

УДК 616.36-018.26-002.43-08-037

К ВОПРОСУ О СПОСОБСТВУЮЩИХ ФАКТОРАХ, МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИИ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА

Е.В. Сучкова, А.Ю. Горбунов, Я.М. Вахрушев,
ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

Сучкова Елена Владимировна – e-mail: e_suchkova@mail.ru

Обследовано 100 больных жировым гепатозом. Мужчин было 41 (41%), женщин 59 (59%). При обследовании больных неалкогольной жировой болезнью печени выявлены проявления метаболического синдрома (ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия). В ходе лечения в группе сравнения при применении урсодезоксихолевой кислоты получен гепатопротективный, гиполипидемический эффект. Отмечено снижение уровня кортизола, инсулина.

Ключевые слова: жировой гепатоз, метаболический синдром, урсодезоксихолевая кислота.

We examined 100 patients with fatty hepatosis. Men was 41 (41%), women 59 (59%). In a study of patients with nonalcoholic fatty liver disease revealed manifestations of the metabolic syndrome (obesity, insulin resistance, diabetes mellitus type 2, dyslipidemia). In the course of treatment in the comparison group in the application of ursodeoxycholic acid obtained hepatoprotective, hypolipidemic effect. Decreased levels of cortisol, and insulin.

Key words: fatty steatosis, metabolic syndrome, ursodeoxycholic acid.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется высокой распространенностью и прогрессирующим течением «стеатоз – стеатогепатит – фиброз – цирроз печени». Ранняя диагностика жировой дистрофии печени затруднена из-за отсутствия выраженности клинических проявлений и сложности массовых морфологических исследований [1, 2, 3]. В этой связи на сегодня затруднено своевременное использование лечебно-профилактических мероприятий НАЖБП.

Цель исследования – уточнить характер нарушений функционального состояния печени у больных жировым гепатозом и определить обоснованную патогенетическую терапию.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 100 больных НАЖБП в возрасте от 26 до 70 лет. Мужчин было 41 (41%), женщин – 59 (59%).

Группу сравнения составили 50 больных жировым гепатозом, не получавших гепатопротектор при лечении основного заболевания (желчегонные, прокинетики). В группу наблюдения вошли 50 больных жировым гепатозом, которым на фоне лечения основного заболевания проводилось лечение урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 10 мг на кг массы тела в сутки (250 мг по 2–3 капсулы на ночь). Курс терапии составил 30 дней.

Критерии исключения больных: вирусные гепатиты, носительство HBsAg, НАЖБП на стадии стеатогепатита, цирроза печени, тяжелые сопутствующие заболевания (в том числе сердечная недостаточность IIБ, III стадии), отягощенный аллергологический анамнез.

Для распознавания скрытой алкогольной зависимости использовался CAGE-вопросник и идентификация расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголя.

При обследовании больных, наряду с общеклиническими данными, использован ряд современных лабораторно-инструментальных и биохимических исследований. Для верификации диагноза: «Жировой гепатоз» больным проводилось ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы на ультразвуковом аппарате «S-DH-500».

При ультразвуковом исследовании жирового гепатоза выявлялась умеренная гепатомегалия, выраженная диффузная неоднородность паренхимы печени, однородное неравномерное повышение эхогенности ткани печени, обеднение сосудистого рисунка. Компьютерная томография на аппарате «UNIVERSAL MAX» (США) и магнитно-резонансная томография на магнито-резонансном томографе «СРТ-1010» (Киев). При компьютерной и магнитно-резонансной томографии отмечены следующие морфологические изменения гепатобилиарной системы: увеличение размеров печени, неоднородно низкая плотность паренхимы либо неправильной округлой формы очаги гиперинтенсивности магнитно-резонансного сигнала, что свидетельствовало о диффузных стеатозных изменениях в паренхиме печени.

Пункционная биопсия печени проводилась с последующим гистологическим исследованием. Уровень протромбинового индекса (ПТИ) определялся на анализаторе «Cormay KG 4». Липидный обмен оценивался по содержанию в плазме холестерина (ХС), β-липопротеидов (β-ЛП), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой и низкой плотности холестерина, а также индекс атерогенности, уровень которых определялся на анализаторе FP-901 (M) фирмы «Labsystems» (Finland). Содержание глюкозы определялось на автоматическом анализаторе «Eskan glucosae». Определялась активность следующих ферментов: аланинаминотрансферазы – АлАТ, аспартатаминотрансферазы – АсАТ, щелочной фосфатазы – ЩФ, γ-глутамилтранспептидазы – γ-ГТПП на анализаторе «Cormay Livia». Пигментный обмен оценивался по содержанию в сыворотке крови общего билирубина, определяемого унифицированным методом Ендрассика-Грофа с помощью наборов «Витал» (Санкт-Петербург).

Уровень инсулина, С-пептида, кортизола определялся методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «DRG ELISA» (USA).

Для выявления степени выраженности компенсаторности гиперинсулинемии у больных определялся уровень НОМА-IR. Показатель НОМА-IR вычислялся по формуле: [инсулин натощак (мЕД/мл) глюкоза натощак (ммоль/л)] / 22,5. Нормальным считается показатель менее 2 [4].

Результаты исследования сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 22 практически здоровых человека в возрасте от 22 до 50 лет.

Полученные результаты обрабатывали при помощи комплекса программ по расчету статистических показателей. При расчетах использовался критерий Стьюдента, определялись доверительные границы, оценивалась достоверность разности показателей и средних величин, вычислялся коэффициент корреляции.

Результаты исследования

Среди сопутствующей патологии у всех больных жировым гепатозом выявлен сахарный диабет 2-го типа, легкой степени тяжести. Все пациенты имели повышенную массу тела. ИМТ по Кетле в среднем составил $33,6 \pm 0,41$. Полученные результаты совпадают с литературными источниками, где НАЖБП встречается у 63–70% больных сахарным диабетом и у 91% лиц с морбидным ожирением [5, 6, 7, 8].

По данным таблицы, базальный уровень инсулина у больных был достоверно повышен по отношению к контрольной группе. Повышение уровня инсулина у больных сахарным диабетом II типа обосновано патогенетическими механизмами самого диабета [9]. Инсулин в свою очередь опосредованно активизирует липогенез, воздействуя на мембранно-связанный транскрипционный фактор (SREBP-1c – стерол, регуляторный элементсвязывающий протеин 1c). Чрезмерная экспрессия SREBP-1c приводит к развитию классического стеатоза печени, обусловленного повышенным липогенезом [10]. Отмечено однонаправленное повышение уровня С-пептида. В сравнении с контролем было повышено содержание глюкозы в крови. У больных, как группы наблюдения, так и у больных группы сравнения, была увеличена инсулинорезистентность, подтвержденная данными исследования НОМА-IR. Инсулинорезистентность является патогенетической основой НАЖБП, в первую очередь, нарушая баланс цикла глюкоза – свободные жирные кислоты [5].

При биохимическом исследовании крови по данным таблицы у больных группы сравнения и группы наблюдения установлено достоверное повышение уровня общего билирубина (на 59,6% и 40% соответственно) по сравнению с контролем. Отмечено повышение уровня сывороточных трансаминаз относительно контроля: в группе сравнения были увеличены показатели АлАТ на 93,3%, АсАТ на 56,8%; в группе наблюдения АлАТ – на 157%, АсАТ – на 62,1%. В крови было повышено содержание холестерина на 26,12% в группе сравнения и на 33,8% в группе наблюдения, β-ЛП на 51,5% и 74,8% соответственно, триглицеридов – на 105,7% и 80,5% соответственно. В сравнении с контролем был повышен уровень γ-ГТПП в группе сравнения на 79,1% и в группе наблюдения на 107,8%.

В сравнении с контрольной группой уровень кортизола, обладающего мощными катаболическими свойствами, у больных жировым гепатозом в обеих группах был достоверно повышен (таблица). По данным корреляционного исследования наблюдается зависимость гипер- и дислипидемии от уровня кортизола: достоверно установлена сильная положительная связь между уровнем кортизола и холестерина ($r=0,500$; $p=0,05$). Давая клиническую оценку гиперкортизолемии, необходимо отметить, что он замедляет течение воспалительного процесса и ингибирует реакции иммунитета, что способствует хронизации процесса [11].

С другой стороны, поражение печени не может не влиять на содержание кортизола в крови, так как его метаболизм в основном происходит в гепатоцитах [12].

Для уточнения характера поражения печени была проведена пункционная биопсия печени 11 больным НАЖБП. Пункция печени проводилась под ультразвуковым контролем иглой Менгини. 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. Первая степень – умеренно выраженное очаговое средне- и крупнокапельное ожирение печеночных клеток. Вторая степень – умеренно выраженное диффузное мелко-, средне-, крупнокапельное, преимущественно внутриклеточное ожирение. Третья степень – выраженное диффузное крупнокапельное ожирение с внеклеточным ожирением и образованием жировых кист.

У 9 больных установлено диффузное ожирение II степени, при котором печеночные клетки во всех отделах долек заполнены каплями жира. Диффузное ожирение было смешанным, мелко-, крупнокапельным, без воспалительной реакции. У 2 больных жировая дистрофия печени соответствовала I степени. У 2 пациентов наблюдалась вакуолизация ядер гепатоцитов при окраске срезов PAS-реакцией. Встречались гепатоциты с большими ядрами и крупными пиронинофильными ядрышками, а также увеличение числа многоядерных клеток, что свидетельствует об активации регенераторных процессов. Гистологическая активность и признаки фиброза отсутствовали.

Зависимости степени ожирения печени от биохимических показателей крови, уровня инсулина, С-пептида, кортизола нами не выявлено.

ТАБЛИЦА.

Данные биохимического исследования крови

Показатели	Контрольная группа (n=22)	Обследуемые группы			
		Больные жировым гепатозом			
		Группа сравнения (n=50)		Группа наблюдения (n=50)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин (мкмоль/л)	10,4±0,42	16,6±1,2	14,4±2,8	14,6±1,2*	13,60±0,94
ХС (ммоль/л)	4,44±0,13	5,6±0,3	5,32±0,28	5,94±0,30*	4,99±0,17**
β-ЛП (г/л)	4,00±0,20	6,06±0,24	5,64±0,25	6,99±0,37*	5,80±0,36**
ТГ (моль/л)	1,05±0,11	2,16±0,13	1,9±0,10	1,90±0,24*	1,40±0,15
ПТИ (%)	94,30±1,83	95,57±0,80	96,39±1,33	98,25±1,17	101,60±1,37
АЛТ (ед/л)	17,50±0,99	33,83±1,82	35,21±2,3	45,00±3,80*	31,00±3,40**
АСТ (ед/л)	21,08±0,99	33,05±1,96	28,69±2,73	34,20±3,36*	21,93±1,38**
γ-ГТПП (ед)	23,58±0,83	42,22±7,5	33,13±6,38	49,00±8,60*	37,10±6,10
ЩФ (ед/л)	156,8±5,83	78,35±3,37	88,16±9,67	87,40±4,60*	90,90±4,00
Глюкоза (ммоль/л)	4,3±0,60	8,8±0,30	7,8±0,8	6,40±0,65*	6,10±0,85
Инсулин (мкЕД/мл)	11,85±1,25	15,25±1,99	15,1±0,95	19,26±0,99*	13,32±1,3**
С-пептид (нг/мл)	0,3±0,09	4,98±0,03*	5,2±0,4	5,31±0,33*	5,4±0,21
НОМА-IR	2,26±0,82	5,96±1,10	5,34±0,7	5,48±0,75*	3,6±1,11
Кортизол (нмоль/л)	364,76±22,3	679,27±96,4*	481,72±54,21	569,1±12,41*	476,9±14,20**

Примечание: n – число наблюдений; * – достоверные изменения ($P<0,05$) по отношению к контрольной группе; ** – достоверные изменения ($P<0,05$) по отношению к исходному уровню.

В ходе лечения (таблица) в группе сравнения уровни АлАТ, АсАТ существенных изменений не претерпевали. Имелась тенденция к снижению уровня холестерина, β -ЛП, триглицеридов, γ -ГТПП, кортизола. В группе наблюдения к концу лечения достоверно снизился уровень инсулина, кортизола, холестерина на 16%, β -ЛП – на 19,4%, АлАТ – на 31,1%, АсАТ – на 35,9%. Отмечалась тенденция к снижению уровня триглицеридов, γ -ГТПП.

Снижение кортизола в крови можно связать с уменьшением отрицательных воздействий на гепатоциты на фоне лечения, повышением иммунных сил организма, снижением выраженности общего адаптационного синдрома [11]. Уменьшение уровня кортизола, возможно, благоприятно для восстановления мембраны и нормализации обмена печеночных клеток [13].

Заключение

В 2001 году экспертами Национального института здоровья в США к уже признанным составляющим метаболического синдрома была добавлена НАЖБП [4]. Действительно, результаты проведенных нами исследований показали, что у больных НАЖБП выявляются многие проявления МС (ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия). Развитие жирового гепатоза может быть следствием увеличения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, снижения скорости β -окисления СЖК и/или повышенного синтеза их в митохондриях печени. Наряду с этим происходит затруднение удаления жира из печени вследствие снижения синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности и удаления триглицеридов в их составе. Общепринятым объяснением накопления триглицеридов в печени служат ожирение и инсулинорезистентность, следствием которых являются усиленный выброс СЖК из адипоцитов жировой ткани, особенно передней брюшной стенки, избыточный синтез СЖК [5]. В нарушении липидного обмена существенна роль кортизола.

Полученный при применении УДХК у больных жировой дистрофией печени гипополипидемический, гепатопротективный эффект совпадает с данными литературы [4]. Положительный эффект УДХК связан с защитой мембран гепатоцитов от токсических желчных кислот, сохранением

митохондриальной функции, необходимой для нормального энергообеспечения гепатоцитов [14, 15].



ЛИТЕРАТУРА

1. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Носкова К.Н. и др. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 7. С. 43-50.
2. Алдашева Ж.А. Формы неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, обращающихся к терапевтам поликлиник Алма-Аты. Материалы Пятнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня». Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 35. 2010. Т. XX. № 1. С. 70.
3. Bdogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005. № 42. P. 44-52.
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М. 2009. С. 184.
5. Подымова С.Д. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 4. С. 4-12.
6. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. *Рос. мед. журнал*. 2005. Т. 13. № 26. С. 1706-1712.
7. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Tessari R., Zenari L. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007. № 30. P. 1212-1218.
8. Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in patients undergoing bariatric surgery. *J. Hepatol*. 2006. № 45. P. 600-606.
9. Диагностика и лечение внутренних болезней. Руководство для врачей. В 3 томах. Под общей ред. академика РАМН Ф.И. Комарова. Т. 2. Болезни органов дыхания, почек, эндокринной системы. Под ред. Е.В. Гембицкого. М.: Мед., 1996. С. 512.
10. Старостин Б.Д. Неалкогольное жировое заболевание печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2005. № 3-4. С. 2-11.
11. Вахрушев Я.М. Печень и гормоны. Ижевск. 1992. С. 112.
12. Gaedy-Godillot M., Dalle M., Bauchent D., Purand D., Delostv P. *Steroids* 1989. V. 53. № 1-2. P. 49-57.
13. Сухова Т.А. Влияние гидрокортизона на метаболизм липидов в плазматических мембранах гепатоцитов. *Биол. Экспер. биол. и мед.* 1986. № 10. С. 436-437.
14. Федосьина Е.А., Маевская М.В. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. № 3. С. 29-36.
15. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога. Метод. пособие. М. 2009. С. 20.