исследований, клинических наблюдений и увеличением количества пациентов с факторами риска. Известно, что в течение 7-10 лет развитие цирроза печени отмечается у 8-17% пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [1], 60-80% криптогенных циррозов печени формируются в исходе неалкогольной жировой болезни печени [2,3]. Среди факторов риска прогрессирования НАЖБП наиболее агрессивными являются синдром инсулинрезистентности, выраженное ожирение, сахарный диабет 2 типа [4]. Таким образом, НАСГ сегодня рассматривается как поражение печени в рамках метаболического синдрома (МС). Для диагностики МС достаточно наличия трех из ниже перечисленных критериев согласно атр iii (Adult Treatment Panel III): артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, нарушения обмена глюкозы, снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и гипертриглицеридемии [5]. Общей патоген-

етической основной НАСГ и МС является феномен инсулинрезистентности, а абдоминальное ожирение и изменения показателей липидограммы крови – частыми общими клинико-биохимическими проявлениями.

На базе клиники кафедры терапии и семейной медицины факультета последипломного образования Государственного учреждения «Крымский государственный медицинский университет им.С.И. Георгиевского» проводилось открытое исследование эффективности лечения метформином (сиофором) и  $\alpha$ -липоевой кислотой (берлитионом) пациентов с НАСГ и инсулинрезистентностью, а также подходов к оптимизации терапии с учетом изменений биохимических показателей крови.

Препарат сиофор хорошо известен в общетерапевтической практике как гипогликемическое средство. Назначение этого препарата в других клинических ситуациях, в том числе при заболеваниях печени, изучено недостаточно. Вместе с тем, использование препаратов группы бигуанидов, в частности сиофора, в лечении неалкогольного стеатогепатита обусловлено следующими его эффектами на печень [6]:

- подавление глюконеогенеза, окисления липидов и свободных жирных кислот, что приводит к уменьшению продукции глюкозы в печени;
- повышение чувствительности периферических тканей к инсулину;
- подавление экспрессии TNF- $\alpha$  в ткани печени.

Сегодня хорошо известны антиоксидантные эффекты  $\alpha$ -липоевой кислоты, способствующие нормализации метаболических процессов в печени. Механизмами действия препаратов этой группы,

позволяющими использовать их в качестве гепатопротекторов являются снижение продукции провоспалительных цитокинов, подавления перекисного окисления липидов, восстановление структур и функций мембран гепатоцитов [7]. Применение  $\alpha$ -липоевой кислоты у пациентов с НАСГ обусловлено торможением синтеза холестерина, подавлением высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани и ускорением их окисления, а также усилением захвата и утилизации глюкозы клеткой через активацию глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы [2].

### Материал и методы

В исследование было включено 79 пациентов с НАСГ и инсулинрезистентностью. В конечной точке исследования проанализированы данные 63 пациентов (35 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст 49,2 лет). В ходе наблюдения 16 пациентов выбыли в связи с отсутствием комплайенса.

#### Критериями включения в исследование были:

- Согласие на участие в исследовании и выполнение всех необходимых лечебно-диагностических процедур
- Отсутствие по данным анамнеза и предыдущих обследований наследственных заболеваний печени и пигментных гепатозов
- Отрицательный результат анализа крови на маркеры вирусных гепатитов В,С,Д и аутоиммунных маркеров методом ИФА
- Повышение активности трансаминаз
- Наличие гиперэхогенности паренхимы печени по данным УЗИ
- Показатель индекса НОМА  $\geq 2,5$

Расчет индекса НОМА проводился по формуле [8]:

$$\text{Индекс НОМА} = \text{ИП} \times \text{ГП} / 22,5$$

где ИП – инсулин плазмы, ОД/мл; ГП – глюкоза плазмы, ммоль/л. Значение индекса НОМА  $\geq 2,5$  расценивалось как инсулинрезистентность].

#### Критериями исключения из исследования были:

- Данные об употреблении алкоголя в клинически значимых дозах
- ( $> 20\text{г/сут}$  для женщин,  $> 30\text{г/сут}$  для мужчин)
- Перенесенный острый вирусный гепатит в течение последних 12 мес.
- Наличие хронических диффузных заболеваний

#### Характеристики исследуемых групп пациентов

Показатель	Мужчины	Женщины	Средний возраст	НАСГ минимальной активности
I группа, n = 32	15 (46,9%)	17 (50,1%)	45,7 лет	28 (87,5%)
II группа, n = 31	13 (41,9%)	18 (58,1%)	47,9 лет	24 (77,4%)

печени у кровных родственников 1-й линии

- Прием препаратов, обладающих гепатотоксичным действием, в настоящее время и по данным анамнеза
- Наличие сопутствующих заболеваний в стадии

декомпенсации

- Применение любых гепатопротекторов в течение 12мес. до исследования
- Отсутствие комплайенса
- Женщины детородного возраста, планирующие беременность в течение следующего года, кормящие грудью, беременные

#### Медикаментозная аллергия

Обследование пациентов проводилось по стандартной схеме, приведенной в таблице 1.

Табл. 1.

#### Схема обследования пациентов

1	Сбор демографических данных, анамнеза
2	Общеклиническое обследование с определением ИМТ
3	Биохимическое исследование крови
4	Исследование маркеров вирусных и аутоиммунных гепатитов методом ИФА.
5	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Диагноз неалкогольного стеатогепатита устанавливался на основании наличия критериев исключения хронического диффузного заболевания печени вирусного, аутоиммунного, наследственного или лекарственного генеза как причины цитолитического синдрома, а также повышения эхогенности печени по результатам ультразвукового исследования. Активность стеатогепатита оценивалась по уровню АЛТ: минимальная при повышении до 3-х норм, умеренная от 3-х до 10 норм, высокая – более 10 норм.

Методом простой случайной выборки пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначенного лечения. В 1-ю группу вошли 32 пациента, получавшие лечение метформинном - сиофором 500мг/сут в первую неделю, затем 1000 мг/сут независимо от массы тела. Пациенты 2-й группы (31 больной) получали лечение  $\alpha$ -липоевой кислотой – берлитином 600 ЕД/сут (первые 10 дней в виде внутривенной инфузии, затем перорально). Длительность периода наблюдения составляла 24 недели.

В качестве контрольной группы в исследование были включены 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст составил 42,9 года) у которых отсутствовали жалобы и анамнестические данные в пользу заболеваний печени, не было выявлено отклонений в биохимических показателях крови, отсутствовали признаки

Табл. 2.

гепатомегалии при объективном обследовании и признаки жировой инфильтрации печени по данным УЗИ.

Характеристики пациентов групп исследования представлены в таблице 2.

Перед началом исследования проводилось общеклиническое исследование пациентов. Особое внимание уделялось анамнезу заболевания, при котором уточнялось наличие возможных причин активности трансаминаз крови, частота и количество употребляемых алкогольных напитков, прием препаратов сопутствующей терапии на период исследования и в прошлом.

Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование, которое включало проведение теста толерантности к глюкозе, биохимическое исследование крови. Биохимическое исследование крови включало определение билирубина и его фракций, активности трансаминаз - аспарагиновой и аланиновой, холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП. Исследование биохимических показателей крови проводилось каждые 12 недель лечения.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на 0 и 24 неделях исследования. По результатам исследования верифицировались легкая (1 балл), умеренная (2 балла) и тяжелая (3 балла) степени жировой инфильтрации. Критериями легкой степени диффузной жировой инфильтрации печени являлись незначительное увеличение эхогенности печени с утратой границ нормальных внутриспеченочных артерий, но нормальной визуализацией диафрагмы. Умеренная степень диффузной жировой инфильтрации печени определялась как увеличение эхогенности печени с нарушением визуализации дистальных отделов паренхимы печени и умеренной утратой эхогенности диафрагмы. При сонографически выраженном стеатозе определяется увеличение эхогенности печени с отсутствием визуализации диафрагмы или заднего сегмента правой доли печени [9,10].

Анализ результатов исследования проводился с использованием программ «Biostat» и «MedStat» (серийный №MS000051) ДИПП ТОВ «Альфа», г. Донецк [11, 12].

### Результаты и их обсуждение

При изучении анамнеза, установить давность заболевания не представлялось возможным в связи с тем, что в большинстве случаев диагноз НАСГ устанавливался «случайно» при поиске причин повышения активности трансаминаз и /или гепатомегалии (таблица 3).

Табл. 3.

**Характеристика и частота причин обращаемости за медицинской помощью пациентов с НАСГ.**

Причина обращаемости	Количество пациентов	
	абсолютное	% от общего количества пациентов
Жалобы пациента	4	6,3
Увеличение размеров печени	15	23,8
Отклонение биохимических показателей	37	58,7

Избыточная масса тела, ожирение	7	12,2
---------------------------------	---	------

При оценке результатов клинического осмотра в объективном статусе пациентов выявлены только два клинических признака, которые с большой долей вероятности могут указывать на НАСГ: ожирение (избыточная масса тела) и гепатомегалия. Вместе с тем, у 18,9% отмечалась нормальная масса тела, у 1% - дефицит массы тела и у 11,4% пациентов определялись нормальные размеры печени.

Как следует из приведенных выше данных, пациенты в большинстве случаев не имеют клинических проявлений заболевания печени и НАСГ выявляется при поиске причины гепатомегалии и отклонений биохимических анализов.

В качестве возможных этиологических факторов развития неалкогольного стеатогепатита выявлены следующие (таблица 4).

Табл. 4.

**Структура этиологических факторов развития неалкогольного стеатогепатита у обследованных пациентов**

Этиологический фактор	Количество больных
Избыточная масса тела, ожирение	46 (73,6 %)
Сахарный диабет II типа	4 (6,2 %)
Синдром короткой кишки	1 (1,5 %)
Быстрое снижение массы тела	2 (3,0 %)
Сочетанный (ожирение + сахарный диабет)	3 (4,6%)
Криптогенный	7 (11,1%)
Всего	63 (100%)

Лабораторные показатели пациентов исследуемых групп и группы контроля представлены в таблице 5.

Как представлено на рисунке 1, у пациентов 1-й гр., получавших монотерапию сифором в дозе 1000мг/сут вне зависимости от исходных данных ИМТ, отмечалось снижение индекса НОМА в 1,8 раза к 4 неделе лечения, однако показатель статистически достоверно отличался от показателя в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Целевой уровень индекса НОМА не достигли 10 (31,2 %) пациентов. После 4-й недели лечения пациенты 1-й гр. были разделены на две подгруппы: 1а- подгруппа - 21 пациент, у которых к 4-й неделе лечения нормализовался показатель индекса НОМА, продолжали лечение сифором в дозе 1000 мг/сут и 1б- подгруппа - 10 пациентов, у которых индекс НОМА был  $\geq 2,5$ , им доза сифора была увеличена до 20 мг/кг/сут.

К 12 неделе лечения пациентов 1-й группы показатель индекса НОМА статистически достоверно не отличался от показателя в группе контроля ( $p > 0,05$ ). Схожие данные получены и при контроле на 24 неделе. По окончании лечения показатель индекса НОМА в обеих подгруппах статистически достоверно не отличался ( $p > 0,05$ ) и составил 2,16.

Табл. 5.

Основные биохимические показатели крови в группах исследуемых больных в сравнении с группой контроля.

Биохимические показатели	I гр. (n = 32)	II гр. (n = 31)	Группа контроля (n = 30)
АЛТ, ммоль/л	1,59 ± 0,08	1,63 ± 0,08	0,44 ± 0,03
АСТ, ммоль/л	0,88 ± 0,05	0,70 ± 0,06	0,33 ± 0,03
Билирубин общ., мкмоль/л	16,46 ± 0,57	17,95 ± 1,00	14,63 ± 0,51
Холестерин, ммоль/л	5,22 ± 0,23	7,13 ± 0,21	3,81 ± 0,12
ЛПНП, ммоль/л	2,39 ± 0,09	2,92 ± 0,14	2,14 ± 0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,96 ± 0,04	0,81 ± 0,04	1,21 ± 0,04
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,72 ± 0,06	2,12 ± 0,12	1,34 ± 0,03
Индекс НОМА	4,83 ± 0,25	3,42 ± 0,31	1,97 ± 0,06
Сахар крови, (ммоль/л) через 2 часа после нагрузки	7,04 ± 0,29	6,31 ± 0,30	5,26 ± 0,21

При анализе влияния коррекции инсулинрезистентности на активность стеатогепатита и показатели липидограммы установлено, что уровень АЛТ статистически достоверно был ниже в 1,4 раза на 12 неделе и в 1,6 раз на 24 неделе лечения ( $p < 0,01$ ). К 12 неделе лечения у пациентов 1-й группы показатели холестерина составили  $5,04 \pm 0,19$  ммоль/л; триглицеридов –  $1,59 \pm 0,04$  ммоль/л; ЛПНП –  $2,29 \pm 0,07$  ммоль/л; ЛПВП –  $1,08 \pm 0,03$  ммоль/л. Определялась общая тенденция к снижению уровня холестерина, ТГ, ЛПНП и повышению уровня ЛПВП. Вме-

Индекс НОМА

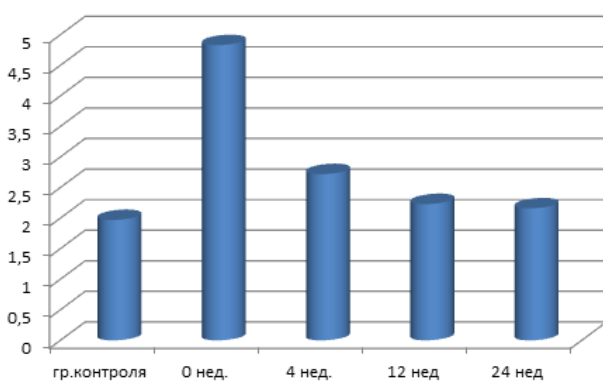


Рис. 1. Динамика показателя индекса НОМА в группе лечения сиофором

сте с тем, статистически достоверного отличия этих показателей от 0 нед. не отмечено ( $p > 0,05$ ). Всем пациентам на 12 неделе лечения к терапии сиофором добавлен берлитион 600 мг/сут перорально. В конечной точке исследования на 24 неделе лечения показатели холестерина снизился по сравнению с 0

нед. лечения в 1,3 раза, ТГ – в 1,6 раз, ЛПНП в 1,5 раз. Уровень ЛПВП повысился в 1,3 раза. Эти показатели статистически достоверно отличались от показателей на 0 неделе ( $p < 0,05$ ).

При анализе динамики показателей на 12 неделе лечения пациентов 2-й группы установлено, что уровень АЛТ снизился с  $1,63 \pm 0,08$  до  $1,17 \pm 0,09$  ммоль/л (различия статистически достоверны –  $p < 0,01$ ), показатель холестерина крови с  $7,13 \pm 0,21$  до  $5,23 \pm 0,16$  ммоль/л (различия статистически достоверны –  $p < 0,01$ ), ТГ – с  $2,12 \pm 0,12$  до  $1,78 \pm 0,08$  ммоль/л, ЛПНП – с  $2,92 \pm 0,14$  до  $2,47 \pm 0,09$  ммоль/л. Показатель индекса НОМА ( $3,42 \pm 0,29$ ) на 12-й неделе достоверно ( $p < 0,05$ ) не отличался от исходного уровня. Начиная с 12 недели пациентам 2-й группы к терапии берлитионом добавлен сиофор в дозе 20 мг/кг/сут. По окончании 24 недели терапии также отмечено статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение показателя ТГ в 1,3 раза и индекса НОМА в 1,4 раза.

При сравнении степени стеатоза по данным УЗИ не выявлено статистически достоверного отличия между этими показателями до и после лечения в обеих группах лечения ( $p = 1,000$ ).

При сравнительной оценке биохимических показателей по окончании исследования статистически достоверных отличий между 1-й и 2-й группами исследования не выявлено.

В ходе исследования у всех пациентов проводилась оценка переносимости препаратов на основе жалоб и общеклинического обследования в зависимости от характера и степени выраженности нежелательных явлений. В течение всего периода наблюдения побочные эффекты наблюдались в 6 случаях у пациентов, получавших лечение сиофором, у 1 пациента, получавшего лечение берлитионом и у 3 – принимавших комбинированную терапию. Все эффекты оценены как минимальной степени выраженности и не требовали отмены назначенной терапии. В структуре нежелательных явлений преобладали учащение стула, которое наблюдалось у 4 пациентов и тошнота у 3 пациентов. Головная боль, головокружение, крапивница наблюдались в единичных случаях.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности сиофора в дозе 1000 мг/сут у 68,8% пациентов с НАСГ и инсулинрезистентностью и необходимости коррекции его дозы в зависимости от контрольного значения индекса НОМА на 4-й неделе терапии. Наиболее оправданной стратегией лечения за счет положительного влияния на все клинко-биохимические показатели является комбинация сиофора и берлитиона. Такая комбинация наиболее эффективна, т.к. воздействует на основные патогенетические звенья неалкогольного стеатогепатита и приводит к коррекции метаболических нарушений. Возможность получить достаточный ответ при использовании дозы сиофора 1000 мг обосновывает фармакоэкономия длительного лечения этой категории

пациентов.

### Выводы

1. Для выбора оптимальной стратегии лечения всем пациентам с неалкогольным стеатогепатитом, независимо от этиопатогенетической формы, необходимо в комплекс обследования включить определение индекса НОМА и показателей липидограммы крови.

2. Для пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, инсулинрезистентностью (индекс НОМА  $\geq 2,5$ ) и отклонениями в показателях липидограммы крови оптимальной стратегией лечения является комбинированная терапия сиофором и берлитионом, продолжительностью не менее 24 недель.

3. В качестве эффективной для большинства пациентов может быть достаточной доза сиофора 1000 мг/сут. При контроле показателя индекса НОМА на 4-й неделе лечения только для пациентов, не достигших снижения показателя индекса НОМА  $< 2,5$ , целесообразно повышение дозы сиофора до 20мг/кг/сут.

### Литература

1. Я.С. Циммерман Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты // Клиническая медицина. - №7. - 2004. - С.9-14
2. С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, А.В. Браценкова, Ю.А. Кравчук Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. Формирование стандарта терапии // Consilium medicum Ukraina С.28
3. Буеверов А. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А.Буеверов // Врач. 3/4 2006. 3/4 7. 3/4 133 38.
4. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени / С.М. Ткач // Здоров'я України. — 2008. — № 22. — С. 64–65.
5. О.В. Степанова, Н.О. Кравченко Діагностування інсулінорезистентності за допомогою поєднання критеріїв для метаболічного синдрому (АТР III) та неалкогольної жирової хвороби печінки // Сучасна гастроентерологія №2 (52). - 2010. - С.5
6. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G., Dailey G., Gerich J.E. Metabolic effects of metformin in non-insulindependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. : 1995; 333:550–4.
7. Biliska A., Wlodek L. Lipoic acid - the drug of the future?. Pharmacol. Rep. 2005; 57: 570–7.
8. Звенигородская А.А. Метаболический синдром и органы пищеварения / А.Б. Лазебник, А.А. Звенигородская. 3/4. : Анахарсис, 2009. 3/4 184 А.
9. Дозра В. Секреты ультразвуковой диагностики / Викрам Дозра, Абра Дж.Рубенс; Пер. с англ.; Под общ.ред. проф. А.В. Зубарева. — М.: МЕДпресс — информ, 2005. — 456 с., илл.
10. Блют Э.П. Ультразвуковая диагностика. Практическое решение

клинических проблем: пер.с англ. / Э.П. Блют. — М.: Мед.лит., 2010. — 176с.: ил.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

12. Аях Ю.Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете medstat / Ю.Е. Аях, В.Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. - 2004. - Т.8, № 1. - С.155–167.

## Патогенетичне лікування неалкогольного стеатогепатиту.

І.Л. Кляритьська, Т.А. Цапяк, О.І. Григоренко, П.М. Радзівіл, Т.В. Нагорна

У статті представлені сучасні погляди на діагностику неалкогольного стеатогепатиту та підходи до оптимізації лікування з урахуванням динаміки клініко-біохімічних показників. Обґрунтована ефективність і безпека використання комбінованої терапії сіофором і берлітіоном у пацієнтів з інсулінрезистентністю в рамках неалкогольної жирової хвороби печінки.

**Pathogenetic treatment of non-alcoholic steatohepatitis.**

*IL Klyaritskaya, TA Tsapyak, EI Grigorenko, PN Radzivil, TV Nagornaya*

The article presents current views on the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and approaches to optimize the treatment given the dynamics of clinical and biochemical parameters. The efficiency and safety of combination therapy siofor and berlition in patients with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease.