

ОПЫТ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

М. Осипенко, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Волошина, доктор медицинских наук,
Е. Бикбулатова, кандидат медицинских наук,
Е. Моисеенко, кандидат медицинских наук,
М. Скалинская,
 Новосибирский государственный медицинский университет

Согласно статистическим данным, более половины больных с заболеваниями печени составляют пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая включает в себя стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз печени. У таких больных повышен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [14].

Распространенность НАЖБП в Европе и США — от 5 до 20%, а стеатогепатита — 2–3% [13]. У лиц с ожирением она встречается в 30–100% случаев. УЗИ у большинства пациентов с избыточной массой тела выявляет признаки жировой дистрофии печени. У 30% больных при гистологическом исследовании обнаруживается неалкогольный стеатогепатит, который примерно в 20–25% случаев трансформируется в цирроз печени и в 10% случаев является причиной смерти [3]. Поэтому нередко НАЖБП, приводящая к циррозу печени, в индустриально развитых странах является показанием к трансплантации печени [3, 8, 10].

В основе патогенеза НАЖБП, согласно современным данным, лежит инсулинорезистентность (ИР), являющаяся важной составляющей метаболического синдрома (МС). Помимо ИР, МС характеризуется нарушением углеводного обмена (как правило, в виде сахарного диабета — СД — типа 2), ожирением в сочетании с дисбалансом липопротеидов плазмы крови и артериальной гипертензией (АГ). К дополнительным изменениям относят гиперурикемию, синдром поликистозных яичников и снижение фибринолиза [2]. В развитии НАЖБП выделяют 2 этапа: 1-й — развитие ИР, приводящей к стеатозу печени; 2-й — развитие окислительного стресса, ответственного за стеатогепатит [2, 3].

Этиопатогенетические механизмы имеют не только теоретическое значение, но и определяют подходы к лечению. Учитывая, что основным патогенетическим звеном развития заболевания является ИР, НАЖБП рассматривают как проявление МС [8, 10]. Таким образом, логично предположить, что у данной группы больных могут быть использованы медикаментозные средства, уменьшающие ИР [14]. Целями терапии при неалкогольном стеатогепатите являются снижение уровня цитолиза, уменьшение содержания липидов в печени и улучшение гистологической картины.

К лекарственным инсулиносенситайзерам относятся бигуаниды (**Метформин**) и тиазолидиноны. Метформин непосредственно действует на рецепторы инсулина, дает анорексигенный эффект. Препарат уменьшает глюконеогенез; способствует стимуляции воздействия инсулина на ферменты метаболизма гликогена, увеличивая его синтез

в печени; вызывает гиполлипидемический эффект у лиц с СД и без такового, а также при МС. Метформин также блокирует активность оксиметилглутарил-КоА-синтетазы, повышает чувствительность адипоцитов к инсулину, замедляет липолиз. Благодаря усилению анаэробного обмена в гепатоците, улучшению процессов синтеза и накопления гликогена, уменьшению поступления в печень свободных жирных кислот происходит нормализация углеводного обмена — уровня гликемии. Применение Метформина в течение 6–12 мес ведет к снижению уровня ферментемии, уменьшению размеров печени [1, 2, 4, 12].

Нами изучены эффективность и безопасность приема Метформина (**Багомет-850**. Производства Лаборатории Баго, Аргентина) у больных НАЖБП без СД типа 2. В ходе исследования решались следующие задачи:

- изучались изменения активности ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы — АЛТ, аспартатаминотрансферазы — АСТ) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом под влиянием терапии, включающей Багомет;
- оценивалось влияние терапии Метформин на ИР;
- определялась динамика массы тела (индекс массы тела — ИМТ) у больных НАЖБП в ходе комплексной терапии Багометом;
- оценивалось влияние Багомета на липидный спектр крови (холестерин, триглицериды);
- исследовалось изменение качества жизни (КЖ) больных под влиянием терапии Багометом.

В исследовании были включены 25 пациентов с НАЖБП в возрасте 20–60 лет с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза, признаками гиперинсулинемии и(или) клиническими признаками ИР (абдоминально-висцеральное ожирение, АГ, дислипидемия, признаки жировой болезни печени). Все больные детально обследованы.

Из исследования исключались больные СД, с признаками вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита или другого этиологически верифицированного гепатита, пациенты с циррозом печени.

Средний возраст больных составил $46,6 \pm 9,98$ года. Среди них было 10 мужчин (средний возраст — $46,26 \pm 2,93$ года) и 15 женщин (средний возраст — $44,2 \pm 3,58$ года).

До и после терапии Метформин у всех пациентов оценивалась интенсивность болевого и астенического синдромов по 3-балльной системе: 3 балла — ежедневная боль, интенсивная; 2 балла — не ежедневная, низкой интенсивности; 1 балл — редко возникающая, низкой интенсивности; 0 баллов — отсутствие болевого и(или) астенического синдромов.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование с оценкой в динамике ИМТ, биохимических показателей сыворотки крови: синдрома цитолиза; холестаза; уровня липидов в сыворотке крови; индекса ИР, который рассчитывался по формуле: $\text{НОМА IR} = (\text{инсулин, в мкд./мл} \cdot \text{глюкоза, в моль/л}) : 22,5$. Значение $>2,27$ рассматривалось как наличие ИР (Matthews D., 1985).

Оценка КЖ проводилась согласно опроснику SF-36, состоящему из 36 вопросов и включающему 8 шкал. Ответы на вопросы выражаются в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов соответствует более высокому КЖ.

Шкалы соответствуют следующим характеристикам:

- физическое функционирование (ФФ) — степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.);

- влияние физического состояния на ролевое функционирование (РФ) — выполнение будничной деятельности;
- выраженность болевого синдрома (Б) — интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома;
- общее состояние здоровья (ОЗ) — оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;
- витальность (энергичность) — Ж — ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным;
- социальное функционирование (СФ); определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение);
- влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (РЭ); предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.);
- психическое здоровье (ПЗ); характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Исходно у всех больных выявлен абдоминальный тип ожирения. Избыточная масса тела верифицирована у 5 человек (ИМТ — $28,5 \pm 0,68$ балла); у 5 — ожирение I степени (ИМТ — $32,9 \pm 0,45$ балла); у 8 — II степени (ИМТ — $37,9 \pm 0,9$ балла); у 7 — III–IV степени (ИМТ — $48,1 \pm 1,9$ балла).

Синдром цитолиза выявлен у 14 человек (ферменты цитолиза — не выше 3 норм): активность АЛТ — в среднем $1,13 \pm 0,12$ мкмоль/л (норма — $0,1–0,68$ мкмоль/л), уровень АСТ — в среднем $0,77 \pm 0,05$ мкмоль/л (норма — $0,1–0,45$ мкмоль/л), т.е. имелись признаки стеатогепатита. Маркеры холестаза: щелочная фосфатаза — ЩФ (норма — $70–200$ ед./л) и ГГТП (норма $0,25–1,77$ ммоль/л) — были незначительно повышены соответственно у 8 ($243,6 \pm 36,8$ ед./л) и у 3 человек ($13,1 \pm 1,9$ ммоль/л) — табл. 1.

Уровень гликемии натощак у 15 пациентов не превышал 6 ммоль/л ($4,8 \pm 0,1$ ммоль/л), у 10 уровень сахара в крови был несколько повышен ($6,6 \pm 0,2$ ммоль/л). Средние показатели инсулина натощак (норма — $4–25$ мкед./мл) составили $14,7 \pm 6,08$ мкед./мл, у 1 пациента уровень инсулина был повышен — $55,0$ мкед./мл и у 1 — снижен — $1,8$ мкед./мл. Средние показатели НОМА IR (норма $<2,27$) были повышены у 16 человек и составили $4,1 \pm 0,3$; у 9 пациентов показатели не превышали нормальных значений: $1,7 \pm 0,2$.

Систолическое АД (САД) составило в среднем $150,6 \pm 3,9$ мм рт. ст., диастолическое (ДАД) — $92,0 \pm 1,8$ мм рт. ст.

УЗИ, помимо стеатоза, у 19 пациентов выявило умеренную гепатомегалию с увеличением размеров печени, не превышающим 2 см.

У всех пациентов, согласно критериям АТР III / NCEP-2001, диагностирован МС.

Пациентам были рекомендованы гипокалорийная диета и адекватная физическая нагрузка, а также терапия Багометом-850 в дозе 1700 мг/сут на протяжении 6 мес. Кроме того, больные получали назначенную ранее гипотензивную терапию.

Об эффективности терапии судили по динамике ключевых показателей МС (ИР, масса тела и ИМТ, АД, уровень липидов) и выраженности синдрома цитолиза. Учитывалась переносимость препарата.

Для оценки эффективности лечения с учетом небольшой по численности группы использовался парный критерий Стьюдента, измерялось значение признака до лечения и после терапии.

Таблица 1

Исходные биохимические показатели у пациентов исследуемой группы

Показатель	Число пациентов (n=25)		Меан	n	
	абс.	%			
АЛТ, мкмоль/л	>0,68	14	56	1,29	0,12
	≤0,68	11	44	1,1	0,04
АСТ, мкмоль/л	>0,45	14	56	0,77	0,05
	≤0,45	11	44	0,35	0,02
ЩФ, ед./л	>170	8	23,3	243,6	36,8
	≤170	16	76,7	134,6	6,2
ГГТП, ммоль/л	>4,0	3	13,1	6,96	243,6
	≤4,0	20	86,9	1,5	0,16
Холестерин, ммоль/л	>5,3	13	52	6,47	0,27
	≤5,3	12	48	4,6	0,27
Триглицериды, ммоль/л	>1,1	14	56	1,9	0,27
	<1,1	11	44	1,0	0,009

Таблица 2

Динамика массы тела и ИМТ в ходе терапии Багометом-850 (M±m)

Срок исследования	Масса тела, кг	ИМТ
Исходно	$103,7 \pm 3,99$	$36,7 \pm 1,4$
Через 1 мес	$100,8 \pm 4,1$	$35,6 \pm 1,4$
Через 2 мес	$98,7 \pm 3,96$	$34,9 \pm 1,4$
Через 3 мес	$97,1 \pm 3,9$	$34,4 \pm 1,5$
Через 4 мес	$96,4 \pm 3,96$	$34,2 \pm 1,5$
Через 5 мес	$95,8 \pm 3,99$	$34,0 \pm 1,5$
Через 6 мес	$95,0 \pm 4,1$	$33,7 \pm 1,5$

Примечание. Различия с исходными показателями достоверны при $p < 0,0001$.

В связи с отсутствием стандартов в ведении и лечении больных с НАЖБП в мире активно изучаются различные препараты для лечения данной патологии [6]. Так, в США в настоящее время проводится большое мультицентровое исследование эффективности витамина Е и Метформина в лечении неалкогольного стеатогепатита у детей [9].

В нашем исследовании отмечена достаточно высокая приверженность больных лечению. Однако 6 пациентов из 25 допускали пропуски контрольных анализов после 4 мес терапии.

В ходе комплексной терапии с включением Багомета-850 произошло достоверное снижение массы тела и ИМТ: среднее значение изменений составило соответственно $8,67 \pm 1,3$ и $2,94 \pm 0,4$ (парный критерий Стьюдента, $p = 0,0001$) — табл. 2.

Под воздействием гипотензивных препаратов, диеты и приема Багомета-850 через 6 мес после начала терапии произошло достоверное снижение САД и ДАД со $150,6 \pm 3,9$ и $92,0 \pm 1,8$ мм рт. ст. до $129,6 \pm 2,4$ и $81,4 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$).

Комплексное лечение с применением Метформина привело к улучшению показателей липидного спектра крови (холестерин, триглицериды) и уменьшению или нормализации активности аминотрансфераз сыворотки крови. Так, показатели активности АЛТ в сыворотке крови снизились с $0,89 \pm 0,1$ до $0,48 \pm 0,03$ мкмоль/л; среднее значение изменения — $0,41 \pm 0,08$ (95% доверительный интервал — ДИ; $0,23–0,58$; $p = 0,0001$) — табл. 3.

При анализе параметров углеводного обмена до и после терапии Метформином обращает на себя внимание достоверное уменьшение уровня гликемии натощак и индекса ИР,

Таблица 3

Динамика биохимических показателей после 6 мес терапии (все пациенты; $M \pm m$)

Показатель	До терапии	После терапии	Среднее значение изменения	95% ДИ	p
Активность АЛТ, мкмоль/л (n=22)	0,89±0,1	0,48±0,03	0,41±0,08	0,23–0,58	0,0001
Активность АСТ, мкмоль/л (n=22)	0,63±0,05	0,39±0,02	0,23±0,05	0,14–0,33	0,0001
Уровень ЩФ, ед./л (n=22)	170,9±16,2	125,9±5,1	45,0±14,9	76,1–76,1	0,007
Уровень ГГТП, ммоль/л (n=21)	2,3±0,5	1,3±0,2	1,0±0,5	0,06–2,0	0,039
Уровень холестерина, ммоль/л (n=22)	5,5±0,3	4,6±0,1	0,9±0,2	0,41–1,4	0,001
Уровень триглицеридов (n=22)	1,5±0,2	1,1±0,04	0,43±0,2	0,03–0,8	0,037

Таблица 4

Динамика параметров углеводного обмена (все пациенты; $M \pm m$)

Показатель	До терапии	После терапии	Среднее значение изменений	95% ДИ	p
Уровень инсулина, мкед./мл (n=20)	14,49±2,4	14,35±4,4	0,14±2,6	-5,27–5,56	0,956
Уровень сахара, ммоль/л (n=20)	5,6±0,23	4,95±0,1	0,6±0,2	0,099–1,16	0,022
НОМА IR (n=19)	2,94±0,23	2,1±0,2	0,8±0,32	0,13–1,47	0,022

Таблица 5

Динамика параметров углеводного обмена (пациенты с ИР; $M \pm m$)

Показатель	До терапии	После терапии	Среднее значение изменений	95% ДИ	p
Уровень инсулина, мкед./мл (n=13)	14,6±1,1	9,96±0,8	4,7±1,3	1,9–7,5	0,003
Уровень сахара, ммоль/л (n=15)	5,8±0,28	5,0±0,18	0,8±0,3	0,018–1,4	0,015
НОМА IR (n=13)	3,59±0,23	2,17±0,2	1,4±0,3	0,8–2,02	0,0001

рассчитанного по формуле НОМА IR, в то время как уровень инсулина в сыворотке крови не претерпел достоверных изменений (табл. 4).

При анализе динамики параметров углеводного обмена у пациентов с ИР отмечено достоверное уменьшение всех определяемых показателей — инсулина, глюкозы, определяемой натошак, и НОМА IR (табл. 5). У 7 пациентов индекс ИР нормализовался, у 6 произошло его снижение.

У нас не было возможности оценить содержание липидов в ткани печени. На сегодняшний день только протонная магнитно-резонансная спектроскопия позволяет определить концентрацию жировой ткани и ее изменение в динамике [11].

Гипокалорийная, с уменьшением количества жира, диета позволяет уменьшить количество жировой ткани в печени на 40–80% параллельно со снижением массы тела на 8% от первоначальной.

ИР ткани печени приводит к усиленному отложению свободных жирных кислот в печени и дисбалансу адипокинов

(уменьшению адипонектина и(или) повышению уровня провоспалительных цитокинов) и как следствие — к повышению уровня гепатоцеллюлярных липидов. Свободные жирные кислоты и адипоцитокны вызывают активацию воспаления через протеинкиназу C, транскрипционный ядерный фактор каппаВ (c-Jun N-terminal kinase 1), что приводит к прогрессированию стеатоза до стеатогепатита и цирроза. Одним из узловых моментов метаболических нарушений и воспалительного процесса является именно отложение липидов в печени вследствие ИР. Показано, что Метформин улучшает чувствительность ткани печени к инсулину, влияя на содержание в ней жира [11]. В ряде исследований продемонстрировано также, что Метформин улучшает биохимические показатели, не оказывая влияния на массу тела. Гистологические изменения под влиянием терапии носят разный характер [5].

Анализ биохимических показателей, отражающих цитолитический синдром, в изолированной группе больных с исходными признаками ИР до начала терапии продемонстри-

Таблица 6

Динамика биохимических показателей после 6 мес терапии (пациенты с ИР; $M \pm m$)

Показатель	До терапии	После терапии	Среднее значение изменений	95% ДИ	p
Активность АЛТ, мкмоль/л (n=15)	0,85±0,09	0,48±0,03	0,37±0,08	0,2–0,5	0,0001
Активность АСТ, мкмоль/л (n=15)	0,64±0,06	0,41±0,03	0,2±0,05	0,12–0,34	0,001
Уровень ЩФ, ед./л (n=14)	178,0±23,7	127,1±5,7	50,9±22,0	3,4–98,6	0,038
Уровень ГГТП, ммоль/л (n=14)	2,6±0,7	1,5±0,2	1,2±0,7	-0,3–2,6	0,1
Уровень холестерина, ммоль/л (n=15)	5,9±0,3	4,7±0,1	1,2±0,2	0,7–1,7	0,0001
Уровень триглицеридов (n=15)	1,3±0,1	1,1±0,05	0,2±0,07	0,06–0,4	0,012

Таблица 7

**Динамика биохимических показателей после 6 мес терапии
(пациенты с цитолитическим синдромом; $M \pm m$)**

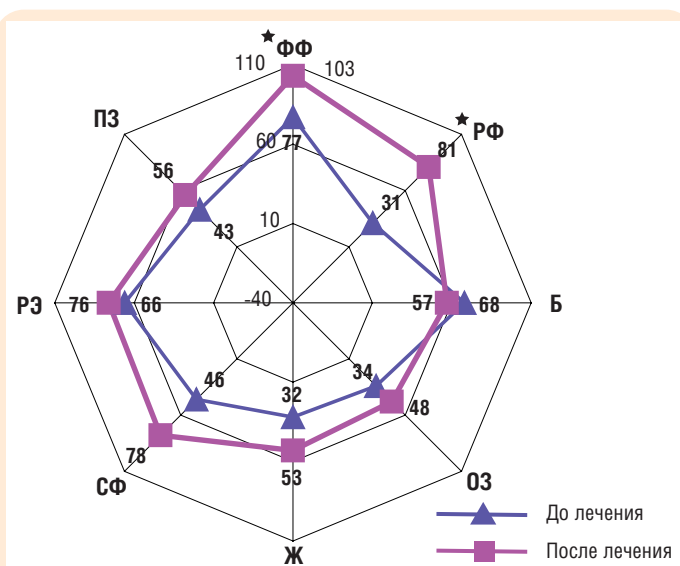
Показатель	До терапии	После терапии	Среднее значение изменений	95% ДИ	p
Активность АЛТ, мкмоль/л (n=12)	1,18±0,1	0,6±0,03	0,6±0,1	0,3–0,89	0,0001
Активность АСТ, мкмоль/л (n=12)	0,7±0,08	0,4±0,04	0,3±0,07	0,2–0,48	0,001
Уровень ЩФ, ед./л (n=11)	182,6±29,4	120,9±3,4	61,7±27,3	0,8–122,6	0,048
Уровень ГГТП, ммоль/л (n=11)	2,5±0,8	1,1±0,06	1,4±0,8	-0,4–3,2	0,118
Уровень холестерина, ммоль/л (n=12)	5,7±0,4	4,6±0,1	1,1±0,3	0,4–1,9	0,007
Уровень триглицеридов, ммоль/л (n=12)	1,8±0,3	1,1±0,07	0,7±0,3	-0,03–1,5	0,057

ровал достоверное уменьшение активности АЛТ и АСТ после 6-месячного приема препарата, что является достоверным показателем улучшения функционального состояния печени у пациентов с НАЖБП. Отмечено также достоверное улучшение показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов) — табл. 6.

Подобные изменения выявлены и в группе пациентов с исходно высокими цифрами АЛТ, цитолитическим синдромом (табл. 7). На фоне терапии не зарегистрировано ни одного случая даже кратковременного повышения уровня аминотрансфераз. Среднее значение активности АЛТ сыворотки крови в ходе терапии снизилось с $1,18 \pm 0,1$ до $0,6 \pm 0,03$ мкмоль/л; среднее значение изменения — $0,6 \pm 0,1$ (95% ДИ; $0,3-0,89$; $p=0,0001$).

После 6-месячной терапии произошло достоверное уменьшение или полное купирование болевого и(или) астенического синдромов. Уровень астенического синдрома снизился с $1,45 \pm 0,16$ до $0,45 \pm 0,6$ балла (при 3-балльном уровне оценки; среднее значение изменений — $1,0 \pm 0,13$; $p=0,0001$).

Через 6 мес терапии Багометом-850 отмечено улучшение показателей КЖ по всем 8 шкалам SF-36, отражающим как физическое, так и психологическое здоровье с достоверным повышением показателей КЖ после лечения по шкалам СФ и ФФ (см. рисунок).



КЖ больных с НАЖБП в динамике комплексной терапии с включением Багомета-850; звездочкой отмечены шкалы, для которых динамика показателей достоверна при $p < 0,05$

Все больные переносили терапию хорошо; нежелательных побочных явлений не наблюдалось, за исключением случая аллергической реакции в начале лечения, что потребовало отмены препарата.

Таким образом, комплексная терапия НАЖБП с включением Метформина (**Багомет-850**) в дозе 1700 мг/сут способствовала купированию ключевых проявлений метаболических нарушений, составляющих основу патогенеза данного страдания: уменьшению массы тела; ИМТ; снижению выраженности синдрома ИР и нормализации показателей липидного обмена. У больных со стеатогепатитом на фоне ИР благодаря терапии Багометом-850 уменьшалась выраженность цитолитического синдрома, нормализовалась или снижалась активность аминотрансфераз. Ухудшения или появления синдрома цитолиза не было зафиксировано ни разу в процессе лечения. У всех больных улучшились показатели КЖ, особенно — ФФ и СФ, т.е. способность к выполнению физических и социальных нагрузок в процессе лечения возросла. Однократно была зарегистрирована аллергическая реакция.

Литература

- Буверов А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // *Клин. перспек. гастроэнтер., гепатол.* — 2003. — № 3. — С. 2–7.
- Зилов А. В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // *Клин. перспек. гастроэнтер., гепатол.* — 2005. — № 5. — С. 14–19.
- Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // *Клин. перспек. гастроэнтер., гепатол.* — 2001. — № 3. — С. 12–16.
- Ильченко Л. Ю. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита // *Фарматека.* — 2005. — № 14. — С. 21–24.
- Argo C. K., Al-Osaimi A. M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006; 40 (3; 1): 61–66.
- Ersoz G., Gunsar F., Karasu Z. et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2005; 16 (3): 124–128.
- Leon A. Adams, Paul A., Keith D. Lindor Nonalcoholic fatty liver disease // *CMAJ.* — 2005; 29: 172.
- Lonardo A. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2005; 22 (2): 64–70.
- Patton H. M., Sirlin C., Behling C. et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006, oct; 43 (4): 413–427.
- Perez-Aguilar F. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gastroenterol Hepatol.* — 2005; 28 (7): 396–406.
- Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* — 2006, jun; 2 (6): 335–348.
- Trappoliere M. The treatment of NAFLD // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* — 2005; 9 (5): 299–304.
- Yu A. S., Keeffe E. B. Nonalcoholic fatty liver disease // *Rev Gastroenterol Disord.* — 2002; 2 (1): 11–19.
- Zachary T., Bloomgarden M. D. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care.* — 2005; 28: 1518–1523.