

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Подымова С. Д.

Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова, Москва

Подымова Светлана Дмитриевна
119992, г. Москва, ул. Погодинская дом 1, строение 1.
Тел.: 8 (495) 248-37-77

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение гистологических, клинических особенностей и прогноза у больных жировым гепатозом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Материалом послужил анализ клинических, лабораторных проявлений у 74 больных жировым гепатозом неалкогольной этиологии, наблюдавшихся нами в 60–70-е годы XX века. Всем больным была выполнена пункционная биопсия печени, 7 больным пункция выполнена дважды, двум — трижды и двум — четырежды, таким образом, всего изучен 91 пунктат.

Больные с жировой дистрофией I — II — III степени и фиброзом I — II степени были отнесены в группу *жирового гепатоза без воспалительной реакции* (1-я группа, 54 больных), больные с жировой дистрофией II — III степени и фиброзом III степени — в группу *жирового гепатоза с воспалительной реакцией* (2-я группа, 20 больных).

Больные, отнесенные нами ранее в группу жирового гепатоза с воспалительной реакцией, с современных позиций по гистологической характеристике соответствуют *неалкогольному стеатогепатиту*.

Результаты. Функциональные нарушения печени незначительны и часто не улавливаются обычными биохимическими пробами. Характерны уробилиногенурия, замедленная ретенция бромсульфалеина, гипертриглицеридемия. Активность АлАТ незначительно повышена у больных жировым гепатозом и превышала норму в 1,5–2,5 раза, при НАСГ более чем у половины повышена АсАТ, а также γ -ГТП.

Неалкогольный стеатогепатит специфических клинико-биохимических признаков не имеет. Оценка степени воспаления и фиброза с помощью ультразвукового исследования печени затруднена и ненадежна. Ввиду этого основу диагностики НАСГ составляют данные пункционной биопсии печени.

В результате длительного диспансерного наблюдения нами 42 больных жировым гепатозом и НАСГ *стабилизация процесса* определена у 34 человек. Развитие цирроза печени установлено у 5 больных. При повторных биопсиях у этих больных в печени на фоне жировой дистрофии обнаружена картина развивающегося микронодулярного цирроза. У 3 из них повторные пункции печени проводили через 1,5 года. Одному больному пункция выполнена трижды с интервалом 4,5 года, начальные признаки цирроза обнаружены только при последней биопсии. Другой больной перенес 4 пункции на протяжении 6 лет, гемохроматоз как синдром перегрузки железом и начальные признаки цирроза определены через 3 года, в последующие 3 года морфологических признаков прогрессирования цирроза не обнаружено.

Заключение. Неалкогольный стеатогепатит является самостоятельным заболеванием, о котором надо помнить при проведении дифференциальной диагностики у больных с устойчивым повышением АлАТ и АсАТ в сыворотке крови, особенно при наличии ожирения, диабета, гиперлипидемии. Диагноз подтверждается при биопсии печени. Несмотря на малосимптомное течение заболевания, при длительном наблюдении более чем у трети больных выявляется прогрессирование процесса; развитие цирроза отмечается у шестой части пациентов и более.

Общепринятого лечения НАСГ не существует, хотя исключение провоцирующих факторов, терапия антиоксидантными препаратами и урсодезоксихолевой кислотой могут оказывать благоприятный эффект.

В проведенном исследовании у 45 больных НАСГ установлена эффективность использования берлитиона в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом. При сравнении различных схем назначения препарата оптимальный эффект получен у больных с дозой берлитиона 600 и 900 мг в течение двух месяцев.

SUMMARY

The aim of this study was to determine histological, clinical features and prognosis at patients with fatty hepatose and nonalcohol steatogepatite (NASG).

The material of this study was analysis of clinical and laboratory manifestations in 74 patients with fatty hepatose of nonalcohol etiology that we have observed in 60–70 th years of the twentieth century. All patients were performed liver puncture biopsy, 7 patients puncture performed twice, two — three times and two — four times. Thus we studied 91 punctate.

Patients with fatty dystrophy I — II — III degree and I — II degree of fibrosis were included in the group of fat hepatose without inflammatory reaction (1 st group, 54 patients), patients with fat- dystrophia II — III degree and III degree of fibrosis — in a group of *fat hepatose with inflammatory reaction* (Group 2, 20 patients).

Patients classified earlier in a group of fat hepatose with inflammatory reaction, according to — modern classification positions on histological characteristics of nonalcoholic steatogepatite.

Results. Functional disorders of liver are often not captured in conventional biochemical tests. It characterized by urobilinogenuriya, delayed retention of bromsulfalein, gipertriglitsериде-миya. ALAT activity slightly increased in patients with fatty hepatose and exceeded norm in 1,5–2,5 times. While at NASG activity of this enzyme was more than half the enhanced AsAT, and γ -GTP. Nonalcoholic steatogepatite did not have specific clinical and biochemical features. Assessment of inflammation and fibrosis degree using ultrasound liver is difficult and non-reliable. Therefore, NASG diagnosis based on represented data of liver puncture biopsy. In a lengthy check-up we have 42 patients with fat hepatose and NASG — stabilization process was defined in 34 people. Development of cirrhosis found in 5 patients. After repeat biopsy in these patients on a background of fat liver dystrophy encountered a picture of developing micronodular cirrhosis. In 3 of them had repeated liver puncture through 1.5 years. One patient puncture performed three times at intervals of 4.5 years, initial signs of cirrhosis found only in the last biopsy. Another patient moved 4 puncture for 6 years hemochromatosis as an iron overload syndrome, and initial signs of cirrhosis identified through 3 years, in next 3 years progression of morphological features of cirrhosis weren't found.

Conclusion. Nonalcoholic steatogepatite is an independent disease, which should be remembered in differential diagnosis in patients with sustained ALAT and ASAT improvement in serum especially in presence of obesity, diabetes, hyperlipidaemia. The diagnosis was confirmed with biopsy of liver. Despite of oligosymptomatic course of the disease with long-term observation of more than one third of patients with evidence of progression of the process; cirrhosis development noted sixth of the patients, and more.

Universally accepted treatment of NASG doesn't exists, although exclusion of provoking factors, therapy antioxidant drugs and ursodezoksiholevoy acid can have favorable effect.

The study in 45 patients with NASG was adjusted an effective use of berlitione in the treatment of patients with nonalcoholic steatogepatite. At comparing different schemes of appointment preparations optimal effect were obtained in patients with berlitione dose 600 and 900 mg for two months.

Термин неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) объединяет спектр различных заболеваний: жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит с возможностью развития фиброза и цирроза печени.

Жировой гепатоз (стеатоз печени, жировая дистрофия печени, жировая печень) — самостоятельное заболевание или синдром, обусловленный жировой дистрофией печеночных клеток. Характеризуется патологическим внутри- и (или) внеклеточным отложением жировых капель. Токсические агенты, вызывающие жировую дистрофию печени, могут обусловить также развитие некротически-воспалительных изменений гепатоцитов. Морфологическим критерием жирового гепатоза является содержание триглицеридов в печени свыше 10% сухой массы.

Отдельные клинические статистические данные свидетельствуют о значительном распространении жирового гепатоза.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и гистологические изменения при изучении биоптатов печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите; однако больные с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение печени. Сочетание двух основных гистологических критериев (признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом) и отсутствие алкоголизма дало основание такие случаи обозначать как неалкогольный гепатит. Термин «**неалкогольный**» подчеркивает обособленность этой нозологической единицы от алкогольной болезни.

Основной причиной развития стеатогепатита считают повышенное содержание в печени свободных жирных кислот. Хотя НАСГ чаще всего протекает доброкачественно с неяркой клинической симптоматикой, в ряде случаев развиваются цирроз печени, портальная гипертензия и печеночная недостаточность.

Впервые обозначение неалкогольный стеатогепатит введено Н. Ludwig и соавт. в 1980 году [1]. По существу, оно близко к стеатозу печени с мезенхимальной реакцией, использовавшемуся Н. Thaler, С. Д. Подымовой [2] в 60–70-х годах прошлого века.

Частота выявления НАСГ среди больных, которым проводилась биопсия печени, составляет 7–9% в Западной Европе и 1,2% в Японии. Алкогольный гепатит диагностируется в 10–15 раз чаще [3]. До 10% общего числа больных, ежегодно выявляемых с хроническим гепатитом в США, относятся к НАСГ, 30–40% вирусных циррозов также связано с НАСГ.

Этиология жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита многофакторна. Выделяют первичное и вторичное заболевание. Как причины

первичного жирового гепатоза и НАСГ рассматриваются:

- ожирение;
- сахарный диабет II типа;
- гиперлипидемия.

Сахарный диабет II типа в рамках метаболического синдрома с избыточной массой тела, гиперинсулинемией, гиперлипидемией часто приводит к жировому гепатозу.

Гиперлипидемия характеризуется повышением холестерина или триглицеридов или их сочетанием.

Вторичный жировой гепатоз и НАСГ вызывают:

- лекарственные препараты с гепатотоксическим потенциалом: амиодарон, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, перексиллина малеат, метотрексат, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства;
- синдром мальабсорбции, развивающийся при наложении илеоюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания, особенно хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит;
- быстрое похудание;
- длительное (свыше двух недель) парентеральное питание, не сбалансированное по содержанию углеводов и жиров;
- синдром избыточного бактериального обсеменения кишечника (на фоне дивертикулеза тонкой кишки);
- абеталипопротеинемия;
- липодистрофия конечностей;
- болезнь Вильяма — Кричена;
- болезнь Коновалова — Вильсона.

Жировая дистрофия печени развивается при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, а также поздней кожной порфирии, псориазе, подагре, хронических инфекционных заболеваниях, диффузных заболеваниях соединительной ткани.

Патогенез жирового гепатоза и особенно НАСГ изучен недостаточно. Принято считать, что жировой гепатоз предшествует НАСГ. Развитие *жирового гепатоза* — собственно накопление липидов (триглицеридов) — может быть следствием:

- а) увеличения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень;
- б) снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени;
- в) повышенного синтеза жирных кислот в митохондриях печени.

Наряду с этим происходит затруднение удаления жира из печени вследствие снижения синтеза

или секреции липопротеинов очень низкой плотности и удаления триглицеридов в их составе.

Недавние исследования на животных моделях обеспечивают новый взгляд на молекулярные основы прогрессирования НАЖБП. Общепринятым объяснением накопления триглицеридов в печени служат ожирение и инсулинорезистентность, следствием которых являются усиленный выброс свободных жирных кислот (СЖК) из адипоцитов жировой ткани, особенно передней брюшной стенки, и избыточный синтез СЖК.

Патогенетической основой развития НАЖБП (НАСГ) является инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность характеризуется снижением чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве. При ее развитии в первую очередь нарушается баланс цикла глюкоза — свободные жирные кислоты.

Причины инсулинорезистентности изучены недостаточно. Обсуждается роль наследственных факторов: мутация генов, регулирующих процессы окисления СЖК, окислительное равновесие в клетке и экспрессию фактора некроза опухоли- α (TNF- α).

Один из важных механизмов инсулинорезистентности — фосфорилирование инсулинового рецептора 1-го типа, опосредованное действием TNF- α . Фосфорилирование уменьшает сродство рецепторов к инсулину и транспорт глюкозы в клетки.

Растущая распространенность ожирения и диабета 2-го типа в популяции, по-видимому, ответственны за увеличение числа пациентов с НАБП. В то же время самым частым расстройством, ассоциированным со стеатозом печени, является инсулиновая резистентность, поэтому было предложено включить НАЖБП в качестве компонента метаболического синдрома [4].

Следующий этап болезни — *формирование стеатогепатита*. Оно сопровождается воспалительно-некротическими изменениями в печени. В основе их развития независимо от этиологии стеатоза лежат универсальные механизмы. СЖК являются высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Основанием рассматривать ПОЛ как универсальный патогенетический механизм НАСГ служит тот факт, что эффектами ПОЛ можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите гистологических изменений. ПОЛ с повреждением мембран приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды — продукты ПОЛ (4-гидроксиноненал и малондиальдегид) — способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов.

Ряд авторов полагают, что наличия окисляемого жира в печени достаточно, чтобы явиться триггером каскада ПОЛ. Однако у многих больных стеатоз печени никогда не прогрессирует до стадии развития некротически-воспалительных изменений и фиброза.

Ввиду этого возникает предположение, что помимо стеатоза («первого удара») для развития стеатогепатита требуется наличие некоторых других факторов («второго удара»). В соответствии с теорией двух ударов стеатоз печени, патогенетически связанный с ожирением и инсулинорезистентностью, является лишь предварительной стадией НАСГ. В патогенезе НАСГ участвуют еще многие факторы, определяющие прогрессирование заболевания.

Это прежде всего:

1. факторы, вызывающие усиление оксидативного стресса, и
2. факторы, усиливающие экспрессию провоспалительных цитокинов.

Фактором, вызывающим «второй удар», может служить прием некоторых медикаментов. Согласно результатам экспериментальных исследований, «второй удар» является источником свободных радикалов, способных вызывать окислительный стресс. К таким препаратам в первую очередь относятся катионные амфифильные амины — амиодарон, пергексиллин и короноролитическое средство 4,4'-диэтиламиноэтоксигексестрол (ДЭАЭГ), их применение обычно сопровождается развитием стеатогепатита. Амиодарон и пергексиллин накапливаются в митохондриях и не только подавляют окисление жирных кислот (вызывая стеатоз печени, «первый удар»), но и нарушают перенос электронов в дыхательной цепи.

Последнее, по-видимому, способствует продукции супероксид-анионов, вызывающих реакции ПОЛ, подготавливая тем самым почву для «второго удара», приводящего к повреждению печени и развитию стеатогепатита.

Другими источниками окислительного стресса, приводящими к развитию стеатогепатита, могут служить повышенная выработка цитохрома P4502E1, эндотоксины и цитокины [5].

У пациентов с НАСГ и на животных моделях продемонстрирована повышенная экспрессия цитохрома P450 (CYP) 2E1. Возможными медиаторами индукции цитохрома у больных, не употребляющих алкоголь, являются кетоны и/или жирные кислоты, влиянием которых можно объяснить повышение активности CYP 2E1 на фоне диеты с высоким содержанием жиров. При отсутствии указаний на прием алкоголя CYP 2E1 способен генерировать свободные радикалы из эндогенно вырабатываемых кетонов, альдегидов и пищевых N-нитрозаминов.

Эндотоксины и цитокины, выработка которых индуцируется под влиянием эндотоксинов, включая фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и некоторые TNF-индуцибельные цитокины, такие как интерлейкины IL-6 и -8, также вовлечены в патогенез алкогольного стеатогепатита и последующего развития цирроза. Некоторые данные свидетельствуют о роли этих цитокинов в прогрессировании поражения печени при НАСГ. Лечение метронидазолом улучшает течение заболевания, развившегося после наложения илеоюнального анастомоза и при других ситуациях (например, при длительном тотальном парентеральном питании), что подтверждает важное значение эндотоксемии и эндотоксин-индуцируемых цитокинов в патогенезе НАСГ. Более того, исследования на мышах с генетически обусловленным ожирением показывают, что на фоне развивающегося у этих животных стеатоза печени они весьма чувствительны к эндотоксин-опосредованному повреждению печени.

По-видимому, самый ранний признак *развития фиброза* — активация липоцитов печени (известных также как клетки Ито) в субэндотелиальном пространстве Диссе, вызываемая рядом факторов, в том числе влиянием продуктов перекисного окисления липидов. Это приводит к пролиферации липоцитов и запуску каскада процессов образования фиброзной ткани. **Морфологическая характеристика.** Выделяют 4 гистологические формы жировой дистрофии: 1) очаговую диссеминированную, не проявляющуюся клинически; 2) выраженную диссеминированную; 3) зональную (в различных отделах дольки); 4) диффузную.

Мы располагаем данными гистологического исследования печени у 74 больных с жировым гепатозом неалкогольной этиологии. Семи больным пункция выполнена дважды, двум — трижды и двум — четырежды, таким образом, всего изучен 91 пунктат [2].

Жировая дистрофия гепатоцитов была выявлена при гистологическом исследовании во всех биоптатах печени.

При характеристике жировой дистрофии мы исходили из интенсивности ожирения, величины жировых капель, выраженности воспалительных и склеротических изменений в портальных трактах. Нулевая степень — мелкие капли жира захватывают отдельные группы печеночных клеток; I степень — умеренно выраженное очаговое среднее и крупнокапельное ожирение печеночных клеток; II степень — умеренно выраженное диффузное мелко-, средне-, крупнокапельное, преимущественно внутриклеточное, ожирение; III степень — выраженное диффузное крупнокапельное ожирение с внеклеточным ожирением и образованием жировых кист.

Воспалительные и склеротические изменения в соединительной ткани классифицировали следующим образом: нулевая степень — отсутствие воспалительных изменений внутри долек, интактные

портальные тракты; I степень — очаговые лимфоидные и гистиоцитарные изменения в синусоидах, очаговая пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов; II степень — нерезко выраженное утолщение портальных трактов за счет склероза, очаговой гистиолимфоидной инфильтрации; III степень — выраженное утолщение отдельных портальных трактов, отдельные широкие прослойки соединительной ткани с тяжами фибробластов, очаговыми гистиоцитарными, лейкоцитарными инфильтратами.

Больные с жировой дистрофией I — II — III степени и фиброзом I — II степени были отнесены в группу *жирового гепатоза без воспалительной реакции* (1-я группа, 54 больных), больные с жировой дистрофией II — III степени и фиброзом III степени — в группу *жирового гепатоза с воспалительной реакцией* (2-я группа, 20 больных).

У большинства больных (67 пунктатов из 74) установлено диффузное ожирение, при котором печеночные клетки во всех отделах долек заполнены каплями жира. Очаговое ожирение гепатоцитов имелось только у больных 1-й группы. Диффузное ожирение в зависимости от преобладания капель той или иной величины было мелкозернистым (пылевидным), мелкокапельным, крупнокапельным и смешанным с мелкими и крупными жировыми вакуолями. В случаях смешанного и крупнокапельного ожирения в паренхиме появляются также жировые кисты. При диффузной жировой инфильтрации чаще всего наблюдается смешанное, мелко-, крупнокапельное ожирение. Что касается мелко- и крупнокапельного ожирения, то «чистое» крупнокапельное чаще встречалось у больных 1-й группы, а «чистое» мелкокапельное — у больных 2-й группы. Для жировой печени при диабете II типа характерна вакуолизация ядер гепатоцитов.

Жировая дистрофия гепатоцитов нередко сопровождалась *активацией регенераторных процессов* в паренхиме, выразившейся в появлении гепатоцитов с большими ядрами и крупными пиронинофильными ядрышками, а также увеличении числа многоядерных клеток.

У больных жировой дистрофией с воспалительной реакцией (2-я группа) выявлялись фокальные центролобулярные некрозы, гиалиновые тельца Мэллори. У половины больных наблюдалась баллонная дистрофия гепатоцитов.

Клеточная инфильтрация и фиброз. Внутри долек иногда видны тяжи фибробластов, тонкие сеточки из коллагеновых волокон и узкие фиброзные прослойки. Некоторые из этих разрастаний соединительной ткани располагаются вблизи зоны интенсивной жировой инфильтрации. В отдельных местах встречаются мелкие пролифераты звездчатых ретикулоэндотелиоцитов. Изредка в синусоидах в небольшом количестве заметны лимфоидные и гистиоцитарные элементы.

Портальные тракты склерозированы, несколько утолщены, воспалительная реакция выражается в появлении мелких очаговых скоплений гистиоцитарных и лимфоидных элементов. Во 2-й группе (жирового гепатоза с воспалительной реакцией) склероз портальных полей наблюдался во всех биоптатах, а воспалительная реакция — в 2 раза чаще, чем в 1-й группе. Существенно отличалась интенсивность этих изменений. При жировом гепатозе были склерозированы единичные портальные тракты с незначительной гистиолимфоидной инфильтрацией. У больных 2-й группы отдельные портальные тракты заметно утолщены, среди клеток инфильтратов портальных полей встречаются сегментоядерные лейкоциты, скопления лейкоцитов найдены внутри долек. Воспалительная инфильтрация внутри долек преобладала над портальными изменениями. *Выраженность фиброза* может варьировать от минимальных периваскулярных очагов до появления плотной рубцовой ткани и фиброзных септ. Следует отметить появление в начале периваскулярных повреждений, но при тяжелом течении заболевания поражение может распространяться на портальные тракты, что приводит к образованию мостовидных некрозов и фиброзных септ с последующим развитием цирроза печени.

Таким образом, больные, отнесенные нами ранее (в 60–70-е гг. прошлого века) в группу жирового гепатоза с воспалительной реакцией, с современных позиций соответствуют *неалкогольному стеатогепатиту*, напомним, что злоупотребления алкоголем у этих больных не было выявлено.

Клиническая картина. Заболевание встречается значительно чаще у женщин. Среди наблюдавшихся нами больных с жировым гепатозом и НАСГ женщин в 2 раза больше, чем мужчин. Наиболее часто заболевание диагностируется в среднем и пожилом возрасте.

При анализе частоты различных клинических симптомов у 74 больных жировым гепатозом и НАСГ были получены следующие результаты.

Боль в правом подреберье, постоянная, тупая, ноющая, наблюдалась у 63 больных. Диспепсические расстройства (чувство тяжести в эпигастрии, тошнота, рвота, неустойчивый стул) — у 44 больных, но у большинства больных их можно объяснить сопутствующими заболеваниями.

Астеновегетативные расстройства (утомляемость, слабость, головная боль) наблюдались у 28 больных.

Индекс массы тела оказался повышенным у 45% больных.

Увеличение печени — наиболее постоянный клинический симптом (у 61 больного). Она умеренной плотности, с гладкой поверхностью, закругленным и острым краем, умеренно болезненная при пальпации. Выраженная болезненность отмечается лишь в отдельных случаях. Значительно большее

увеличение печени наблюдается у больных НАСГ. Так, в группе больных жировым гепатозом у 22 человек печень выступала более чем на 3 см из-под реберной дуги, у 19 — от 1 до 3 см, у остальных 13 больных она пальпировалась у края реберной дуги. У всех больных НАСГ печень выступала на 3–5 см из-под реберной дуги, а у 3 больных даже более чем на 5 см.

Увеличение селезенки выявлено в 14 наблюдениях, чаще у больных с неалкогольным стеатогепатитом.

Сосудистые звездочки и «печеночные» ладони обнаружены у 10 больных.

Иктеричность склер выявлена у 18 больных, но выраженной желтухи не было ни у одного больного.

Функциональные нарушения печени незначительны и часто не улавливаются обычными биохимическими пробами. Характерны уробилиногенурия, замедленная ретенция бромсульфалеина, гипертриглицеридемия. Активность АЛАТ незначительно повышена у больных жировым гепатозом и превышала норму в 1,5–2,5 раза, при НАСГ более чем у половины повышена АсАТ, а также γ -ГТП.

У 1/3 больных отмечается изменение тимоловой пробы, повышение уровня α_2 -, β - и γ -глобулинов.

Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия) обнаруживаются у пятой части больных.

У больных, страдающих ожирением, сахарным диабетом II типа, гиперлипидемией (II β и IV типа), нарушения липидного обмена выявляются в большинстве наблюдений.

Задержка выделения бромсульфалеина во многих случаях жирового гепатоза была единственным показателем нарушения функциональной активности печени; задержка ретенции наблюдалась у 32 из 53 больных, т. е. чаще, чем отклонение любой другой функциональной пробы печени.

Диагноз. *Жировую дистрофию печени* четко диагностируют при УЗИ и с помощью компьютерной томографии печени. Анамнез и установление причин метаболических нарушений наряду с пальпаторно определяемым увеличением печени в большинстве случаев позволяют заподозрить жировую дистрофию печени. Нарушения гликемического профиля, триглицеридемия, повышение уровня холестерина оказывают существенную помощь в диагностике.

Неалкогольный стеатогепатит специфических клиничко-биохимических признаков не имеет. Оценка степени воспаления и фиброза с помощью ультразвукового исследования печени затруднена и ненадежна.

Ввиду этого основу диагностики НАСГ составляют данные пункционной биопсии печени.

Диагноз НАСГ основывается на совокупности трех признаков:

1. гистологической характеристике (наиболее существенно наличие стеатоза и повреждения печени, сходного с алкогольным гепатитом);
2. отсутствию злоупотребления алкоголем;
3. данных соответствующих исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени.

При диагностике НАСГ необходимо проводить активный поиск других причин нарушения функции печени. Тщательно собранный анамнез часто позволяет заподозрить алкогольное или лекарственное поражение печени. Следует провести ряд лабораторных исследований, в том числе серологическое, для выявления вирусных гепатитов, изучение обмена железа и генетическое тестирование для разграничения с идиопатическим (наследственным) гемохроматозом, определение уровня церулоплазмينا, уровня и фенотипа α -антитрипсина, антитимохондриальных и антиядерных антител, поскольку эти исследования позволяют обнаружить другие потенциальные причины заболевания печени.

Пункционная биопсия печени необходима для разграничения жирового гепатоза и НАСГ с хроническим вирусным гепатитом С, неспецифическим реактивным гепатитом, гранулематозом. Целесообразность ее проведения бесспорна для определения прогноза НАСГ, который зависит от выраженности гистологических изменений, а развитие цирроза сопровождается высокой опасностью нарастания печеночной недостаточности.

Подчеркивая важность пункционной биопсии печени для диагностики НАСГ, следует обратить внимание, что признаки инсулинорезистентности определяются у 98% больных с НЖБП. Ввиду этого выявление феномена инсулинорезистентности должно рассматриваться как важнейший неинвазивный диагностический показатель

Прогноз при неосложненной жировой дистрофии благоприятный. Через несколько недель после устранения причин патологическое отложение жира из печени исчезает. Работоспособность у этих больных обычно сохранена. Резко выраженная жировая дистрофия печени снижает ее устойчивость к инфекциям, оперативным вмешательствам, наркозу. При продолжающемся воздействии гепатотоксических факторов (гиперлипидемия, метаболические нарушения) возможно прогрессирование воспалительных изменений с развитием хронического гепатита и микронодулярного цирроза печени.

Частота прогрессирования воспалительных изменений и фиброза печени *в течение 4 лет*, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 38%, развитие цирроза печени наблюдалось у 0–15%.

Результаты пяти исследований, охватывающих *10-летний период* наблюдения пациентов с мор-

фологически доказанным НАСГ, установили прогрессирование фиброза печени и развитие цирроза за этот промежуток у 20–40% пациентов. Эти данные указывают на то, что НАСГ может выступать в роли относительно частой причины криптогенного цирроза.

Значимые факторы риска развития фиброза печени при НАСГ:

- пожилой возраст;
- значительно повышенный индекс массы тела;
- повышенный уровень АлАТ, глюкозы, триглицеридов в сыворотке крови;
- повышенные показатели окислительного стресса (малонового диальдегида, глутатиона).

В результате длительного диспансерного наблюдения нами 42 больных жировым гепатозом и НАСГ *стабилизация процесса* определена у 34 человек. На фоне диетических ограничений, устранения различных вредностей самочувствие оставалось вполне удовлетворительным, сохранялась работоспособность. Однако периодически больные жаловались на повышенную утомляемость, особенно в периоды перегрузок (экзамены, продолжительная напряженная работа и т. д.).

Развитие цирроза печени установлено у 5 больных. При повторных биопсиях у этих больных в печени на фоне жировой дистрофии обнаружена картина развивающегося микронодулярного цирроза. У 3 из них повторные пункции печени проводили через 1,5 года. Одному больному пункция выполнена трижды с интервалом 4,5 года, начальные признаки цирроза обнаружены только при последней биопсии. Другой больной перенес 4 пункции на протяжении 6 лет, гемохроматоз как синдром перегрузки железом и начальные признаки цирроза определены через 3 года, в последующие 3 года морфологических признаков прогрессирования цирроза не обнаружено.

А. Propst и соавт. [6] сравнили выживаемость больных при алкогольном гепатите и НАСГ с помощью кривых выживаемости Каплана — Мейера. Авторы обнаружили, что при алкогольном гепатите вероятность 5- и 10-летнего выживания составляет соответственно 38 и 15%, а при НАСГ — 67 и 59%. Они также показали, что ожидаемая продолжительность жизни у больных с НАСГ не ниже, чем у здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

Лечение. Терапевтические подходы к неалкогольному стеатогепатиту предусматривают влияние на этиологические, патогенетические факторы, фоновые заболевания. Необходимо избегать алкоголя и других гепатотоксинов.

При развитии НАСГ на фоне ожирения и сахарного диабета лечебная программа включает постепенное снижение массы тела, контроль метаболизма и физические упражнения. Эффективно постепенное снижение веса (до 1000 г в неделю), достигаемое соблюдением диеты и адекватными физическими

нагрузками (не менее 1 часа в день). Внезапное быстрое снижение веса, например хирургическим путем при наложении илеоюнонального анастомоза, может вызвать прогрессирование неалкогольного стеатогепатита и симптомы печеночной недостаточности.

Диета имеет существенное, а в ряде случаев ведущее значение в лечении больных жировым гепатозом. Назначают диету № 5 с содержанием белков до 100–120 г/сут, ограниченным количеством животных жиров, обогащенную липотропными факторами (творог, гречневая, пшеничная, овсяная крупа), витаминами и микроэлементами.

Показаны препараты, обладающие антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом: α -липоевая кислота, эссенциале, гептрал.

α -липоевая кислота (берлитион) является метаболическим стимулятором и играет важную роль в утилизации углеводов за счет активации митохондриальных ферментов, коферментом которых служит α -липоевая кислота. Антиоксидантное действие α -липоевой кислоты состоит в непосредственной инактивации свободных радикалов и восстановлении эндогенных систем защиты от радикалов (витамины E, C, глутатион). Препарат назначается в дозе 300 мг (1 табл.) 1–2 раза в день 1–2 мес. В более тяжелых случаях берлитион вводится внутривенно в дозе 600 мг в течение двух недель с последующим приемом 300–600 мг в таблетках

Нами проводилось испытание эффективности терапии берлитионом у 46 больных неалкогольным стеатогепатитом: 1-я группа получала берлитион в дозе 300 мг 3 раза в день в течение двух месяцев, 2-я группа — в дозе 300 мг 2 раза в день также 2 месяца, 3-я группа — 300 мг 2 раза в день в течение одного месяца. Во всех наблюдениях выявлена высокая клиническая эффективность препарата: отмечалось исчезновение или уменьшение астеновегетативного и диспепсического синдромов. У большинства больных выявили уменьшение размеров печени и кожного зуда, положительную динамику лабораторных показателей, отражающих наличие цитолиза и холестаза.

При сравнении различных схем назначения препарата установлено, что лечение берлитионом в течение двух месяцев дает более выраженный эффект на клинические и лабораторные показатели, чем одномесечный курс, особенно при значительной давности заболевания. В этой же группе больных снижение активности ферментов цитолиза и холестаза выявлено в менее выраженной степени и у меньшего числа больных. Ввиду этого при значительной давности заболевания целесообразно назначение двухмесячных курсов лечения берлитионом. Существенной разницы при применении суточной дозы препарата, равной 600 и 900 мг в сутки, не выявлено. Однако увеличение дозы берлитиона до 900 мг позволило добиться положительных

результатов у большего числа больных уже к окончанию первого месяца лечения.

Эссенциале оказывает нормализующее действие на метаболизм липидов и на дезинтоксикационную функцию печени. Под влиянием эссенциале восстанавливается состав клеточных мембран в результате действия входящих в его состав эссенциальных фосфолипидов.

Ослабление выраженности оксидантного стресса и антифибротический эффект эссенциале показаны в экспериментальных исследованиях [7].

Эссенциале-форте назначают по 1–2 капсулы 3 раза в день перед едой или во время еды в сочетании с двухнедельным внутривенным введением 2–4 ампул эссенциале по 5 мл (1 ампула содержит 250 мг эссенциальных фосфолипидов). Курс лечения — 20–40 дней.

Гептрал (S-адметионин), участвуя в реакциях трансметилирования, одной из которых является синтез фосфатидилхолинов, повышает функциональные свойства мембран гепатоцитов. Кроме того, препарат непосредственно участвует в синтезе глутатиона, повышая защищенность гепатоцитов от свободных радикалов. Курс лечения состоит из 10 внутривенных вливаний в дозе 800 мг в сутки и перорального приема препарата по 800–1600 мг в сутки 10–14 дней.

Урсодезоксихолевая кислота оказывает цитопротективный и иммуномодулирующий эффект, применяется в дозе 13–15 мг/кг/день от 2 до 12 мес. В пилотных исследованиях отмечено снижение активности трансаминаз и уменьшение стеатоза печени, влияние препарата на развитие фиброза и прогноз заболевания нуждаются в дальнейшем изучении.

Витамин E — способность препарата понижать окислительный стресс послужила основанием для использования у больных с неалкогольным стеатогепатитом. В двойном слепом рандомизированном исследовании [8] было получено статистически значимое снижение активности АлАТ у 81,8% пациентов с НАСГ через 6 мес приема витамина E в дозе 800 МЕ/сут, а при контрольном исследовании биоптатов печени у большинства больных наблюдалось снижение воспалительной реакции. Таким образом, можно ожидать, что витамин E окажется перспективным препаратом в лечении НАСГ.

ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ

Пациенты с НАСГ и диабетом 2-го типа имеют более высокий риск прогрессирования заболевания. Инсулинорезистентность играет принципиальную роль в патогенезе НАЖБП. Ввиду этого стало оче-

видным, что препараты, влияющие на инсулинорезистентность, могут привести к улучшению течения заболевания печени.

Метформин действует непосредственно на инсулиновый рецептор, повышая активность тирозинкиназы, оказывает центральное аноректическое действие и способствует снижению веса.

Показано [9], что метформин в дозе 850 мг на протяжении 24 нед улучшает воспалительную активность в печени при НАСГ.

Тиазолидиндионы (глитазоны) селективно повышают чувствительность инсулиновых рецепторов, приводя к индукции пероксисомальных ферментов, окисляющих СЖК, подавляют синтез жирных кислот в печени. Назначение глитазонов 2-го поколения (пиоглитазон в дозе 30 мг/сут, росиглитазон 8 мг/сут) в течение 6–12 мес у больных НАСГ сопровождается улучшением биохимических показателей и некро-воспалительных изменений в печени [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ludvig J., Viggino T. R., McGill D. B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease//Mayo Clin. Proc. — 1980. — Vol. 55. — P. 434–438.
2. Подымова С. Д. Болезни печени; 4-е изд.: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2005. — 766 с.
3. Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О. Неалкогольный стеатогепатит/РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2000. — Т. 2. — С. 41–45.
4. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
5. М. Карнейро де Мура. Неалкогольный стеатогепатит//Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 3. — С. 12–15.
6. Propst A., Propst T., Judmaier G. et al. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis (Letter)//Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 1607–1615.
7. Lieber C. S. Alcoholic liver disease: insights in pathogenesis lead to new treatment//Hepatology. — 2000. — Vol. 32, Suppl. 1. — P. 113–128.
8. Daryani N. E., Mirnomen S., Farahwash M. J. et al. Vitamin E in the treatment of Patients with NASH: Placebo-controlled Double-Blind study//GUT, Int. J. Gastroenterol. and Hepatol. 10th UEGW. — Geneva, 2002. — A (15).
9. Uygun A., Kadayifci A., Isik A. et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 537–544.
10. Neuschwander-Teri B. A. et al. Improved alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment the PPAR γ -ligand rosiglitazone//Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 1008–1017.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как и жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит является самостоятельным заболеванием, о котором надо помнить при проведении дифференциальной диагностики у больных с устойчивым повышением АЛАТ и АсАТ в сыворотке крови, особенно при наличии ожирения, диабета, гиперлипидемии. Диагноз подтверждается при биопсии печени. Несмотря на малосимптомное течение заболевания, при длительном наблюдении более чем у трети больных выявляется прогрессирование процесса; развитие цирроза отмечается у шестой части пациентов и более.

Общепринятого лечения НАСГ не существует, хотя исключение провоцирующих факторов, терапия антиоксидантными препаратами и урсодезоксихолевой кислотой могут оказывать благоприятный эффект.