

УДК: 616.36-002.2-003.826-071/.072.7

РОЛЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

А.Ю. Филиппова

Днепропетровская государственная медицинская академия, Украина

РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы различные методы диагностики неалкогольного стеатогепатиту. Клинико-биохимические исследования в диагностике стеатоза должны нести вспомогательную роль, дополняя данные ультразвукового исследования, эхоконтрольной пункционной биопсии печени, морфологических исследований ткани печени. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при невозможности проведения гистологического исследования ткани печени, может служить единственным методом, необходимым для распознавания стеатоза. Прогноз неалкогольного стеатогепатиту зависит от выраженности гистологических изменений. Диагностика неалкогольного стеатогепатиту должна основываться на совокупности нескольких признаков: гистологической характеристике (при невозможности проведения биопсии печени – ультразвуковое исследование органов брюшной полости), отсутствии злоупотребления алкоголем, данных соответствующих исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольный стеатогепатит, диагностика

Печень – главный орган метаболизма в организме человека, выполняющий более 70 функций и одну из основных — барьерную. Это обуславливает высокую чувствительность гепатоцитов к повреждающему действию различных токсинов, медикаментов, алкоголя, вирусов [1,2,3,5].

В настоящий момент установлено, что существует значительная часть больных с клинико-лабораторными проявлениями хронического диффузного поражения печени без наличия маркеров вирусной инфекции и генетических аномалий (болезнь Коновалова – Вильсона, идиопатический гемохроматоз, дефицит альфа-1 антитрипсина), у которых этанол не может быть признан этиологическим фактором.

В связи с этим фактом стало возможным очертить самостоятельную нозологическую форму хронических поражений печени, не связанную с употреблением этанола и названную неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Впервые этот термин ввели в медицинскую лексику Ludwig и соавт. в 1980 г. Термином НАСГ принято называть хроническое поражение печени, которое именно по морфологической картине исследуемых биоптатов в первую очередь практически идентично напоминает алкогольное поражение печени.

Понятие НАСГ этиологически неоднородно. Выделяют случаи первичного и вторичного НАСГ. Первичный НАСГ наиболее часто ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена (ожирение, сахарный диабет II тип, гиперлипидемия). Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается в

результате некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов (амиодарон, тетрациклин, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, нестероидные противовоспалительные препараты), синдрома мальабсорбции, длительного парентерального питания, синдрома избыточного бактериального обсеменения кишечника [4,7].

Примерно у 42% пациентов не удается выявить факторов риска развития заболевания. Исследуется роль наследственной предрасположенности. Среди пациентов с НАСГ чаще встречаются гетерозиготы по C282Y [7].

Последнее представление о патогенезе НАСГ позволяет выделить, как минимум, два этапа его развития:

- I этап – накопление липидов (триглицеридов) в гепатоцитах – формирование стеатоза (теория "первого толчка");
- II этап – развитие воспаления – формирование стеатогепатита (теория "второго толчка").

Большая привлекательность выдвижения перекисного окисления липидов (ПОЛ) на роль важнейшего универсального патогенетического механизма развития НАСГ на фоне жировой дистрофии печени различной этиологии состоит в том, что эффектами ПОЛ можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите гистологических изменений. Альдегиды - продукты ПОЛ (4-гидроксиноненал и малондиальдегид) - способны активировать звездчатые клетки печени Ито в пространстве Диссе, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтро-

филов [6, 9, 10, 11].

В работе группы Pessayre и соавт. [12] было выдвинуто предположение, что наличия окисляемого жира в печени достаточно, чтобы явиться триггером каскада ПОЛ. Однако у многих пациентов стеатоз печени никогда не прогрессирует до стадии развития некротически-воспалительных изменений и фиброза.

Клинические проявления НАСГ неспецифичны и не позволяют диагностировать заболевание.

На сегодняшний день представляет значительные трудности диагностика НАСГ, поскольку требует исключения других заболеваний печени и применения инвазивных методов.

Исследование клинико-биохимических маркеров поражения печени имеет низкую диагностическую значимость, так как их изменения неспецифичны и могут встречаться при различной патологии гепато-билиарной системы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, которое во многих случаях позволяет обнаружить стеатоз, используется в повсе-

дневной практике в диагностике НАСГ наиболее широко. В тоже время, данные, касающиеся сопоставления информативности данного метода и «золотого стандарта» диагностики НАСГ – пункционной биопсии с последующим морфологическим исследованием биоптата весьма противоречивы [3, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение информативности клинико-инструментальных методов в диагностике НАСГ у пациентов с различных регионов Украины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 112 пациентов с НАСГ, которые находились на стационарном лечении в областной клинической больнице им. Мечникова, г. Днепропетровска и Украинском НИИ гастроэнтерологии с 1999 по 2002 гг. Среди 112 пациентов было 59 мужчин и 53 женщины в возрасте от 35 до 67 лет. Во всех клинических случаях НАСГ сочетался с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (таблица).

Таблица

Частота и характер сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов

№	Диагноз	Мужчины	Женщины	Итого
1.	Хронический холецистит	9 (15,3 %)	16 (30,2 %)	25
2.	Желчнокаменная болезнь	6 (10,1 %)	10 (18,8 %)	16
3.	Хронический панкреатит	25 (42,4 %)	18 (34,0 %)	43
4.	Неспецифический язвенный колит	19 (32,2 %)	9 (17,0 %)	28

Верификация НАСГ осуществлялась при помощи биохимического исследования крови (изучался уровень билирубина, АЛТ, АСТ, амилазы, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, В-липопротеидов, триглицеридов, холестерина, общего белка), УЗИ органов брюшной полости, а также отсутствия злоупотребления алкоголем (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки).

В 27 случаях наличие НАСГ было подтверждено при помощи эхоконтрольной пункционной биопсии печени с последующим гистологическим исследованием полутонких срезов. Сопутствующие гастроэнтерологические заболевания у обследованных пациентов находились в стадии обострения и подтверждались с учетом клинико-анамнестических данных, общеклинических методов исследований, показателей печеночного комплекса, копроцитограммы, исследования кала на микрофлору, УЗИ органов брюшной полости, фиброколоноскопии с биопсией, гистологическим исследованием биоптата толстой кишки.

Особое внимание уделялось сбору анамнеза для выявления возможных причин НАСГ у обследованных пациентов.

Критерии исключения из исследования: уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина или щелочной фосфатазы, превышающий норму в 3 и более раз, сывороточные маркеры вирусного гепатита, употребление этанола в гепатотоксических дозах, тяжелые хронические заболевания легких, сердца, почек и других органов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 78 (69,7%) пациентов кроме сопутствующей гастроэнтерологической патологии не удалось обнаружить других причин, которые могли бы обусловить НАСГ. В остальных клинических случаях причинами провоцирующими развитие НАСГ явились: ожирение - 19 (16,9%) пациентов, бесконтрольный прием лекарственных препаратов (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, гормоны) - 11 (9,8%) пациентов, сахарный диабет II типа - 4 (3,6%).

Появление основных клинических симптомов НАСГ зависело от выраженности

жировой инфильтрации и основной причины ее образования. Проявление болевого синдрома в виде ощущения тяжести в правом подреберье отмечалось у 65,6±11,8%, диспептический синдром в виде тошноты, ощущения горечи во рту, отрыжки, вздутия живота, диареи или запоров - у 87,6±5,9% больных, астеновегетативный синдром в виде слабости, быстрой утомляемости, раздражительности, плохого сна, снижении трудоспособности - у 90,1±6,8%.

При проведении объективного обследования гепатомегалия выявлена у 79 (70,5%) пациентов. Печень увеличена умеренно, консистенция ее плотно-эластичная, поверхность гладкая, край закруглен, умеренная болезненность при пальпации выявлена у 53 (67,0%) из 79 пациентов с гепатомегалией. Ни в одном из клинических случаев не зафиксирована спленомегалия, что в последующем было подтверждено данными УЗИ органов брюшной полости.

Изменения со стороны функциональных проб печени было отмечено у 85 (75,8%) больных, что в основном выражалось в умеренном повышении активности аминотрансфераз АЛТ - 1,2±0,1 ммоль/ч*л и АСТ - 0,8±0,05 ммоль/ч*л, общего билирубина - 28,4±2,7 мкмоль/л, щелочной фосфатазы - 2,7±0,16 мккат/л, холестерина - 5,9±0,3 ммоль/л, В-липопротеидов - 5,6±0,2 г/л.

УЗИ печени выявило изменения практически во всех клинических случаях: увеличение печени - у 76 (67,8%) пациента, повышение эхогенности, нечеткость контура, неоднородность структуры печени - 109 (97,3%) больных.

В 26 (96,2%) случаях из проведенных 27 исследований эхоконтрольной пункционной биопсии печени с гистологическим исследованием полутонких срезов было достоверно определено наличие жировых капель в гепатоците. Жировые капли, состоящие в основном из триглицеридов, выявлялись в виде вакуолей различного размера в пределах цитоплазмы гепатоцитов. В воспалительном инфильтрате определялись лимфоциты и мононуклерные клетки. Умеренные

фиброзные изменения зафиксированы в 6 (22,2%) случаях, гиалиновые тельца Мэллори выявлены у 4 (14,8%) пациентов.

Проведенный детальный анализ клинико-биохимических показателей, данных УЗИ у пациентов с НАСГ не выявил достоверных отличий характерных только для стеатоза печени. Все выявленные клинические изменения могут быть также отнесены к имеющейся у всех больных патологии желудочно-кишечного и билиарного трактов. Клинико-биохимические исследования в диагностике жирового гепатоза должны по своей сути нести вспомогательную роль, дополняя данные ультразвукового исследования, эхоконтрольной пункционной биопсии печени, морфологических и морфометрических исследований ткани печени. УЗИ органов брюшной полости, при невозможности проведения гистологического исследования ткани печени, может служить единственным методом, необходимым для распознавания стеатоза, особенно при наличии у больного одного или более факторов риска развития НАСГ (ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия и др.).

Несмотря на несомненный риск при биопсии печени целесообразность ее проведения все же бесспорна: во-первых, прогноз НАСГ зависит от выраженности гистологических изменений; во-вторых, при наличии существенных жировых изменений в печени оценка степени выраженности воспаления и фиброза с помощью ультразвукового метода ненадежна.

Таким образом, диагностика НАСГ должна основываться на совокупности нескольких признаков:

- гистологической характеристике (при невозможности проведения биопсии печени – УЗИ органов брюшной полости);
- отсутствии злоупотребления алкоголем (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки);
- данных соответствующих исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. // Практикующий врач. 2002. № 1. С. 36-38.
2. Лычев В. Г. Основы клинической гастроэнтерологии. - М.: «Мед. книга»; - Нижний Новгород: «Издательство НГМА». 2000. 184 с.
3. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей (перевод с английского). – Москва. 1999. С. 486-497.
4. Brenner D, Waterboer T, Choi SK. // J. Hepatol. 2000. № 32. P. 32–38.
5. Bacon B.R., Farahvash M.J. et al. //Gastroenterology. 1994. № 107. P. 1103–1109.
6. Czaja A.J. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation Liver Transpl. Surg. 1997. № 3. P. 185–186.
7. Paul Angulo, Jill C. Keach et al. // Hepatology.1999. Dec. № 30(6). P. 1356–62.
8. Zobair M. Younossi, Terry Gramlich, Bruce R. Bacon et al.//Hepatology. 1999. Oct. №30(4).P. 847–850.
9. Martin D. Weltman, Geoffrey C. Farrell et al. // Hepatology. 1998. Jan. № 27. P. 1128–1133.

10. Luke F. Hourigan, Graeme A. // *Hepatology*. 1999. April. № 29(4). P. 1215–1219.
11. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S et al. // *Hepatology*. 1996. № 23. P. 1464–1467.
12. Fromenty B., Berson A., Pessayre D. // *Hepatology*. 1997. № 26 (Suppl. 1). P. 13–22.

РОЛЬ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ І ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ У ДІАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

О.Ю. Філіппова

Дніпропетровська державна медична академія, Україна

РЕЗЮМЕ

У статті проаналізовано різні методи діагностики неалкогольного стеатогепатиту. Клініко-біохімічні дослідження в діагностиці стеатоза повинні нести допоміжну роль, доповнюючи дані ультразвукового дослідження, ехоконтрольної пункційної біопсії печінки, морфологічних досліджень тканини печінки. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, при неможливості проведення гістологічного дослідження тканини печінки, може служити єдиним методом, необхідним для розпізнавання стеатоза. Прогноз неалкогольного стеатогепатиту залежить від виразності гістологічних змін. Діагностика неалкогольного стеатогепатиту повинна ґрунтуватися на сукупності декількох ознак: гістологічній характеристиці (при неможливості проведення біопсії печінки – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини), відсутності зловживання алкоголем, даних відповідних досліджень, що дозволяють виключити інші хронічні захворювання печінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неалкогольний стеатогепат, діагностика

THE ROLE OF CLINIC, LABORATORY AND INSTRUMENTAL METHODS IN DIAGNOSTICS OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

A.Yu. Filippova

Dnepropetrovsk State Medical Academy, Ukraine

SUMMARY

Different methods of diagnostics of non-alcoholic steatohepatitis were analyzed. Clinical and biochemical examinations in diagnostics of steatosis must have supplementary role in addition to ultrasound examinations, echocontrol punctional biopsy of liver, morphological investigations of hepar tissue. Ultrasound examination of abdominal cavity organs in case of impossibility of morphological investigation of hepar can be the single method for diagnostics of steatosis. Prediction of non-alcoholic steatohepatitis depends on expressiveness of histological changes. Diagnostics of non-alcoholic steatohepatitis must be based on combination of several features: histological characteristic, ultrasound examination, absence of alcohol abuse and data of examinations, which let us exclude other chronic hepar diseases.

KEY WORDS: nonalcoholic steatohepatitis, diagnostic