

# Клинический случай наблюдения пациента с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени

К.А.Комшилова<sup>✉</sup>, Е.А.Трошина

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, тесно ассоциированное с ожирением, особенно абдоминальным, и разными метаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2, что, естественно, отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни лиц с ожирением. В статье приведен клинический случай наблюдения и лечения пациента с ожирением и НАЖБП, ассоциированных с характерным комплексом метаболических нарушений. Показано, что комбинированная терапия, включающая модификацию образа жизни и прием метформина у лиц с ожирением и НАЖБП, является безопасной и эффективной в отношении коррекции обнаруженных метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, метформин.

<sup>✉</sup>komshilovaksenia@rambler.ru

**Для цитирования:** Комшилова К.А., Трошина Е.А. Клинический случай наблюдения пациента с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 59–61.

## Clinical observation of patient with obesity and non-alcoholic fatty liver disease case study

К.А.Комшилова<sup>✉</sup>, Е.А.Трошина

Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ul'ianova, d. 11

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an obesity-related disease associated especially with abdominal obesity, and various metabolic markers of cardiovascular disease and diabetes mellitus type 2 risk and all these parameters can affect the incidence of disease, prognosis and longevity of people with obesity. The article deals with the case study of observation and treatment of the patient with obesity and NAFLD, associated with a characteristic complex of metabolic disorders. We have shown that combined therapy, including the modification of lifestyle and application of metformin in people with obesity and NAFLD, is safe and effective correction of metabolic disorders.

**Key words:** obesity, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metformin.

<sup>✉</sup>komshilovaksenia@rambler.ru

**For citation:** Komshilova K.A., Troshina E.A. Clinical observation of patient with obesity and non-alcoholic fatty liver disease case study. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 59–61.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание, основным признаком которого является накопление жира в гепатоцитах, не связанное со злоупотреблением алкоголем и объединяющее разные клинико-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз. НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, метаболическим синдромом и разными кардиометаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2 (СД 2), что, естественно, отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни лиц с ожирением [1–3]. НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением, однако НАСГ при отсутствии своевременной терапии может прогрессировать и приводить к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [4, 5]. По данным исследований, ожирение, гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность (ИР) – наиболее значимые факторы, способствующие развитию НАЖБП и ее прогрессированию [2, 6]. При ожирении распространенность разных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и колеблется от 75 до 93% [5, 7].

В связи с высокой распространенностью ожирения, СД 2, кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений особую актуальность в настоящее время приобретают вопросы терапии НАЖБП. В настоящее время не разработано строгих алгоритмов лечения пациентов с НАЖБП. Терапия НАЖБП должна быть направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных с ней кардиометаболических нарушений. Учитывая тот факт, что ключевым механизмом в развитии НАЖБП и ее осложнений при висцеральном ожирении становится ИР, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих поло-

жительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину – **инсулиносенситайзеров**. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин. Данные некоторых зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [8–10]. **Метформин** не только напрямую воздействует на ИР, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов, оказывая выраженное антиатерогенное, кардиопротективное и противовоспалительное действие. Влияние метформина на гистологическую картину печени, по данным литературы, неоднозначно. Некоторые исследования показали, что на фоне терапии метформином у пациентов с НАЖБП уменьшается выраженность стеатоза, воспаления и, по некоторым данным, фиброза печени [9, 10]. Согласно результатам метаанализа, проведенного G.Vernon и соавт., метформин не оказывает существенного эффекта на гистологическую картину в печени и не рекомендуется в качестве специфической гепатотропной терапии у взрослых пациентов с НАСГ [11]. По данным рекомендаций Американской ассоциации по изучению болезней печени, терапия метформином снижает ИР и уровень трансаминаз, но не оказывает существенного влияния на улучшение гистологической картины в печени и в связи с этим не рекомендована для лечения НАЖБП [12]. Таким образом, использование метформина для терапии НАСГ в настоящее время рассматривается в качестве экспериментального. Однако улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП – крайне важный компонент в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении развития СД 2 и его осложнений, более того, в литературе доказано применение метформина для профилактики развития СД 2 у лиц высокого риска, в связи с чем использование метформина у пациентов с ожирением и НАЖБП обосновано с целью коррекции имеющихся нарушений углеводного обмена.

Учитывая актуальность изучения данной проблемы, приводим наблюдение пациента с ожирением и НАЖБП, ассоциированных с характерным комплексом метаболических нарушений.

### Клинический случай

**Больной С. 38 лет** поступил в отделение терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ в связи с прогрессирующим нарастанием массы тела.

**Жалобы:** на прогрессирующую прибавку массы тела.

**Анамнез заболевания:** избыточная масса тела с 18-летнего возраста, в настоящее время максимальная (105 кг). Периодически пациенту давались общие рекомендации по питанию, которые практически им не выполнялись, либо соблюдались короткие промежутки времени и не оказывали эффекта. В течение последних лет несколько раз фиксировались повышенные цифры артериального давления (АД) с максимальным повышением до 160/90 мм рт. ст. Пациент ведет малоподвижный образ жизни. Питание нерегулярное, с частыми перекусами. Нарушений пищевого поведения не выявлено. Алкоголь употребляет редко (не чаще 1 раза в месяц в умеренных количествах).

**Наследственность** отягощена по ожирению со стороны отца и матери.

**Результаты обследования:** данные клинического обследования: рост – 177 см, масса тела – 105 кг, объем талии – 114 см, индекс массы тела – 33,5 кг/м<sup>2</sup>. Подкожная клетчатка развита избыточно, распределена преимущественно по абдоминальному типу. АД 160/100 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений – 92 уд/мин. Периферических отеков нет, имеются мелкие розовые стрии в области внутренних поверхностей плеч, бедер, на животе. При пальпации печень не увеличена.

**Результаты гормонального обследования** – был исключен гипотиреоз: уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови в пределах референсных значений (3,24 мкЕд/мл). Учитывая наличие ожирения, стрий на теле, артериальной гипертензии, с целью исключения эндогенного гиперкортицизма проведен подавляющий тест с дексаметазоном, который оказался положительным: кортизол на фоне приема 1 мг дексаметазона – 31,4 нмоль/л. Уровни тестостерона и пролактина – в норме.

**Показатели липидного и углеводного обмена:** в биохимическом анализе крови обнаружено повышение общего холестерина (ОХС) до 5,92 ммоль/л и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) до 4,08 ммоль/л, снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) до 0,72 ммоль/л и гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов – 3,97 ммоль/л). У пациента впервые было выявлено повышение глюкозы плазмы натощак до 6,8 ммоль/л, в связи с чем проведены повторное исследование глюкозы, которая составила 6,3 ммоль/л, пероральный глюкозотолерантный тест, по результатам которого диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе (глюкоза плазмы натощак через 2 ч после приема 75 г водного раствора глюкозы – 9,8 ммоль/л). Инсулин в сыворотке крови натощак – 40,5 Ед/л (референсный интервал 2,3–26,4). Рассчитан косвенный показатель ИР – индекс НОМА-IR (индекс ИР) – по формуле:

$$\frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (Ед/л)}}{22,5} = 12,24,$$

что свидетельствовало о выраженной ИР.

**Показатели аминотрансфераз:** у больного обнаружено повышение печеночных трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 137,5 Ед/л (2,5 нормы), аспартатаминотрансфераза (АСТ) до 71,4 Ед/л (2,1 нормы) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) до 120,8 (2 нормы). Анализы на маркеры гепатитов В и С – отрицательные.

### Результаты инструментального обследования

Электрокардиограмма: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 90 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка. АД у пациента во время нахождения в стационаре колебалось от 130/70 до 160/100 мм рт. ст. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени – выявлена гепатомегалия (правая доля – 14 см – норма до 12 см; левая доля – 7,8 см – норма до 6 см), структура однородная, эхогенность равномерно повышена, звукопроводимость снижена, без дополнительных объемных образований, внутривенные протоки, холедох и воротная вена не расширены, желчный пузырь переполнен, стенки не утолщены, конкрементов нет. Заключение: эхографические признаки гепатомегалии, стеатоза печени.

Учитывая наличие жирового гепатоза по данным УЗИ, выраженность синдрома цитолиза, у пациента заподозрен НАСГ, в связи с чем проведена консультация гепатолога. С целью диагностики НАЖБП, ее стадии и выраженности стеатогепатита больному проведена *чрескожная пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем*. Пункционная биопсия печени является в настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, поскольку позволяет объективно диагностировать форму НАЖБП, оценить степень активности НАСГ, стадию фиброза и прогнозировать течение заболевания [13]. Визуальные методы диагностики НАЖБП, такие как УЗИ, компьютерная или магнитно-резонансная томография печени, обладают определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза, однако ни один из этих методов не позволяет достоверно определить стадию процесса, выявить стеатогепатит и определить степень его активности. По данным исследований, практическая значимость диагностики до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов составляет всего 50%. Биопсия печени сопровождается относительно малым риском развития осложнений (0,06–0,32%) и проводится в амбулаторных условиях.

**Заключение гепатобиопсии** (комплексная оценка морфологических изменений в печени при НАЖБП включала оценку выраженности стеатоза, внутривенной воспалительной инфильтрации, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброзных изменений): распространенная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов до 33%; портальные тракты расширены за счет фиброза и умеренно выраженной воспалительной инфильтрации, частично разрушающей пограничную пластинку; в дольках слабовыраженная инфильтрация; индекс гистологической активности по шкале Knodell: 8 баллов; индекс гистологической активности по шкале Brunt: стеатоз до 33%, баллонная дистрофия гепатоцитов минимальная, воспаление – умеренно выраженное, фиброз – слабо выраженный; индекс фиброза по Knodell – 1 балл, Ishak – 1 балл. Таким образом, данные изменения соответствуют НАСГ умеренной степени активности.

На основании клинических, лабораторных, инструментальных и гистологических данных обследования пациенту поставлен диагноз.

**Клинический диагноз:** экзогенно-конституциональное ожирение 1-й степени (индекс массы тела 33,5 кг/м<sup>2</sup>). Нарушенная толерантность к глюкозе. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 3. Дислипидемия 2b. НАСГ умеренной степени активности.

### Лечение

Поскольку ожирение – наиболее значимый фактор, способствующий развитию НАЖБП, в первую очередь терапевтические мероприятия были направлены на снижение массы тела. Доказано, что уменьшение массы тела и особенно массы висцерального жира оказывает благоприятное воздействие на большинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Основу терапии пациентов с ожирением и НАЖБП составляют немедика-

ментозные методы: сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–600 ккал) на этапе снижения массы тела и эукалорийное на этапе его поддержания, а также увеличение физической активности.

Физическая активность также является обязательной составляющей терапии. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием, наиболее значимо улучшаются показатели биохимических реакций и гистологических изменений при НАЖБП [3, 8, 13].

Проведен анализ дневника питания пациента, заполненного в течение 7 дней. Подсчет калорийности потребляемой пищи показал, что исходная калорийность суточного рациона составляет 3500–4500 ккал, в отдельные дни превышает 4500 ккал, доля жиров составляет 45–50% суточной калорийности. Пациент прошел мотивационное обучение по структурированной программе для лиц с ожирением. Было разработано индивидуальное дробное антиатерогенное питание с исключением легкоусвояемых углеводов, постепенным (не более 500 ккал) снижением калорийности в индивидуальном режиме.

В течение 4 мес была достигнута целевая калорийность рациона 2800 ккал с содержанием жира 30% от суточной калорийности.

Рекомендованная *гиполипидемическая диета* проводилась с последующим динамическим контролем показателей липидного спектра крови и решением вопроса о необходимости назначения гиполипидемических препаратов.

Пациент постоянно вел дневник питания. В течение первых 3 мес каждые 2 нед проводились беседы по питанию и анализ дневника питания. Также больной расширил уровень физической активности – ежедневно занимался на беговой дорожке по 30–40 мин.

Большое значение в лечении лиц с ожирением и НАЖБП придается коррекции ассоциированных с ними метаболических нарушений, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и СД 2.

Учитывая повышение АД у пациента, начата *антигипертензивная терапия* препаратами периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг в день под динамическим контролем уровня АД и пульса.

С целью коррекции обнаруженных нарушений углеводного обмена (нарушенной толерантности к глюкозе, ИР) и профилактики развития СД 2 пациенту была назначена терапия препаратами метформина, воздействующими на чувствительность периферических тканей к инсулину, с постепенной титрацией дозы с 500 до 2000 мг/сут.

При назначении метформина часто существуют опасения, связанные с повышением уровней печеночных трансаминаз на фоне лечения, однако в исследованиях показано отсутствие влияния метформина на их уровень, кроме того, трансаминазы нормализуются более чем у 50% больных, получающих метформин в течение года [8–10]. При значимом повышении трансаминаз более 2–2,5 нормы дополнительно может назначаться терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Учитывая выраженное повышение аминотрансфераз печени у нашего пациента, свидетельствующее о синдроме цитолиза на фоне НАСГ, временно была назначена терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты, обладающими противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптотическим и антифибротическим эффектами, в суточной дозе 1000 мг в день под контролем уровней аминотрансфераз через 4 нед.

### Динамический контроль

За 1-й месяц лечения масса тела снизилась на 4 кг, уменьшилась окружность талии на 3 см, стабилизировалось АД в пределах целевых значений (130–120/85 мм рт. ст.). Через месяц проведен повторный биохимический анализ крови, по данным которого отмечалось выраженное снижение уровней печеночных трансаминаз: АСТ – 52,0 Ед/л, АЛТ – 38,0 Ед/л, ГГТП – 90 Ед/л.

Через 6 мес: масса тела снизилась на 18 кг. Уровень ОХС – 5,0 ммоль/л; ХС ЛПВП – 0,9; ХС ЛПНП – 3,2; триглицеридов – 1,9. Исследованы показатели углеводного обмена на фоне отмены метформина на 7 дней: глюкоза плазмы крови натощак – 5,2 ммоль/л; на 120-й минуте орального глюкозотолерантного теста – 7,0 ммоль/л. АСТ – 32,0 Ед/л, АЛТ – 48,0 Ед/л, ГГТП – 40 Ед/л.

### Заключение

Приведенный клинический случай отражает характерный спектр ассоциированных с ожирением и НАЖБП метаболических осложнений: нарушенная толерантность к глюкозе, артериальная гипертензия, дислипидемия, что объективно указывает на важность ранней диагностики НАЖБП у лиц с ожирением и проведения терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания и, таким образом, развития нарушений углеводного и липидного обмена. Клинический пример наглядно демонстрирует, что комбинированная терапия, включающая модификацию образа жизни и прием метформина, у пациентов с ожирением и НАЖБП, является безопасной и эффективной, приводит к значимому снижению массы тела и позволяет воздействовать на важнейшие звенья патогенеза НАЖБП – ИР и висцеральное ожирение, а также способствует значимому улучшению параметров липидного, углеводного обмена и уровня трансаминаз.

### Литература/References

1. Targher G et al. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2010.
2. Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 50–5.
3. Stefan N, Kantartzis K, Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocr Rev* 2008; 29 (7): 939–60.
4. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28 (4): 339–50.
5. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Rev* 2010; 11 (6): 430–45.
6. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010; 103 (2): 71–83.
7. Festi D, Colecchia A, Sacco T et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev* 2004; 5 (1): 27–42.
8. Adams L, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate medical J* 2006; 82: 315–22.
9. Marchesini G, Bianchi G, Tomassetti S et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358 (9285): 893–4.
10. Nair S, Diehl A, Wiseman M. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23–8.
11. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–85.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 811–26.
13. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41 (6): 1313–21.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Комшилова Ксения Андреевна – науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ. E-mail: komshilovaksenia@rambler.ru

Трошина Екатерина Анатольевна – проф., д-р мед. наук, зав. отд-нием терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ