

Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия, дифференцированный подход к терапии)

Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская*, Н.В. Мельникова, Е.Г. Егорова, С.Г. Хомерики

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии. Москва, Россия

Atherogenic dyslipidemia and insulin resistance associated with non-alcohol hepatic steatosis: comparison, contrast, and differentiated therapy

L.B. Lazebnik, L.A. Zvenigorodskaya*, N.V. Melnikova, E.G. Egorova, S.G. Khomeriki

Central Research Institute of Gastroenterology. Moscow, Russia

Цель. Изучить клинические, функциональные, морфологические и фармакологические особенности поражений печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с атерогенной дислипидемией (ДЛП) и/или инсулинорезистентностью (ИР).

Материал и методы. 240 больных НАЖБП: 100 больных с изменениями липидного спектра (ЛС) без нарушения углеводного обмена; 78 — с нарушением углеводного обмена без изменений ЛС; 14 — сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с изменением углеводного и липидного обменов; контрольная группа — 48 больных без ИР и ДЛП. Помимо общеклинического обследования проводили: биохимический анализ крови; исследование на маркеры вирусных гепатитов; пероральный тест толерантности к глюкозе, НОМА-тест; трансабдоминальную ультрасонографию; пункционную биопсию печени.

Результаты. Для НАЖБП характерна неспецифическая клиническая картина. Активность цитолитического синдрома наиболее выражена у больных СД-2. У всех больных имел место синдром холестаза; наиболее выраженный при нарушении углеводного обмена. Морфология ткани печени характеризовалась наличием крупнокапельной жировой дистрофии, воспалением и фиброзом; наиболее выражены эти изменения у больных с нарушением углеводного обмена. При комбинированной терапии статином и эзетимибом, положительная динамика ЛС крови имела место на 2 нед. лечения. Больных с ИР лечили метформином с положительным влиянием на клиническое и морфологическое состояния печени.

Заключение. При отсутствии клинических особенностей у больных НАЖБП с атерогенной ДЛП и ИР, у больных с ИР болезнь отличается более агрессивными морфологическими изменениями. Необходимо проводить дифференцированную этиотропную терапию НАЖБП с учетом таких факторов как атерогенная ДЛП или ИР.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, гиподислипидемическая терапия.

Aim. To study clinical, functional, morphological and pharmacological features of hepatic pathology in patients with non-alcohol hepatic steatosis (NAHS), combined with atherogenic dyslipidemia (ADL) and/or insulin resistance (IR).

Material and methods. The study included 240 patients with NAHS: 100 with DL but no IR; 78 — with IR but no DL; 14 — with Type 2 diabetes mellitus (DM-2), IR and DL; 48 — without DL or IR (controls). All participants underwent standard clinical examination, blood biochemistry and hepatitis virus marker assessment, oral glucose tolerance and HOMA test, abdominal ultrasound and hepatic puncture biopsy.

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 304–30–81,

Факс: (495) 304–30–72

e-mail: babur78@yandex.ru

[Лазебник Л.Б. — директор, Звенигородская Л.А. (*контактное лицо) — зав. отделом по изучению метаболического синдрома), Мельникова Н.В. — н. сотр. отделения сочетанных заболеваний органов пищеварения, Егорова Е.Г. — н. сотр. отделения заболеваний печени № 1), Хомерики С.Г. — зав. отделом патоморфологии].

Results. NAHS clinical course was non-specific. Cytolysis syndrome activity was maximal in DM-2 patients. All patients had cholestasis syndrome manifestations, maximal in IR individuals. Hepatic morphology was characterized by large-drop fat dystrophy, inflammation and fibrosis. In patients with disturbed carbohydrate and lipid metabolism, hepatocyte nuclear changes and nuclear polymorphism were observed, respectively. In participants receiving a combination of statins and ezetimibe, blood lipid profile improved at the second week of the treatment. IR patients received metformin, with positive dynamics of hepatic morphology and function.

Conclusion. Despite no clinical differences between NAHS patients with ADL and IR, the latter are characterized by more aggressive morphological changes. Differentiated ethiotropic therapy of NAHS should take ADL and IR presence into account.

Key words: Non-alcohol hepatic steatosis, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, lipid-lowering therapy.

Для последнего десятилетия характерно повышение пристального внимания к проблеме метаболического синдрома (МС), который представляет комплекс нарушений углеводного и липидного обменов, связанных между собой. В основе этих нарушений лежит снижение чувствительности тканей к инсулину — инсулинорезистентность (ИР). Для МС характерно наличие абдоминального ожирения (АО), дислипидемии (ДЛП), артериальной гипертензии (АГ) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета 2 типа (СД-2).

Комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), основу которых представляют ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), в литературе известен под названиями:

- полиметаболический синдром (Avogaro P, 1965)
- метаболический трисиндром (Samus J, 1966)
- синдром избытка (Mehnert A, 1968)
- синдром X (Reaven G, 1988)
- смертельный квартет (Kaplan J, 1989)
- метаболический синдром (Hanefeld M, 1991)
- гормональный метаболический синдром (Bjorntorp P, 1991)
- синдром инсулинорезистентности (Haffner S, 1992)
- смертельный секстет (Enzi G, 1994)
- метаболический сосудистый синдром (Hanefeld M, 1997).

В 1988г Reaven G. предположил, что ИР и ГИ не только являются ключевым звеном в патогенезе инсулин-независимого СД (ИНСД), но и вносят существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца (ИБС).

Stern MP, 1995г, выдвинул гипотезу об “общем корне” для атеросклероза и СД.

В последнее десятилетие практически врачи все чаще встречаются с термином “синдром X” или “метаболический синдром”, введенным в 1988г профессором Reaven GM, объясняющим взаимосвязь ожирения (Ож), нарушения углеводного, липидного обменов и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии с общим патогенетическим механизмом — ИР.

За последние несколько лет в состав компонен-

тов МС была включена неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1,2,7,9].

Термин “неалкогольная жировая болезнь печени” в современном понимании представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию (ЖД) с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольным (метаболическим) стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом с возможностью перехода в цирроз [1,7,12].

ИР и сопутствующая ей компенсаторная ГИ являются одними из основных причин изменений в печени.

Согласно данным литературы ИР служит одним из ФР НАЖБП, однако механизмы патогенеза и роль ИР в развитии НАЖБП полностью не изучены [17]. Не совсем ясным остается понимание взаимосвязи развития воспалительных изменений и фиброза в печени при ИР [13].

Печень обладает свойством постоянно продуцировать глюкозу, в основном за счет распада гликогена (гликогенолиз), а также за счет ее синтеза (глюконеогенез). В норме существует равновесие между глюконеогенезом натошак и ее утилизацией мышцами. Концентрация инсулина в крови возрастает после приема пищи в ответ на гипергликемию. В норме в печени инсулин стимулирует образование

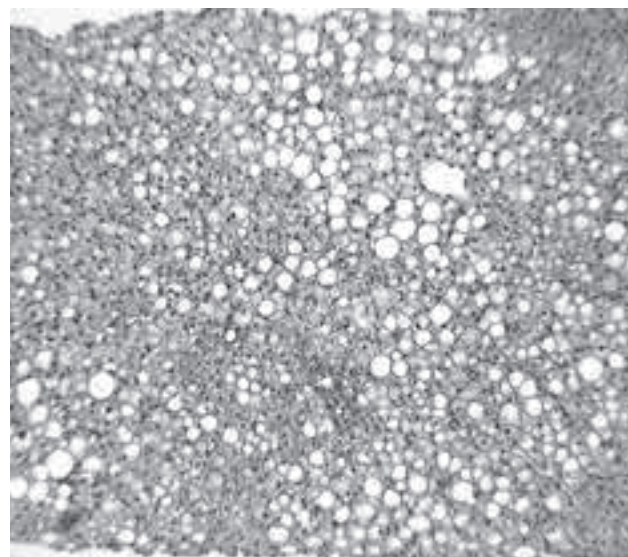


Рис.1 Тотальная ЖД гепатоцитов при СД у больной Л, 1955 г.р. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$.

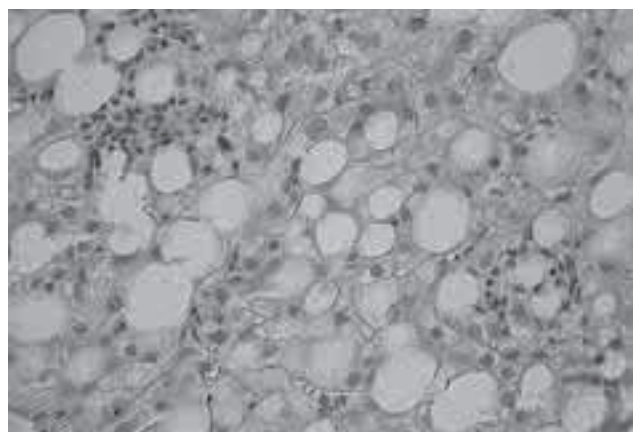


Рис. 2 Внутрисинусоидальные смешанно-клеточные инфильтраты у больной Ч, 1953 г.р., с НТГ. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 500$.

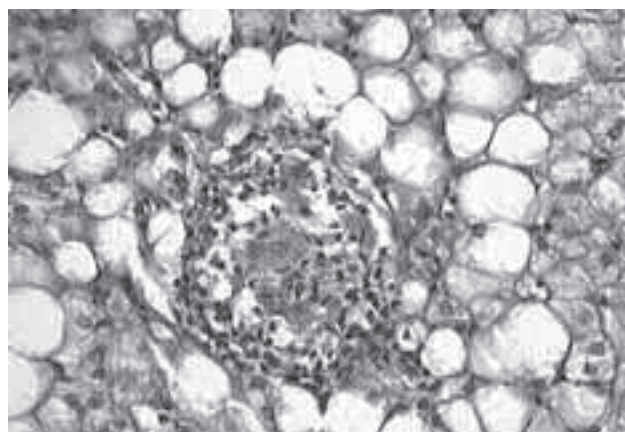


Рис. 3 Внутрисинусоидальная макрофагальная липогранула у больного с ГХС. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 500$.

гликогена и тормозит синтез глюкозы, распад гликогена. При ИР в печени происходит сбой регуляторных механизмов обмена углеводов: усиливается синтез и секреция в кровь глюкозы, начинается распад гликогена, а его образование и накопление в печени угнетаются [6,14,16].

Ож, которое тесно связано с ИР, служит одним из кластеров риска для НАЖБП. В частности, оно способствует увеличению поступления в кровь свободных жирных кислот (СЖК), при повышении концентрации которых в системе портальной вены образуются высокотоксичные радикалы, что приводит к воспалительным процессам в печени. Существование тесной связи между ИР и НАЖБП описано рядом исследователей [3,15,18].

Гиперлипидемия (ГЛП): гипертриглицеридемия (ГТГ), гиперхолестеринемия (ГХС) или их сочетание, является ФР развития НАЖБП. Согласно литературным данным морфологические изменения печени при атерогенной ДЛП большинство авторов рассматривают как ЖД [10,11] или жировой гепатоз; в 20–81% случаев отмечаются воспалительные изменения – НАСГ [12].

МС способствует развитию таких грозных заболеваний как атеросклероз, СД-2, которые занимают первое место по уровню смертности в популяции [5,10]. Понимание процессов патогенеза, которые

усугубляют ФР МС, способствует снижению распространения ССЗ. Для достижения успеха в лечении МС, профилактические и терапевтические мероприятия следует проводить в соответствии с основными патогенетическими звеньями его развития.

В настоящее время возможности фармакотерапии МС несовершенны. Препараты, которые способны снижать гипергликемию и повышать чувствительность к инсулину, могут оказывать побочные действия [8]. Применение гиполипидемических препаратов, при отсутствии объективной информации о функциональных и морфологических изменениях в печени, увеличивает риск развития побочных эффектов, в т.ч. лекарственных поражений печени [4].

В настоящее время для лечения больных НАЖБП используют препараты, сочетающие в себе антиокислительную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность [1].

Целью исследования явилось изучение клинических, функциональных и морфологических особенностей поражений печени больных НАЖБП, в сочетании с атерогенной ДЛП и/или ИР, а также в процессе лечения НАЖБП с учетом выявленных нарушений.

Таблица 1

Показатели цитолитического и холестатического синдрома у больных с НАЖБП в зависимости от наличия ДЛП и ИР ($M \pm m$)

Показатели	без ИР (n=48)	с ДЛП (n=100)	с ИР (n=78)	с СД-2 (n=14)
АЛТ, Е/л	50,54 $\pm$ 5,97	58,0 $\pm$ 6,72****	91,53 $\pm$ 3,48*	118, 16 $\pm$ 3,77**
АСТ, Е/л	42,05 $\pm$ 4,19	49,67 $\pm$ 3,23****	77,81 $\pm$ 2,73*	141,50 $\pm$ 4,31***
ЩФ, Е/л	138,76 $\pm$ 17,92	170,59 $\pm$ 15,41	154,93 $\pm$ 15,85	188,77 $\pm$ 16,64*
ГГТП, Е/л	115,11 $\pm$ 12,45	109,00 $\pm$ 16,82****	143, 68 $\pm$ 13,8 *	164,82 $\pm$ 12,05*

Примечание: * – достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных без ИР и с ИР ($p < 0,05$); ** – достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных без ИР и с СД-2 ($p < 0,05$); *** – достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных с ИР и с СД-2 ($p < 0,05$); **** достоверное различие активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных с ДЛП и больных с ИР и с СД-2 ($p < 0,05$).

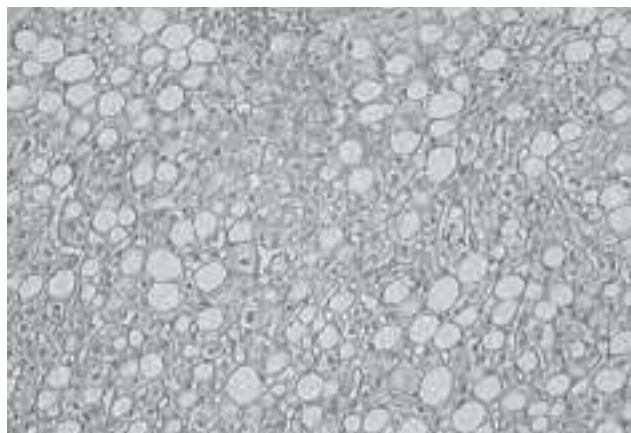


Рис. 4 Диффузный перипапиллярный фиброз у больных с ДЛП. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение $\times 300$.

Материал и методы

Обследованы 240 больных с клиническими признаками НАЖБП. Из них 100 больных с изменениями липидного спектра (ЛС) без нарушения углеводного обмена: больные с атерогенной ДЛП IIa и IV типов — уровень общего холестерина (ОХС) $> 5,0$ ммоль/л; триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л и/или ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) < 1 ммоль/л; средний возраст — $54,0 \pm 8,9$ лет. 78 больных с нарушением углеводного обмена без изменений ЛС — больные с НТГ и ИР, подтвержденной тестом НОМА-IR; средний возраст $53,3 \pm 12,1$ лет. 14 больных СД-2 с изменением углеводного и липидного обменов.

В качестве контрольной группы обследованы 48 больных без ИР и ДЛП, но с клиническими проявлениями НАЖБП.

Среди всех больных преобладали женщины ($55,71 \pm 2,6\%$), что соответствует литературным данным [5,6].

При обследовании больных были использованы:

- Общеклинические методы — сбор анамнеза; объективный осмотр; для исключения у больных злоупотребления алкоголем использовали так называемый "объективный анамнез" — беседа с родственниками пациентов и тест "CAGE" согласно которому больной отвечает на стандартные 4 вопроса, и по количеству положительных ответов определяется степень зависимости пациента от алкоголя; биохимический анализ, крови с определением: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина, холестерина (ХС), гликемии; оценивали ЛС сыворотки крови: ОХС, липопротеиды низкой плотности (ЛНП), ЛВП, ТГ; исследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, ТТ, G методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Все биохимические исследования проводили на автоматическом анализаторе Olympus AU-400 с использованием реактивов фирмы Olympus. Для определения НТГ использовали

Таблица 2
Показатели ЛС больных НАЖБП
без ИР и с СД-2 ($M \pm m$)

Показатели	Больные без ИР (n=48)	Больные СД-2 (n=14)
ОХС, ммоль/л	$5,65 \pm 0,08$	$7,3 \pm 0,3^*$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,75 \pm 0,07$	$4,38 \pm 0,33^*$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,13$	$1,19 \pm 0,06$
ТГ, ммоль/л	$1,41 \pm 0,18$	$2,51 \pm 0,27^*$

Примечание: * — достоверное различие между показателями липидного обмена между больными без ИР и больными СД-2 ($p < 0,05$).

вариант непрямого метода — пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), а также всем больным оценивали ИР более чувствительным методом — НОМА-тестом.

- Инструментальные методы: трансабдоминальная ультрасонография органов брюшной полости по стандартной методике на аппарате "Sony RT-X 200" (Япония) с использованием датчика с частотой 3,5 МГц в В-режиме. Особое внимание обращали на состояние гепатобилиарной системы: размеры, эхогенность паренхимы печени, видимость сосудистого рисунка.

- Морфологическое исследование пункционной биопсии печени: оценивали индекс гистологической активности (ИГА), степень фиброза, топические особенности воспалительного инфильтрата и стеатоза.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакетов программ Microsoft EXCEL версия XP для MS Windows XP Professional с использованием библиотеки статистических функций. Статистическую значимость различий средней арифметической и ее стандартной ошибки вычисляли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа клинической симптоматики больных всех групп свидетельствуют о неспецифичности предъявляемых пациентами жалоб без достоверных различий между группами. Клиническая картина НАЖБП характеризуется неспецифическими симптомами — общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления.

При анализе частоты распространения различных клинических симптомов в зависимости от типа ДЛП достоверные различия не выявлены.

Средние значения морфологических индексов у больных НАЖБП

Морфологический индекс	ДЛП IIa типа	ДЛП IV типа	Без ИР	С ИР	СД-2
Индекс Кноделя	$3,4 \pm 0,8$	$3,3 \pm 0,7$	$3,0 \pm 0,64$	$3,8 \pm 0,66$	$4,3 \pm 0,78$
ИС	$1,0 \pm 0,04$	$1,33 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,6$	$1,63 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,7$
ИФ	$0,57 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,16$	$1,3 \pm 0,48$	$1,6 \pm 0,58$

Таблица 3

Таблица 4

Динамика биохимических показателей плазмы крови после 3-месячного курса терапии статинами (n=54)

Лабораторные показатели	Препарат	До лечения М±s	После лечения М±s
АЛТ (Ед/л)	Ловастатин	32,42±6,48	54,7±12,73*
	Симвастатин	31,91±7,48	58,3±10,64*
АСТ (Ед/л)	Ловастатин	30,61±8,84	49,9±11,66*
	Симвастатин	31,44±8,67	53,3±14,22*
ГГТП (Ед/л)	Ловастатин	54,2±15,42	99,78±16,12*
	Симвастатин	53,3±14,84	101,8±12,72*
ЩФ (Ед/л)	Ловастатин	193,7±15,62	264,6±17,68
	Симвастатин	187,6±17,68	273,7±18,54

Примечание: * — $p < 0,05$ достоверное отличие в сравнении с показателями до лечения; М — среднее значение; s — стандартное отклонение (среднее квадратическое отклонение).

Получено достоверное увеличение частоты предъявляемых жалоб на сухость во рту и проявлений астенического синдрома в группах с НТГ и с СД-2 по сравнению с больными без ИР.

Анализ лабораторных результатов продемонстрировал достоверное повышение активности цитолитического синдрома у пациентов с НАЖБП (таблица 1): у больных с атерогенной ДЛП концентрация АСТ была повышена, в среднем, в 1,5 раза ($p < 0,05$), АЛТ в 2 раза ($p < 0,05$). У пациентов с нарушением углеводного обмена: значения АЛТ и АСТ были достоверно выше в группе с СД-2, концентрация трансаминаз была повышена в среднем в 3–4 раза.

У всех больных отмечен холестатический компонент: уровень ГГТП был повышен у всех обследованных пациентов, достоверно выше у больных с НТГ и СД-2 по сравнению с больными с нарушением липидного обмена. Повышение уровня ЩФ отмечено у пациентов с нарушением углеводного обмена, достоверно выше у больных СД-2, и не характерно для больных НАЖБП с нарушением липидного обмена.

Наличие синдрома холестаза, в основном за счет подъема ГГТП, свидетельствует о повреждении билиарного полюса гепатоцитов, что подтверждалось результатами гистологического исследования печени.

Таким образом, для пациентов с НАЖБП характерно повышение уровня трансаминаз до 1,5–4 норм, что является маркером изменения не только проницаемости мембран гепатоцитов, но и разрушения самих органелл печеночных клеток. Наиболее выраженный цитолитический синдром при НАЖБП характерен для больных СД-2 с нарушением как липидного, так и углеводного обменов.

По характеру нарушений липидного обмена у пациентов с СД-2 и НАЖБП наиболее типично повышение уровня ЛНП и ТГ, что, вероятно, связано с наличием АО и увеличение за счет этого содержания СЖК. Получена корреляционная вза-

Таблица 5

Результаты 2-недельного курса комбинированной терапии (статины + эзетимиб)

	до терапии	после 2-недельной терапии
АЛТ, Е/л	32,0 ± 1,6	28,4 ± 2,1
АСТ, Е/л	21,4 ± 2,4	22,6 ± 1,1
ЩФ, Е/л	165,5 ± 2,4	117,4 ± 8,6
ГГТП, Е/л	38,5 ± 6,5	29,6 ± 2,4
ОХС, ммоль/л	7,34 ± 0,8	5,3 ± 0,6*
ХС ЛНП, ммоль/л	4,65 ± 0,8	2,95 ± 0,15*
ХС ЛВП ммоль/л	0,94 ± 0,04	1,21 ± 0,02*
ТГ, ммоль/л	4,6 ± 1,1	1,98 ± 0,75

Примечание: * — достоверное различие между показателями до и после лечения комбинированной терапией ($p < 0,05$).

Таблица 6

Показатели цитолитической и гистологической активности больных НАЖБП с ИР после терапии метформином (М±m)

	до терапии метформином	после терапии метформином в течение 16 недель
АЛТ, Е/л	91,32 ± 18,31	46,15 ± 11,53*
АСТ, Е/л	114,15 ± 14,4	74,97 ± 13,8*
ЩФ, Е/л	141,25 ± 27,38	122,81 ± 30,4
ГГТП, Е/л	117,53 ± 31,64	91,84 ± 22,13
ИГА	2,50 ± 0,50*	8,00 ± 2,00
ИС	10,0 ± 0,25	2,50 ± 0,50
ИФ	1,10 ± 0,50	1,25 ± 0,06

Примечание: * — достоверное различие между показателями до и после лечения.

имосвязь между содержанием ОХС и глюкозой в группе больных СД-2 ($r = 0,25$, $p < 0,05$). Согласно полученным результатам, у больных с увеличением степени нарушения углеводного обмена, нарастают изменения липидного (таблица 2).

Для уточнения состояния и характера поражения выполняли пункционную биопсию печени. Морфологическое исследование биоптатов на сегодняшний день остается самым достоверным и точным методом диагностики НАЖБП.

Таблица 7

Клинические, биохимические и морфологические изменения при НАЖБП у больных с ДЛП, НТГ, СД-2

	ДЛП	НТГ	СД-2
Клинические проявления	Малоспецифичны: общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления		
	Достоверно чаще выявляются жалобы на сухость во рту и проявления астенического синдрома		
Цитолитический синдром	До 2 норм	от 2 до 3 норм	От 2 до 5 норм
Морфологические изменения	Стеатоз: крупно-, мелко- и смешаннокапельная ИГА: Минимальная, или низкая, или умеренная Фиброз: Отсутствует, минимальный, или умеренный Полиморфизм ядер: 40–70% Пролиферация дуктулов, перидуктулярный фиброз	Стеатоз: Отсутствует, или крупно-, мелко- и смешаннокапельная ИГА: Минимальная, или низкая, или умеренная Фиброз: Отсутствует, минимальный, или умеренный Полиморфизм ядер: 40–70%	Стеатоз: Крупнокапельная ИГА: Минимальная, низкая, умеренная, или выраженная Фиброз: Отсутствует, минимальный, умеренный или выраженный Полиморфизм ядер: > 70%
Лечение	Препараты статинов или комбинированная терапия (статины + Эзетрол®)	Препараты, повышающие чувствительность к инсулину	

При изучении морфологических изменений ткани печени у всех больных, как правило, наблюдалась сходная гистологическая картина. Одним из наиболее часто встречающихся признаков был выраженный стеатоз гепатоцитов, чаще крупнокапельная ЖД (рисунок 1), главным образом, в центролобулярной зоне. Воспалительные изменения в ткани печени были представлены от внутридольковых инфильтратов (рисунок 3), выявляемых преимущественно у больных с ДЛП, до лобулярных и портальных гепатитов у больных СД-2 (рисунок 2). У больных с ДЛП имел место перисинусоидальный и перигепатоцеллюлярный фиброз (рисунок 4) минимальной или умеренной степени активности, реже — фиброз портальных трактов.

Различные стадии фиброза обнаружены у 20 больных с ИР (60,61%) при морфологическом исследовании печени. Индекс фиброза (ИФ) в группе больных без ИР составил $0,75 \pm 0,04$; фиброз имел место у 5 больных, степень выраженности фиброза минимальная. У больных с НТГ ИФ составил $0,42 \pm 0,04$; фиброз выявлен у 8 больных, степень выраженности фиброза минимальная или умеренная. У больных СД-2 ИФ составил $1,6 \pm 0,06$, преобладали более выраженные его стадии (рисунок 5); часто находили порто-портальные и порто-центральные септы с формированием ложных долек.

При оценке ИГА, индекс стеатоза (ИС) и ИФ были самыми высокими у больных СД-2 (таблица 3).

Характерные изменения обнаружены в ядрах перипортальных гепатоцитов у больных с НТГ. Цитоплазма перипортальных гепатоцитов, как правило, была свободна от жировых включений, однако, кариоплазма в центральной части ядра была разрыхлена, имела низкую оптическую

плотность и мелкозернистую структуру, что создавало некоторое подобие “внутриядерной вакуоли” (рисунок 6). При окраске гистологических срезов PAS-реакцией (ШИК реакция: демонстрация нормальных и патологически измененных тканевых компонентов, содержащих в своем составе близко расположенные гликолевые или аминокислотные группы), содержимое этих внутриядерных включений давало положительную реакцию. Такие “вакуолеподобные” ядра встречались в перипортальных гепатоцитах у 28% больных без ИР. У больных с НТГ “вакуолеподобные ядра” находили почти в 2 раза чаще (47%), а при СД-2 — более чем у половины больных.

Установлено, что одним из наиболее характерных гистологических изменений в ткани печени при атерогенной ДЛП является полиморфизм ядер гепатоцитов, преимущественно в перипортальной зоне печеночной дольки (рисунок 7).

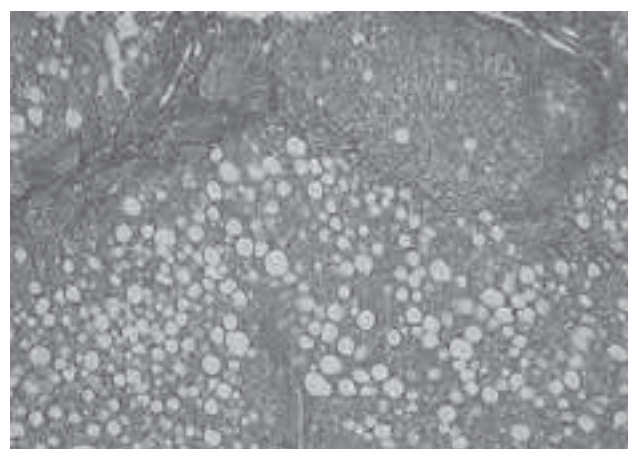


Рис. 5 Выраженный фиброз портальных трактов с формированием порто-портальных септ у больной А, 1951 гр., СД-2. Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 120$.

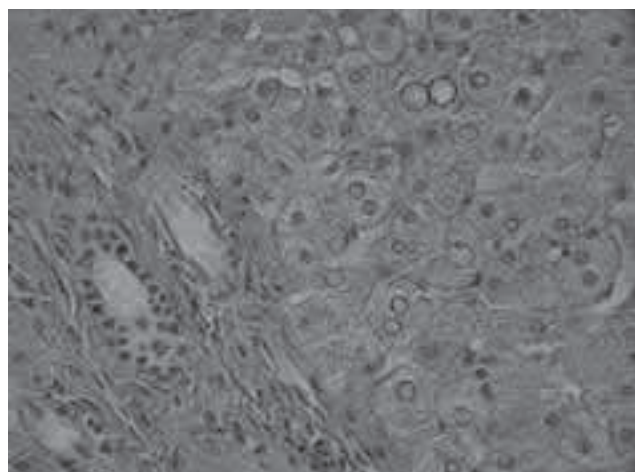


Рис. 6 “Вакуолеподобные ядра” в перипортальных гепатоцитах у больного Д, 1976 г.р., с НТГ. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 500$.

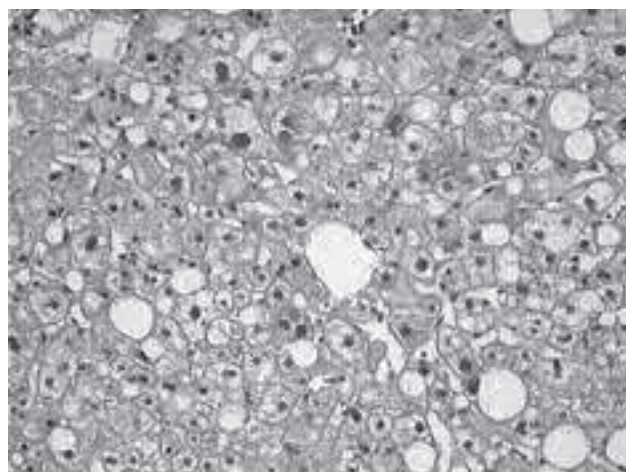


Рис. 7 Выраженный анизокариоз гепатоцитов центральной зоны печеночной дольки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$.

Различная степень анизокариоза гепатоцитов была выявлена у всех больных с ДЛП и ИР. Также полиморфизм ядер отмечен у больных с нарушением углеводного обмена: с НТГ 70,57% ядер гепатоцитов имели различные площадь и форму, а при СД-2 у 100% больных. У больных без ИР полиморфизм ядер диагностировали в 42,86% случаев.

В качестве терапии больных НАЖБП с сопутствующей атерогенной ДЛП проведено лечение ловастатином и симvastатином в дозе 20 мг/сут. 54 больным в течение 12 нед. Результаты лечения представлены в таблице 4.

В среднем уровень трансаминаз на 12 неделе лечения статинами не превышал 2–3 нормальных уровней, наиболее характерно повышение уровня ГГТП до 3–4 нормальных уровней у 60% больных, получающих терапию статинами.

Увеличение содержания трансаминаз на фоне лечения статинами связано с их гепатотоксическим действием и при сохраняющихся изменениях биохимического анализа крови служит причиной отказа от гиполипидемической терапии.

У многих пациентов при монотерапии статинами не удается достичь целевых уровней ОХС и ХС ЛНП; у таких больных, по-прежнему, повышен риск развития ИБС и ее осложнений. Последние исследования характеризуются более агрессивным подходом к гиполипидемической терапии и основываются на принципе “чем ниже — тем лучше”. Для решения этой проблемы раньше шли по пути увеличения дозы статина. Однако, известно, что большую часть эффекта снижения статинами уровня ХС ЛНП обеспечивает начальная доза, а повышение дозы любого статина увеличивает снижение ХС ЛНП на ~ 6% (“правило 6”). Увеличение дозы статина повышает риск развития побочных эффектов, в т.ч. уровней трансаминаз. Современные положения основываются

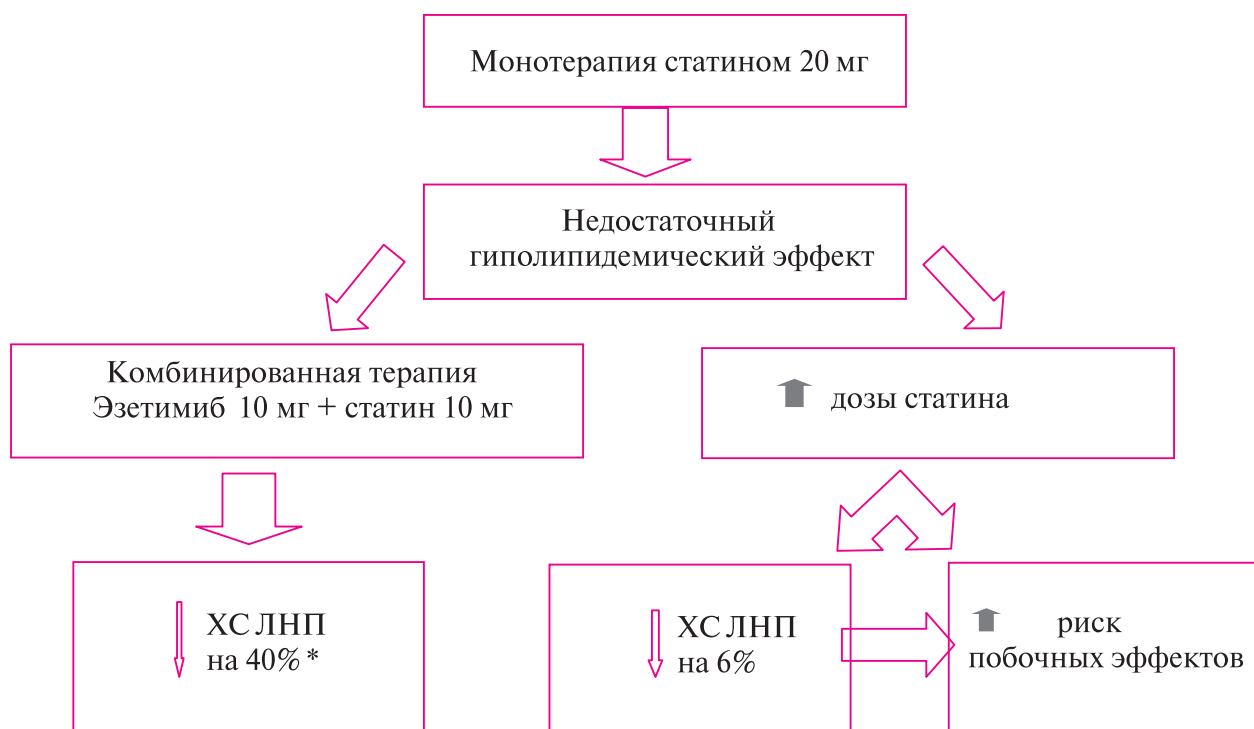
на двойном ингибировании синтеза ХС и его абсорбции, применении селективного ингибитора кишечной абсорбции ХС — эзетимиба (Эзетрол®, ШЕРИНГ-ПЛАУ, США). Использование комбинации эзетимиб-статинов увеличивает снижение уровня ХС ЛНП на 40% (по данным ЦНИИГ), не повышая при этом трансаминаз. Поэтому у больных с высоким риском развития атеросклероза для достижения целевых уровней ХС ЛНП и снижения побочных эффектов наиболее перспективным и обеспечивающим высокую эффективность является назначение статина с ингибитором абсорбции ХС — Эзетролом® 10 мг (рисунок 8).

46 больных с атерогенной ДЛП получали комбинированную терапию статином и эзетимибом. Положительная динамика ЛС крови отмечена уже после 2 недель приема препаратов (таблица 5).

После курса лечения больных НАЖБП с атерогенной ДЛП препаратами симvastатин + эзетимиб было получено достоверное снижение: уровня ОХС с $7,34 \pm 0,8$ ммоль/л до $5,3 \pm 0,6$ ммоль/л; ХС ЛНП с $4,65 \pm 0,8$ ммоль/л до $2,95 \pm 0,15$ ммоль/л. ХС ЛВП достоверно повысился с $0,94 \pm 0,04$ ммоль/л до $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л. Таким образом, комбинированная терапия (статин + эзетимиб) уже в течение 2 недель достоверно снижает атерогенность без значимых изменений уровня трансаминаз.

Принимая во внимание тот факт, что помимо атерогенной ДЛП, ИР является фактором развития НАЖБП, была поставлена задача оптимизировать лечение больных НАЖБП с ИР терапией метформином.

Содержание аминотрансфераз после терапии метформином снизилось с 2–3 до 1,2–2 нормальных уровней. Достоверно уменьшился уровень ЩФ с 6 до 3 норм. После завершения курса терапии произошло достоверное снижение ХС ЛНП



Примечание: * — по данным, полученным в ЦНИИГ у данной группы больных.

Рис. 8 Тактика терапии статинами при недостаточном гиполипидемическом эффекте.

и ТГ. При морфологическом исследовании достоверно снизились ИГА, ИС и ИФ. Таким образом, терапия метформином больных НАЖБП с НТГ способствовала улучшению лабораторных показателей и уменьшению ГА (таблица 6), что приводит к улучшению клинической картины НАЖБП.

После курса лечения метформином была получена положительная динамика, выражающаяся в снижении уровня печеночных аминотрансфераз и уровня ГА.

Полученные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности метформина, позволяют рекомендовать этот препарат в качестве монотерапии у пациентов с НАЖБП и наличием ИР. В случае доминирования у больного НАЖБП ГИ возможна монотерапия метформином, оказывающая положительное действие на клиническое и морфологическое состояние печени.

При сравнительной оценке морфологических изменений печени у пациентов с НАЖБП было выявлено отсутствие достоверного различия в клинической картине. Несмотря на отсутствие клинических особенностей между больными с атерогенной ДЛП и ИР, у пациентов с ИР заболевание носит более агрессивный характер; при морфологических исследованиях, отмечены более выраженные изменения (таблица 7). В частности, ИГА у больных с атерогенной ДЛП IIa типа составил $3,4 \pm 0,8$, с атерогенной ДЛП IV типа $3,3 \pm 0,7$, при СД-2 — $4,3 \pm 0,78$ (таблица 3).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дифференцированной этиотропной терапии НАЖБП с учетом превалирующих факторов развития поражений печени — атерогенной ДЛП или ИР. В группе больных СД-2 (с изменением углеводного и липидного обменов) лабораторные и морфологические изменения имели выраженный характер.

Заключение

Клиническая картина НАЖБП неспецифична, без достоверного различия между больными с ДЛП, НТГ и СД-2.

Биохимические и морфологические изменения в печени наиболее выражены у больных СД-2.

Лечение НАЖБП следует проводить с учетом этиологии (наличие ДЛП и/или ИР) и стадии (стеатоз, НАСГ, фиброз) заболевания.

Для коррекции атерогенной ДЛП у больных НАЖБП с целью быстрого достижения гиполипидемического эффекта наиболее эффективна комбинированная терапия — статин+эзетимиб. В настоящее время появился новый гиполипидемический препарат Инеджи® — первый препарат, содержащий два гиполипидемических средства: эзетимиб и симвастатин в одной таблетке.

При лечении больных НАЖБП, ассоциированной с ИР, предпочтительней является терапия метформином.

Литература

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е. Под ред. В.Т.Ивашкина. Москва 2005; 205–16.
2. Григорьева В.П., Н.А.Агафонова, Т.В. Волошейникова, Э.П.Яковенко Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение. Бол орг пищевар 2004; 2: 30–6.
3. Камердина Л.А. Состояние печени при сахарном диабете и синдроме сахарного диабета при некоторых поражениях печени. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1980.
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. Тер архив 2003; 8: 51–5.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4–8.
6. Перова Н.В., Метельская В.А., Мамедов М.Н. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома. Профил забол укреп здор 2001; 4(1): 18–31.
7. Подымова С.Д. Болезни печени. Москва “Медицина” 2005; 767 с.
8. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. Sem Liver Dis 2001; 21: 81–8.
9. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. Semin Liver Dis 2001; 21: 3–16.
10. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Am J Med 2003; 115(Suppl 8A): 24S–8.
11. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. Semin Diagn Pathol 1998; 4: 246–58.
12. Dixon JB. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001; 121: 91–100.
13. Garcia-Monzon C. A wider view of diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2002; 11: 560–5.
14. Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 1986; 35: 990–8.
15. James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: a disease of emerging identity and importance. J Hepatol 1998; 29(3): 495–501.
16. Pessayre D, Mansouri AM, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. Am J Physiol 2002; 282: 193–9.
17. Sakata R, Ueno T, Nakamura T, et al. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease patients: a double-blind placebo-controlled study. J Hepatol 2006; 44(Suppl.2): A713.
18. Willner I. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2957–61.

Поступила 24/02–2009