

А.Ю. Барановский, д.м.н., профессор, К.Л. Райхельсон, к.м.н., Н.В. Марченко,
кафедра гастроэнтерологии и диетологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, РФ

Применение Гептрала в терапии неалкогольного стеатогепатита

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляется самой частой формой хронической патологии печени в мире. Распространенность НАЖБП в различных популяциях составляет от 13 до 33%.

НАЖБП подразделяется на следующие стадии: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цирроз печени. Прогноз НАСГ в настоящее время считается относительно неблагоприятным. По мнению различных авторов, от 5 до 25% случаев НАСГ могут прогрессировать в цирроз печени, а по некоторым данным — приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Считается, что заболевание, диагностированное на стадии стеатоза, имеет более длительный благоприятный прогноз при адекватном лечении. Однако единые рекомендации по терапии НАСГ в настоящее время не разработаны.

Выделяют следующие направления терапии НАЖБП:

- меры, направленные на снижение массы тела;
- коррекцию инсулинорезистентности;
- гепатопротекторную (антиоксидантную) терапию;
- восстановление микробиоценоза кишечника.

Потеря массы тела сопровождается повышением чувствительности к инсулину и может приводить к регрессии НАСГ. Поэтому важным немедикаментозным компонентом лечения НАСГ, направленным на снижение массы тела, является изменение образа жизни (соблюдение низкокалорийной диеты, физические нагрузки).

Основным направлением терапии сегодня считается воздействие на инсулинорезистентность — ведущий патогенетический фактор в формировании стеатоза печени. Из препаратов, ориентированных на коррекцию этого состояния, наиболее изучен метформин. Показано, что терапия метформином приводит к улучшению лабораторных и морфологических показателей некровоспалительной активности в печени. Активно изучались и инсулиновые сенситайзеры — тиазолидиндионы II поколения (пиоглитазон и розиглитазон). Показано их положительное влияние на различные проявления НАСГ (в том числе гистологическую картину печени) как при монотерапии, так и при сочетании с гипокалорийной диетой либо приемом витамина Е. Несмотря на приведенные данные, масштабный Кокрановский метаанализ не показал преимуществ назначения пациентам с НАЖБП препаратов, влияющих на инсулинорезистентность.

Неоднозначны результаты применения при НАСГ собственно гепатопротекторной терапии — эффективность применения большинства исследуемых препаратов не является доказанной. Так, K.D. Lindor и соавт. в рандомизированном исследовании не смогли показать преимущество применения УДХК в сравнении с таковым плацебо.

Вероятно, наиболее перспективна гепатопротекция, блокирующая преимущественно «второй толчок» генеза НАСГ — окислительный стресс. Кокрановский метаанализ 6 контролируемых исследований показал эффективность применения антиоксидантов в виде улучшения биохимических показателей и морфологической картины печени. Показано уменьшение инсулинорезистентности, уровня цитолиза и гистологической степени стеатоза на фоне приема витамина Е, хотя в настоящее время монотерапия витамином Е не играет существенной роли в лечении НАСГ. В плацебо контролируемом исследовании установлена эффективность комплексного применения витамина Е, силмарина и фосфатидилхолина в течении 12 мес,

проявлявшаяся в снижении активности АЛТ, индексов фиброза и стеатоза печени по данным УЗИ через 6 мес лечения, однако через 1 год благоприятный эффект уменьшался. В отдельных исследованиях отмечалась положительная динамика биохимических показателей и ультразвуковых признаков стеатоза печени на фоне монотерапии силмаринном. Имеются данные и о положительном влиянии сочетания метформина и липоевой кислоты.

Исследования показали эффективность восстановления цикла метионина в печени, обеспечивающего печеночной метаболизм белков и жиров, регенерацию клеток. Таким механизмом действия обладает адеметионин (Гептрал). Адеметионин — естественный метаболит, играющий центральную роль в межклеточном обмене, участвующий в трех типах реакций: трансметилировании (синтезе фосфатидилхолина, повышающего текучесть и пластичность мембран), транссульфурировании (синтезе глутатиона) и аминопропилировании (синтезе полиаминов). Адеметионин является донатором метиловых групп. Препарат также обладает антиоксидантным эффектом. Адеметионин способен ослаблять действие провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли α (TNF α). Его применение в лечении алкогольного стеатоза и стеатогепатита доказано в ряде исследований, однако данные об эффективности применения адеметионина в терапии НАСГ отсутствуют, хотя ряд авторов считают его использование патогенетически оправданным. Так, А.О. Буеверов предполагает, что терапия адеметионином позволяет не только ускорить регресс жировой дистрофии, но и предотвратить окисление жира в печени, ведущее к воспалению и последующим фибротическим изменениям.

Целью проведенного нами исследования являлась оценка эффективности применения адеметионина (Гептрала) в терапии НАСГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 90 пациентов с НАСГ. Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных и ультрасонографических данных (признаки стеатоза печени в сочетании с цитолитическим синдромом). Критериями исключения являлись анамнестические или серологические признаки других сопутствующих заболеваний печени (инфекционных, лекарственных и аутоиммунных поражений, болезней накопления, злоупотребления алкоголем), декомпенсация сахарного диабета, а также наличие сопутствующей некомпенсированной патологии органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, нервной системы, почек и др., сопутствующая онкопатология, беременность или лактация.

Полностью исследование закончили 84 пациента в возрасте от 37 до 66 лет (средний возраст $48 \pm 6,6$ года), из них 8 мужчин (9,5%) и 76 женщин (90,5%). Исключение из исследования 6 пациентов было преимущественно связано с низким compliance. Побочных реакций при приеме препарата не наблюдалось. У всех больных имел место метаболический синдром в соответствии с критериями IDF (2005).

Больные были рандомизированы на 3 сравнимые по всем показателям группы. 1-я группа (n=29) получала исследуемый препарат в дозе 1200 мг/сут перорально в 3 приема в течение 4 мес;

2-я группа (n=27) — в дозе 800 мг/сут перорально в 2 приема в течение 4 мес; пациенты 3-й группы (n=28) — контроля — не принимали исследуемый препарат. Также все больные получили устные диетические рекомендации по снижению массы тела и нормализации энергетического обмена.

Обследование включало общий осмотр, определение антропометрических показателей (массы тела, индекса массы тела — ИМТ, окружности талии — ОТ), клинический анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови, выполняемый по общепринятым методикам (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), γ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, липидограмма, глюкоза), и ультразвуковое исследование с определением степени стеатоза по классификации С.С. Бацкова (1995).

Оценка эффективности терапии проводилась на основе изучения динамики исследуемых показателей. Клинические, антропометрические, лабораторные данные определялись 5 раз: до начала лечения, через 10 дней, 1 и 4 мес от начала лечения, а также через 2 мес после окончания приема препарата. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось до начала лечения, через 4 мес терапии, а также через 2 мес после окончания приема исследуемого препарата.

Результаты и обсуждение

Полученные исходные результаты о демографических, клинических, антропометрических и лабораторных данных пациентов с НАСГ статистически значимо не отличались от данных европейских популяционных и крупных российских исследований, что свидетельствует о репрезентативности нашей выборки больных.

На момент начала исследования у всех больных отмечались те или иные диспепсические явления, послужившие причиной первичного обращения к гастроэнтерологу (абдоминальный дискомфорт, тяжесть в правом подреберье, горечь во рту и т. п.). Жалобы были связаны с сопутствующими заболеваниями органов брюшной полости, преимущественно с патологией билиарной системы. Новой специфической терапии этих заболеваний в период исследования не назначалось. Однако следует отметить, что у пациентов, принимающих исследуемый препарат, достоверно чаще купировались клинические проявления (табл. 1). При этом у пациентов, получающих Гептрал в дозе 1200 мг/сут, диспепсический синдром купировался уже через 10 дней лечения ($p < 0,001$). Через 2 мес окончания терапии отмечалось незначительное незначительное повышение частоты диспепсических явлений, однако жалобы на них в группах исследования предъявляли менее 20% больных (в контрольной группе — более 70%). Данный эффект мы объясняем общеизвестным холекинетическим действием Гептрала.

Таблица 1. Частота диспепсического синдрома

Показатель	Группы исследования		
	1-я группа (1200 мг/сут)	2-я группа (800 мг/сут)	3-я группа (контроль)
До лечения	29 (100%)	27 (100%)	28 (100%)
Через 10 дней	16 (55,2%)*, **	25 (92,6%)*	27 (96,4%)
Через 1 мес	7 (24,1%)**	9 (33,3%)*	21 (75%)
Через 4 мес	2 (6,9%)**	4 (14,8%)**	19 (67,9%)
Через 6 мес	4 (13,7%)**	5 (18,5%)**	20 (71,4%)

Примечания: * $p < 0,001$ при сравнении 1-й и 2-й групп;
** $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой.

Дополнительным клиническим эффектом следует считать исчезновение астенического синдрома, на наш взгляд, обусловленное антидепрессивным действием препарата (табл. 2). Уже через 1 мес лечения отмечалась тенденция к уменьшению астенических проявлений у пациентов в 1-й и 2-й группах по сравнению с таковыми у участников в группе контроля, которая достигала достоверных значений через 4 мес терапии. Эффект сохранялся и через 2 мес после окончания терапии. В контрольной группе достоверного уменьшения частоты астенизации не выявлено.

Таблица 2. Частота астенического синдрома			
Показатель	Группы исследования		
	1-я группа (1200 мг/сут)	2-я группа (800 мг/сут)	3-я группа (контроль)
До лечения	16 (55,2%)	17 (63,0%)	15 (53,6%)
Через 1 мес	8 (27,6%)	9 (33,3%)	13 (46,4%)
Через 4 мес	4 (3,8%)*	5 (18,5%)**	12 (42,9%)
Через 6 мес	5 (17,2%)**	5 (18,5%)**	13 (46,4%)
Примечания: * р<0,01 в сравнении с группой контроля; ** р<0,05 в сравнении с группой контроля.			

Исходно у всех пациентов отмечался цитолитический синдром, являвшийся критерием включения в исследование. Показатели холестаза ни у одного больного на протяжении всего исследования не повышались.

Повышение сывороточных трансаминаз (при отсутствии морфологической верификации) является основным признаком, свидетельствующим о формировании у пациента стеатогепатита на фоне стеатоза. Именно поэтому в фокусе нашего исследования находилась динамика данных лабораторных показателей.

У пациентов, получающих терапию адеметионином, достоверно чаще отмечалась нормализация показателей цитолиза, чем в контрольной группе (табл. 3). При этом в 1-й группе у 86,2% пациентов был достигнут положительный биохимический ответ уже через 10 дней от начала лечения. Во 2-й группе подобная динамика выявлялась лишь через 1 мес лечения. Полученный эффект отмечался на протяжении всего курса терапии и сохранялся через 2 мес после ее отмены.

Таблица 3. Частота значений показателей АСТ и АЛТ, находящихся в пределах лабораторных норм			
Показатель	Группы исследования		
	1-я группа (1200 мг/сут)	2-я группа (800 мг/сут)	3-я группа (контроль)
До лечения	АЛТ 0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	АСТ 2 (6,8%)	1 (3,7%)	2 (7,1%)
Через 10 дней	АЛТ 25 (86,2%)*, **	0 (0%)**	0 (0%)
	АСТ 25 (86,2%)*, **	3 (11,1%)**	2 (7,1%)
Через 1 мес	АЛТ 26 (89,7%)*, **	17 (63%)**	9 (32,1%)
	АСТ 27 (93,1%)*	22 (81,5%)	7 (25%)
Через 4 мес	АЛТ 25 (86,2%)*	22 (81,5%)	12 (42,9%)
	АСТ 26 (89,7%)*	21 (77,8%)	12 (42,9%)
Через 6 мес	АЛТ 24 (82,8%)*	23 (85,2%)	11 (39,3%)
	АСТ 25 (86,2%)*	21 (77,8%)	12 (42,9%)
Примечания: * р<0,05 в сравнении с группой контроля; ** р<0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп.			

При оценке данных ультразвукового исследования уменьшение признаков стеатоза (понижение степени стеатоза по С.С. Бацкову) отмечалось у 17,2% пациентов 1-й группы и 10,7% пациентов 2-й группы (табл. 4). При этом данные визуализирующего исследования оставались стабильными через 2 мес после окончания лечения. В группе контроля улучшения ультрасонографической картины печени не наблюдалось. Нарастание степени стеатоза отмечалось у 1 пациента в группе контроля. Полученные положительные результаты не достигали статистически значимых величин (р=0,06-0,07 через 4 мес в сравнении с группой контроля). Однако следует отметить, что ультрасонографическая оценка стадии стеатоза обладает низкой чувствительностью и отражает лишь

выраженное изменение объема жировой составляющей. С этой точки зрения обнаруженная тенденция к уменьшению степени стеатоза в группах исследования представляется обнадеживающей и позволяет предполагать интенсивное уменьшение доли гепатоцитов, подвергшихся жировой дистрофии.

Таблица 4. Результаты ультразвукового исследования				
Степень стеатоза		Группы исследования		
		1-я группа (1200 мг/сут)	2-я группа (800 мг/сут)	3-я группа (контроль)
До лечения	I степень	9 (31,0%)	9 (33,3%)	8 (28,6%)
	II степень	13 (44,8%)	12 (44,4%)	14 (50,0%)
	III степень	7 (24,1%)	6 (22,2%)	6 (21,4%)
Через 4 мес	I степень	15 (51,7%)	10 (37,0%)	7 (25,0%)
	II степень	11 (37,9%)	13 (48,2%)	15 (53,5%)
	III степень	3 (10,4%)	4 (14,8%)	6 (21,4%)
Через 6 мес	I степень	15 (51,7%)	10 (37,04%)	8 (28,6%)
	II степень	11 (37,9%)	13 (48,15%)	14 (50,0%)
	III степень	3 (10,4%)	4 (14,81%)	6 (21,4%)

Последние годы НАСГ рассматривается преимущественно как проявление метаболического синдрома, определяющим фактором для развития которого является абдоминальное ожирение. Поэтому дополнительным параметром оценки эффективности сочетания диетических рекомендаций и приема исследуемого препарата являлся анализ антропометрических данных, сывороточных показателей энергетического обмена.

Во всех группах нами было отмечено снижение средней массы тела пациентов за 6 мес исследования, однако статистически значимые величины были достигнуты лишь у пациентов 1-й группы (табл. 5).

Таблица 5. Динамика массы тела			
Масса тела (кг)	Группы исследования		
	1-я группа (1200 мг/сут)	2-я группа (800 мг/сут)	3-я группа (контроль)
До лечения	87,8±5,2	88,5±12,7	90,1±6,6
Через 10 дней	87,5±5,1	88,3±12,5	90,0±6,5
Через 1 мес	86,8±5,1	88,1±12,1	89,1±5,2
Через 4 мес	86,3±4,9*	87,9±11,9	89,0±5,1
Через 6 мес	86,2±5,1*	88,0±12,0	88,9±5,0
Примечание: * р<0,05 в сравнении с группой контроля.			

При оценке основных антропометрических показателей, характерных для абдоминального типа ожирения, нами выявлено достоверное уменьшение ИМТ и ОТ у пациентов 1-й группы (табл. 6). Во 2-й группе наблюдалось достоверное уменьшение ОТ среди мужчин.

Таблица 6. Динамика антропометрических показателей			
Показатель	Группы исследования		
	1-я группа (1200 мг/сут)	2-я группа (800 мг/сут)	3-я группа (контроль)
До лечения	ИМТ (кг/м ²)	31,1±2,0	31,8±3,0
	ОТ (Ж) (см)	95,3±4,2	93,3±5,0
	ОТ (М) (см)	107,7±1,5	116,5±0,7
Через 10 дней	ИМТ (кг/м ²)	30,9±2,0	31,8±2,9
	ОТ (Ж) (см)	94,8±3,8	93,0±4,7
	ОТ (М) (см)	107,0±1,0	115,5±0,7
Через 1 мес	ИМТ (кг/м ²)	30,6±2,1	31,6±2,3
	ОТ (Ж) (см)	93,9±3,0*	92,2±3,4
	ОТ (М) (см)	106,3±1,2	112,0±1,0
Через 4 мес	ИМТ (кг/м ²)	30,3±2,0*	31,3±2,2
	ОТ (Ж) (см)	93,4±3,0*	91,5±3,3
	ОТ (М) (см)	104,3±1,2**	109,0±1,0**
Через 6 мес	ИМТ (кг/м ²)	30,2±2,0*	31,3±2,1
	ОТ (Ж) (см)	92,9±2,0*, **	91,4±3,2
	ОТ (М) (см)	103,7±0,6**	109,5±0,7**
Примечания: М – мужчины, Ж – женщины; * р<0,05 в сравнении с группой контроля; ** р<0,05 в сравнении с исходными данными.			

На протяжении исследования у больных не выявлялось клинически значимой гипергликемии (анамнестически у 13,0% участников выявлялись нарушения толерантности к глюкозе, а у 9,5% устанавливался диагноз сахарного диабета 2 типа, компенсируемого диетой). Уже через 1 мес лечения отмечалась тенденция к снижению уровня сывороточного холестерина в группах, получающих адеметионин, достигающая достоверных значений к 4-му месяцу лечения и сохраняющаяся после отмены терапии. Статистически значимых изменений уровня триглицеридов не определялось (табл. 7).

Таблица 7. Динамика основных сывороточных показателей углеводного и липидного обмена			
Показатель	Группы исследования		
	1-я группа (1200 мг/сут)	2-я группа (800 мг/сут)	3-я группа (контроль)
До лечения	Холестерин (ммоль/л)	7,5±0,5	7,7±0,6
	Триглицериды (ммоль/л)	2,8±0,7	2,9±0,6
	Глюкоза (ммоль/л)	4,5±0,8	5,0±1,0
Через 10 дней	Холестерин (ммоль/л)	7,4±0,4	7,6±0,5
	Триглицериды (ммоль/л)	2,6±0,7	2,7±0,6
	Глюкоза (ммоль/л)	4,5±0,6	5,0±0,8
Через 1 мес	Холестерин (ммоль/л)	7,2±0,4	7,4±0,5
	Триглицериды (ммоль/л)	2,9±0,7	2,4±0,5
	Глюкоза (ммоль/л)	4,3±0,5	4,8±0,8
Через 4 мес	Холестерин (ммоль/л)	6,8±0,4*	6,9±0,4*
	Триглицериды (ммоль/л)	2,3±0,5	2,0±0,3
	Глюкоза (ммоль/л)	4,4±0,4	4,4±0,8
Через 6 мес	Холестерин (ммоль/л)	6,6±0,4*	6,7±0,4*
	Триглицериды (ммоль/л)	1,9±0,2	1,9±0,3
	Глюкоза (ммоль/л)	4,3±0,6	4,2±0,7
Примечание: * р<0,05 в сравнении с группой контроля.			

Положительную динамику антропометрических показателей и уровня гиперхолестеринемии мы объясняем тем, что соблюдение больными диетических рекомендаций, возможно, облегчалось антидепрессивным эффектом адеметионина. Дополнительным фактором, вероятно, являлось улучшение процессов энергетического, в первую очередь жирового, обмена на фоне нормализации функционального состояния гепатоцитов.

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности адеметионина (Гептрала) в терапии НАСГ. Отмечено положительное влияние препарата на клиническую картину заболевания и биохимические показатели цитолиза, что предполагает снижение воспалительных процессов в печени, а также возможное уменьшение собственно процессов стеатоза по данным визуализирующих исследований. Дополнительным эффектом является динамика других проявлений метаболического синдрома (уменьшение абдоминального ожирения, снижение уровня холестерина). Определенное значение в терапии может иметь и облегчение соблюдения диетических рекомендаций при приеме препарата, обладающего антидепрессивным воздействием. Прием повышенной дозы Гептрала (1200 мг/сут) способствует быстрой регрессии клинических проявлений и нормализации биохимических показателей, свидетельствуя о более эффективном купировании воспалительных процессов в печени.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии, 2010, № 1

