

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ», XIV РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» (ВТОРАЯ ПРЕМИЯ)

ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Мельникова Н. В., Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Патогенез атеросклероза изучается биохимиками и патофизиологами уже более 100 лет, однако до сих пор единого мнения по этому вопросу не существует. За это время специалисты прошли путь от представлений об атерогенезе как следствии избыточного содержания в пище холестерина до сложных теорий патогенеза атеросклероза. Однако нарушения липидного обмена (дислипидемии) остаются одним из ключевых факторов развития атеросклероза [7].

Исследования последних лет, основанные на самых современных достижениях теоретической и клинической медицины, характеризуются принципиально новым подходом к диагностике и лечению заболеваний, основу патогенеза которых составляет дислипидемия (ДЛП). Патологические состояния, обусловленные нарушениями липидного обмена, в настоящее время по предложению академика В. С. Савельева в 1998 году рассматриваются с позиции липидного дистресс-синдрома (ЛДС). Концепция ЛДС заключается в том, что заболевания, входящие в его состав (облитерирующий атеросклероз, хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, холестероз желчного пузыря, липогенный панкреатит, жировой гепатоз), являются, по сути, различными в клиническом плане проявлениями единого патологического процесса — ДЛП (В. А. Петухов, 2003).

Печень, с одной стороны, считается основным органом-мишенью при ЛДС, с другой — нарушение функционального состояния печени является одним из наиболее важных факторов в развитии ДЛП, так как изменение липидного спектра крови и нарушения холестерина обмена начинаются на уровне гепатоцита (В. С. Савельев, 1999).

В современной литературе имеются достаточно противоречивые данные о нарушениях функций печени при ДЛП. Морфологические изменения печени, по данным большинства авторов, проявляются в виде жировой дистрофии или жирового гепатоза [9–12]. Некоторые авторы считают изменения печени при ДЛП — жировой гепатоз (ЖГ) — «безвредным состоянием», не приводящим к каким-либо нарушениям в деятельности гепатоцитов и самостоятельно про-

ходящим после устранения этиологического фактора [5, 8, 16]. Другие авторы убедительно доказывают, что при ДЛП в значительной степени страдают лишь желчепродуцирующая и желчсекреторная функции печени [4]. Многие исследователи, не отрицая относительной безопасности жирового гепатоза, утверждают, что это само по себе не болезнь, а синдром, отражающий существенные метаболические расстройства в печени [13, 15, 17].

Однако достаточно часто жировая дистрофия печени сочетается с воспалительной инфильтрацией, для обозначения таких изменений был предложен термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ). Впервые обозначение НАСГ введено Н. Ludwig и соавт. в 1980 году [14], но, по существу, оно близко к стеатозу печени с мезенхимальной реакцией, используемому Н. Thaler, С. Д. Подымовой, В. Б. Золотаревским в 1960–1970-х годах [14, 16]. Истинная распространенность заболевания до настоящего времени мало изучена, что связано с отсутствием единых объективных критериев диагностики и неспецифичностью клинических проявлений.

Диагностика НАСГ у больных с ДЛП принципиально важна в связи с тем, что наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний требует назначения гиполлипидемических препаратов. Однако назначение этих препаратов при отсутствии объективной информации о клинических, функциональных и морфологических изменениях в печени увеличивает риск развития лекарственных поражений печени [1–3, 6, 7].

Все вышеуказанное определило цель: выявить клиничко-биохимические и морфологические признаки поражения печени у больных с атерогенной дислипидемией, разработать методы коррекции нарушений липидного обмена и оценить их клиническую эффективность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 154 больных в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $54,0 \pm 8,9$ года), находившихся на стационарном лечении в ЦНИИГ,

* Фото к статье — на цветной вклейке в журнал.

Таблица 1

ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АДЛ (N = 154)						
Сопутствующие заболевания	I группа		II группа		III группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИБС	34	68	40	81,6	49	92
ОИМ	7	14	15	30,6	17	32
Нарушение ритма	2	4	2	4,1	4	7,4
ГБ	42	84	44	89,8	41	77
ОНМК	2	4	4	8,2	6	11

Таблица 2

НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ I И II ГРУПП (N = 100)					
Показатель	Норма	Средние значения (M ± s)			
		I группа (n = 50)		II группа (n = 50)	
		IA	IB	IIA	IIB
АЛТ (ед/л)	5,0–32,0	22,42 ± 6,30	58,0 ± 20,31*	21,54 ± 6,19	48,10 ± 19,21*
АСТ (ед/л)	5,0–31,0	24,91 ± 6,48	49,67 ± 18,32*	23,77 ± 6,61	43,92 ± 16,07*
ГГТП (ед/л)	11,0–50,0	30,78 ± 16,53	109,00 ± 33,38**	26,54 ± 6,52	67,94 ± 34,28**
ЩФ (ед/л)	100,0–290,0	166,91 ± 54,02	180,59 ± 75,94	175,03 ± 69,73	183,07 ± 60,71
Билирубин общ. мкмоль/л)	5,0–19,0	14,87 ± 5,85	16,93 ± 7,02	16,01 ± 7,91	16,44 ± 6,46

* $p < 0,05$ по сравнению с нормальными значениями.** $p < 0,01$ по сравнению с нормальными значениями.

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ I И II ГРУПП (N = 100)							
Показатель	Норма (ммоль/л)	Средние значения (M ± s)					
		I группа (n = 50)			II группа (n = 50)		
		общее кол-во	IA	IB	общее кол-во	IIa	IIb
ОХС	3,1–5,2	6,11 ± 1,33*	6,34 ± 1,28*	5,59 ± 1,27*	6,93 ± 1,50*	7,11 ± 1,34**	6,76 ± 1,68*
ЛПНП	0,0–3,5	4,15 ± 1,30*	4,27 ± 1,42**	3,89 ± 1,24*	3,39 ± 2,17	3,41 ± 1,33	3,28 ± 1,53
ТГ	0–1,71	1,18 ± 0,30	1,17 ± 0,30	1,23 ± 0,30	2,89 ± 1,34**	2,78 ± 1,10**	2,99 ± 1,60**
ЛПВП	0,9–1,8	1,20 ± 0,34	1,23 ± 0,38	1,13 ± 0,29	0,98 ± 0,45	1,11 ± 0,36	0,81 ± 0,50

* $p < 0,05$ по сравнению с нормальными значениями.** $p < 0,01$ по сравнению с нормальными значениями

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ I И II ГРУПП (N = 100)				
Лабораторные показатели	Число больных			
	IB группа		IIB группа	
	абс.	%	абс.	%
Повышение активности АЛТ (2 N)	13	26	17	34
Повышение активности АСТ (1,5 N)	12	24	16	26
Повышение активности ГГТП (3 N)	15	30	21	42
Повышение активности ЩФ	2	4	3	6
Гипербилирубинемия	12	24	8	16

затем наблюдавшихся амбулаторно на протяжении трех месяцев.

В исследование включались больные с атерогенной дислипидемией (уровень ОХС $> 5,0$ ммоль/л; ТГ $> 1,7$ ммоль/л и/или Хс-ЛПВП < 1 ммоль/л) и наличием ультразвуковых признаков стеатоза печени.

В исследование не включались больные с гепатитами вирусной, алкогольной и лекарственной этиологии, болезнями накопления, кардиальным фиброзом печени, повышением ферментов печени выше трех норм, циррозами печени, сахарным диабетом, НТГ, ХПН, НК 2б, 3 стадии.

В зависимости от выявленных изменений в липидном спектре крови больные были разделены на три группы, в последующем больные всех групп были разделены на подгруппы А и В в зависимости от наличия изменений в б/х пробах печени (цитолитический синдром: повышение уровня АлТ, АсТ, ГГТП): *подгруппа А* — больные без изменений в биохимических пробах печени; *подгруппа В* — больные с изменениями биохимических проб печени.

I группа — 50 пациентов с ДЛП III типа: 9 мужчин и 41 женщина, средний возраст $52,4 \pm 12,8$ года.

IA подгруппа: $n = 35$ (мужчин 5, женщин 30);

IB подгруппа: $n = 15$ (мужчин 4, женщин 11).

II группа — 50 пациентов с ДЛП IV типа: 16 мужчин и 33 женщины, $59,3 \pm 3,4$ года.

IIA подгруппа: $n = 28$ (6 мужчин, 22 женщины);

IIВ подгруппа: $n = 21$ (10 мужчин, 11 женщин).

III группа — 54 пациента с ДЛП III типа, получавших препараты группы статинов (ловастатин $n = 31$, симвастатин $n = 23$) средний возраст $54,3 \pm 9,2$ года (23 мужчины, 31 женщина). Все больные получали препараты группы статинов в терапевтической дозе 20 мг/сут в течение 12 недель, за время наблюдения титрования дозы не проводилось. Показания к гиполлипидемической терапии определялись кардиологом до госпитализации в ЦНИИ гастроэнтерологии.

IIIA подгруппа: $n = 15$ (ловастатин $n = 7$; симвастатин $n = 8$);

IIIB подгруппа: $n = 39$ (ловастатин $n = 24$; симвастатин $n = 15$).

Из I и II групп выделено 20 больных (8 мужчин и 12 женщин), которые получали комбинированную терапию (симвастатин 20 мг/сут \pm УДХК 15 мг/кг) в течение 12 недель. Из *IB* и *IIВ подгрупп* выделены больные с проявлениями НАСГ: 30 больных (11 мужчин и 19 женщин), которые получали терапию препаратами УДХК в стандартной дозировке (15 мг/кг) однократно на ночь в течение 12 недель. В динамике оценивались показатели липидного спектра крови, биохимические пробы печени.

При обследовании больных использовали:

1. Общеклинические методы обследования (сбор анамнеза; объективный осмотр, для исключения больными злоупотребления алкоголем использовался так называемый «объективный анамнез» — беседа с родственниками пациентов и тест CAGE); биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, ОХ, глюкоза); тест на толерантность к глюкозе; оценивали липидный спектр сыворотки крови (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ); исследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, ТТ, G методом ПЦР. Все биохимические исследования проводились на автоматическом анализаторе *Olympus AU-400* с использованием реактивов фирмы *Olympus*.

2. 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 обращалось на состояние гепатобилиарной системы (оценивались размеры, эхогенность паренхимы печени, видимость сосудистого рисунка).

3. Морфологическое исследование пункционной биопсии печени проведено 44 больным: 13 пациентам I группы; 17 — II группы; 14 — III группы.

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, биостатистика. Вычисление статистической значимости различий средней арифметической и ее стандартной ошибки проводили по *t*-критерию Стьюдента, для малой выборки использовались *критерий Фишера*, метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции по формуле Пирсона. Если уровень значимости p составлял менее 0,05 ($p < 0,05$) — различия считались статистически достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе заболеваний обследованных больных выявлено, что у большинства больных имелась сердечно-сосудистая патология, связанная с проявлением атерогенной дислипидемии (табл. 1). Из таблицы видно, что наиболее часто больные всех групп наблюдались по поводу гипертонической болезни. ИБС чаще диагностировалась у больных с преимущественной гипертриглицеридемией (II группа) по сравнению с больными I группы, в том числе во II группе в два раза чаще, чем в I группе, течение ИБС осложнилось развитием ОИМ. Очевидным является преобладание ИБС (92%) и осложнений (ОИМ — 32% и ОНМК — 11%) в III группе.

Результаты анализа клинической симптоматики больных I и II групп свидетельствуют о неспецифичности предъявляемых пациентами жалоб без достоверных различий между двумя группа-

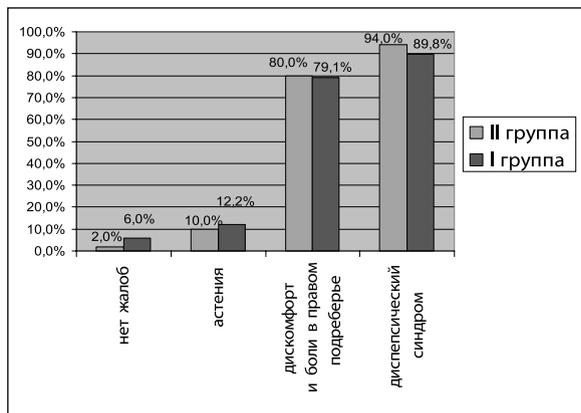


Рис. 1. Частота выявления различных клинических симптомов ($n = 100$)

ми (рис. 1). Клиническая картина характеризуется неспецифическими симптомами (общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления). При анализе частоты встречаемости различных клинических симптомов в зависимости от наличия изменений в биохимических пробах печени (подгруппы А и В) также не выявлено достоверных различий.

В табл. 2 и 3 представлены результаты лабораторного исследования крови у больных I и II групп. У всех пациентов выявлены значительные нарушения липидного спектра крови: в I группе повышение уровня холестерина крови — на 17,5% относительно нормы за счет уровня ЛПНП (на 18,6% превышает нормальные значения). Уровень ТГ и ЛПВП в данной группе больных оставался в пределах нормальных значений; во II группе также выявлено повышение уровня холестерина крови на 33,2% относительно нормы, в основном за счет уровня ТГ (на 69% выше нормальных значений). Уровень ЛПНП в данной группе больных оставался в пределах нормальных значений, а уровень ЛПВП имел тенденцию к снижению (табл. 3). При анализе изменений липидного спектра крови в зависимости от наличия изменений в биохимических пробах печени (подгруппы А и В) достоверных различий в обеих группах не выявлено.

При анализе данных выявлено достоверное повышение в плазме крови АЛТ и АСТ у больных I и II групп, подгруппа В (концентрация АСТ была повышена в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$), АЛТ — в 2 раза ($p < 0,05$)). У 36 пациентов I и II групп (все больные подгрупп В) концентрация ГГТП в плазме была повышена в три раза ($p < 0,05$) (табл. 4).

При изучении морфологических изменений ткани печени у больных I и II групп, как правило, наблюдалась сходная гистологическая картина. Одним из наиболее часто встречающихся признаков был выраженный стеатоз гепатоцитов, который выявлен у 25 больных (83,3% пунктированных больных). При этом чаще выявлялась крупнокапельная жировая дистрофия (рис. 2 и далее — см. цветную вклейку), главным образом в центрлобулярной зоне.

При полуколичественной оценке стеатоза печени (по Брант) в двух группах выявлена средняя либо низкая степень выраженности стеатоза без достоверного различия показателей между группами (табл. 5). Воспалительные изменения в ткани печени были представлены преимущественно внутридольковыми инфильтратами (рис. 3), активность воспалительного процесса была невысокой (табл. 5). Различные стадии фиброза выявлены у 22 больных (73,3%). В I группе фиброз выявлен у 7 больных (степень фиброза — минимальная и умеренная), у всех больных присутствовал перисунисоидальный и перигепатоцеллюлярный фиброз (рис. 4), перипортальный фиброз выявлен у 3 больных.

Во II группе фиброз выявлен у 15 больных, степень фиброза также минимальная или умеренная, как и в I группе у всех больных выявлялся перисунисоидальный и перигепатоцеллюлярный фиброз, фиброз портальных трактов диагностирован у 11 больных.

Для оценки степени гистологических изменений в мелких желчных протоках (рис. 5) разработан алгоритм полуколичественной оценки состояния внутрипеченочных желчных протоков (табл. 6).

Величина ДИ (дуктулярного индекса) характеризовалась большой вариабельностью у различных больных в пределах выделенных групп, однако среднее значение ДИ было достоверно ниже у больных II группы с гипертриглицеридемией ($0,88 \pm 0,05$) по сравнению с больными I группы ($2,6 \pm 0,1$) (табл. 5).

Установлено, что одним из характерных гистологических изменений в ткани печени при атерогенной дислипидемии является полиморфозм ядер гепатоцитов (преимущественно в периферической зоне печеночной дольки) (рис. 6). Различная степень анизокариоза гепатоцитов была выявлена у всех обследованных больных. При количественной оценке площади среза ядер гепатоцитов установлено, что средняя площадь среза ядер гепатоцитов у больных II группы с триглицеридемией ($46,4 \pm 1,9 \text{ мкм}^2$) существенно больше, чем у больных I группы ($43,3 \pm 1,2 \text{ мкм}^2$, $p < 0,05$). Процентное содержание крупных ядер (размером более 50 мкм^2) было существенно выше во II группе ($45,9 \pm 6,9\%$), чем в I группе ($31,6 \pm 4,9\%$) ($p < 0,05$). Более высоким было во II группе и процентное содержание ядер с фактором формы меньше 1, то есть деформированных ($29,9 \pm 2,0\%$), по сравнению с I группой ($26,6 \pm 1,5\%$).

Для выявления возможной связи между выраженностью морфологических изменений в печени и степенью нарушения липидного спектра крови при атерогенной дислипидемии был проведен корреляционный анализ (табл. 7).

Установлена статистически достоверная положительная корреляция ИГА (индекса гистологической активности) с уровнем ЛПВП. При этом корреляция ИГА с уровнем в крови ХС, ЛПНП и ТГ имела отрицательные значения, хотя и не носила

Таблица 5

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ У БОЛЬНЫХ I И II ГРУПП		
Морфологический индекс	I группа	II группа
Индекс Кноделя	3,4 ± 0,8	3,3 ± 0,7
Индекс стеатоза	1,0 ± 0,04	1,33 ± 0,05
Индекс фиброза	0,57 ± 0,03	0,89 ± 0,04*
Дуктулярный индекс	2,6 ± 0,1	0,88 ± 0,05*

* $p < 0,05$ вычислено по отношению к значениям в двух группах.

Таблица 6

ТАБЛИЦА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ (ЖП) (ДУКТУЛЯРНЫЙ ИНДЕКС — ДИ)	
I. Количество ЖП в портальном тракте	Баллы
а) один-два	0
б) три и больше (до 50% портальных трактов)	1
в) больше трех с пролиферацией клеток эпителия	3
г) пролиферирующие ЖП нарушают целостность пограничной пластинки	4
II. Состояние эпителия ЖП	
а) кубический с четкими границами ядра и цитоплазмы	0
б) вакуолизированная цитоплазма, суженный просвет ЖП	1
в) гиперхромные ядра, апоптозные тельца, слущенный эпителий в просвете ЖП	3
г) очаги деструкции эпителия ЖП	4
III. Межэпителиальные лимфоциты	
а) отсутствует	0
б) единичные МЭЛ в некоторых ЖП (менее чем в 50% портальных трактов)	1
в) МЭЛ (более чем в 50% портальных трактов)	3
IV. Перидуктулярный фиброз	
а) отсутствует	0
б) слабый, неконцентрический	1
в) выраженный, концентрический	3

Степень поражения желчных протоков: 0–4 — слабая; 5–9 — умеренная; 10–14 — выраженная.

Таблица 7

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ (R) МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ С БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ ПРИ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ			
Показатель	Индекс гистологической активности	Индекс стеатоза	Дуктулярный индекс
Холестерин	— 0,506	— 0,623	— 0,789*
ЛПВП	0,841*	0,067	0,728*
ЛПНП	— 0,649	— 0,65	— 0,805*
ТГ	— 0,59	0,274	— 0,574
Билирубин	0,18	0,023	0,036
АЛТ	0,277	0,106	0,633
АСТ	0,679*	0,117	0,486
ЩФ	0,642	— 0,309	0,271
ГГТП	0,665	— 0,454	0,541

* $p < 0,01$.

Таблица 8

ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ ПОСЛЕ 3-МЕСЯЧНОГО КУРСА ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ (МОЛЬ/Л) (N = 54, M ± S)					
Препарат	Этапы исследования	Общ. ХС	ХС-ЛПНП	ХС-ЛПВП	ТГ
Ловастатин, n = 31	до лечения	7,52 ± 1,22	5,24 ± 1,44	1,08 ± 0,23	1,58 ± 1,02
	после лечения	5,57 ± 1,02*	3,81 ± 0,92*	1,29 ± 0,37	1,03 ± 0,87
Симвастатин, n = 23	до лечения	7,34 ± 1,17	5,43 ± 1,47	1,11 ± 0,26	1,43 ± 0,91
	после лечения	5,64 ± 1,12*	3,67 ± 1,12*	1,27 ± 0,32	1,07 ± 0,96

* p < 0,05 — достоверное отличие в сравнении с показателями до лечения.

Таблица 9

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ СТАТИНАМИ (N = 54)				
Лабораторные показатели Повышение активности	Число больных			
	ловастатин, n = 31		симвастатин, n = 23	
	абс.	%	абс.	%
АЛТ до 2 N/3 N	13/6	41,9/19,3	9/3	39,1/14,3
АСТ до 2 N/3 N	11/5	35,5/16,1	6/2	26,1/8,7
ГГТП 3–4 N	18	58,0	14	60,9
ЩФ до 2 N	3	9,7	2	8,7
Гипербилирубинемия до 2 N	7	22,3	5	21,7

Таблица 10

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ		
Морфологический индекс	III группа	I группа
Индекс Кноделя	4,3 ± 0,41*	3,4 ± 0,8
Индекс стеатоза	0,9 ± 0,04	1,0 ± 0,04
Индекс фиброза	0,89 ± 0,04*	0,57 ± 0,03
Дуктулярный индекс	3,5 ± 0,52*	2,6 ± 0,1

* p < 0,05 вычислено по отношению к значениям в I группе.

Таблица 11

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПОСЛЕ 3-МЕСЯЧНОГО КУРСА УРСОТЕРАПИИ (N = 30, M ± S)		
Лабораторные показатели	До лечения	После лечения
АЛТ (ед/л)	68,7 ± 17,48	36,4 ± 12,73*
АСТ (ед/л)	52,6 ± 15,84	34,9 ± 11,66*
ГГТП (ед/л)	88,2 ± 15,4	61,3 ± 11,72*
Билирубин общ. (мкмоль/л)	19,5 ± 7,1	17,4 ± 8,3
ЩФ (ед/л)	193,7 ± 15,62	187,6 ± 17,68
Общ. ХС	6,52 ± 1,47	5,31 ± 1,12*
ХС-ЛПНП	4,24 ± 1,52	3,31 ± 0,92*
ХС-ЛПВП	1,18 ± 0,30	2,65 ± 1,02
ТГ	1,21 ± 0,26	2,34 ± 1,45

* p < 0,05 — достоверное отличие в сравнении с показателями до лечения.

характера статистически достоверной. Индекс стеатоза не коррелировал достоверно ни с одним из биохимических показателей крови, тогда как дуктулярный индекс характеризовался статистически достоверной корреляцией с уровнем липидов крови. При этом корреляция с уровнем ХС и ЛПНП характеризовалась отрицательными значениями, а корреляция с уровнем ЛПВП была положительной.

III группу составили больные, получавшие терапию статинами. На фоне лечения у 22 (40,7%) больных появились жалобы, связанные с приемом препарата, среди неспецифических жалоб на астению, дискомфорт в правом подреберье, диспепсический синдром выявлялись также специфические жалобы на миалгические боли, больше в икроножных мышцах, нарушение сна, аллергические реакции. При сравнении частоты выявления различных клинических симптомов в зависимости от выбора препарата (ловастатин и симвастатин) не выявлено достоверных различий (рис. 7).

По данным амбулаторного обследования, изменения в липидном спектре крови у всех больных характеризовались ДЛП IIIa типа, биохимические пробы (а именно уровень трансаминаз) печени до назначения гиполипидемической терапии у всех больных находились в пределах нормальных значений: АлТ — $29,87 \pm 7,33$ ед/л; АсТ — $25,91 \pm 6,48$ ед/л, у 18 (35,8%) больных имело место повышение уровня ГГТП до 2 норм, средние значения составили $62,7 \pm 11,48$ ед/л.

При применении препаратов группы статинов отмечалось достоверное снижение уровня ОХ и ХС-ЛПНП, тенденция к повышению уровня ХС-ЛПВП, снижению уровня ТГ (без достоверных изменений) (табл. 8).

У 34 (62,9%) больных III группы на 12-й неделе лечения выявлялись изменения б/х проб печени, в среднем значения трансаминаз не превышали уровня 2–3 N, наиболее характерно повышение уровня ГГТП до 3–4 N у 60% больных (табл. 9).

При морфологическом исследовании выявлены изменения, аналогичные изменениям, что описаны для I и II групп, и характеризовавшиеся выраженным стеатозом гепатоцитов, присутствием воспалительного компонента и разрастанием соединительной ткани. Однако отмечено, что активность воспалительного процесса у больных с атерогенной дислипидемией на фоне терапии статинами была более высокой, а воспалительные изменения представлены как формированием внутريدольковых инфильтратов, так и умеренным портальным воспалением (рис. 8). Также выявлено усиление и изменение топики фиброза наряду с перигепатоцеллюлярным фиброзом, выявлявшимся у всех больных, чаще встречался перипортальный и портальный фиброз. Выраженность стеатоза печени (по Брант) при приеме статинов несколько снижалась (табл. 10).

Достоверно чаще у данных больных (табл. 10) выявлялись поражения мелких структур билиарного тракта (пролиферация дуктул, перидуктулярный фиброз) (рис. 9).

У всех обследованных больных выявлен полиморфизм ядер, однако средняя величина ядер ($42,1 \pm 1,9$ мкм²) была ниже, чем у больных I и II групп. Наблюдалось также снижение процентного содержания крупных (25,5%) и деформированных (20%) ядер с фактором формы меньше 1.

Из больных I и II групп с изменениями биохимических проб печени (подгруппа В) выделена группа из 30 пациентов, больные получали УДХК в стандартной дозировке 15 мг/кг в течение 12 недель. Эффективность лечения оценивалась по изменению уровня биохимических показателей и показателей липидного спектра крови.

У больных с атерогенной дислипидемией и проявлениями НАСГ применение препаратов УДХК в течение трех месяцев приводит к снижению уровня общего холестерина крови на 18,6% от исходных значений (в основном за счет уровня ХС-ЛПНВ — уменьшение на 21,2% и снижение уровня ТГ на 11,6%) без достоверного изменения уровня ХС-ЛПВП и к достоверному снижению уровня печеночных ферментов (для АСТ — на 33,7%; для АЛТ — на 47%; уменьшение уровня ГГТП — на 30,5%) (табл. 11).

В группе больных, получавших комбинированную терапию (симвастатин 20 мг в сутки ± препараты УДХК 15 мг/кг в стуки), как и при монотерапии статинами, наиболее часто выявлялись диспепсический и астенический синдромы; жалобы на дискомфорт, тяжесть или боли в правом подреберье; специфические жалобы, такие как миалгический синдром, у больных, получавших комбинированную терапию, не выявлены.

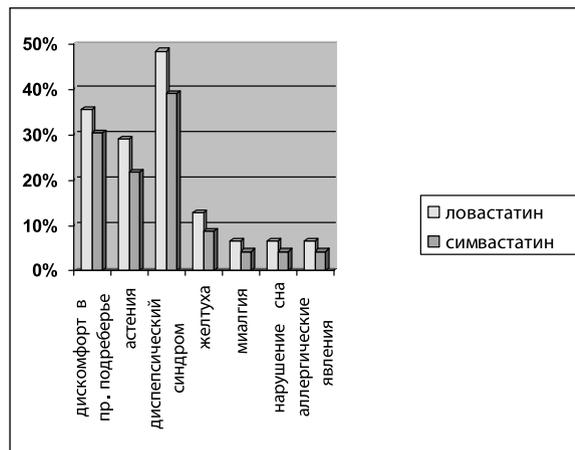


Рис. 7. Частота появления клинических симптомов на фоне приема статинов у пациентов с атерогенной дислипидемией (n = 54)

Таблица 12

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПОСЛЕ 3-МЕСЯЧНОГО КУРСА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ (СИМВАСТАТИН ± УДХК) (N = 20, M ± S)		
Лабораторные показатели	До лечения	После лечения
АЛТ (ед/л)	46,91 ± 7,32	48,77 ± 11,33
АСТ (ед/л)	38,67 ± 6,59	40,2 ± 9,87
ГГТП (ед/л)	71,4 ± 10,56	54,7 ± 11,43
Билирубин общ. (мкмоль/л)	18,4 ± 8,3	18,4 ± 8,3
ЩФ (ед/л)	190,6 ± 17,86	178, ± 13,54
Общ. ХС (ммоль/л)	7,07 ± 1,04	5,64 ± 1,12*
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	4,48 ± 0,98	3,23 ± 1,02*
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,29 ± 0,32	1,41 ± 0,37
ТГ (ммоль/л)	2,25 ± 0,97	2,03 ± 0,81

* $p < 0,05$ — достоверное отличие в сравнении с показателями до лечения.

При сравнении с группой больных, получавших монотерапию симвастатином ($n = 23$), достоверных различий между появлением жалоб на фоне терапии не выявлено, однако тенденция к уменьшению клинической симптоматики имелась.

На фоне приема комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение уровня ОХ на 20,22% и ХС-ЛПНП на 27,9% от исходных значений, тенденция к повышению уровня ХС-ЛПВП на 9,30%, снижение уровня ТГ на 9,77% от исходных значений (табл. 12).

По данным обследования, до назначения комбинированной терапии средние значения АЛТ составили $46,91 \pm 7,32$ ед/л; АСТ — $38,67 \pm 6,59$ ед/л; также в данной группе больных выявлено повышение уровня ГГТП, средние значения составили $71,4 \pm 10,56$ ед/л ($M \pm s$) (табл. 12).

Как видно из табл. 12, средние значения уровня трансаминаз на 12-й неделе комбинированной терапии достоверно не отличались от исходных величин, а уровень ГГТП имел тенденцию к снижению.

У больных, получавших комбинированную терапию, по сравнению с монотерапией статинами на 12-й неделе лечения достоверно реже ($p < 0,05$) выявляется цитолитический синдром.

ВЫВОДЫ

1. Специфических клинических проявлений нарушения функции печени у больных с атерогенной дислипидемией не выявлено.

2. У больных с атерогенной дислипидемией изменения в биохимическом анализе крови характеризуются повышением уровня АЛТ и АСТ в 1,5–2 раза у 34% больных с дислипидемией IV типа и 26% больных с дислипидемией IIa типа. Наиболее часто выявляется повышение уровня

гамма-глутамилтранспептидазы до 2–3 норм у 42% больных с дислипидемией IV типа и 30% больных с дислипидемией IIa типа.

3. Жировая инфильтрация гепатоцитов наблюдается у 83,3% больных с атерогенной дислипидемией, однако степень ее выраженности не коррелирует достоверно ни с одним из биохимических показателей липидного спектра крови. У больных с атерогенной дислипидемией более высокая степень гистологической активности стеатогепатита с вовлечением в процесс мелких желчных протоков сопровождается менее выраженными сдвигами в липидном спектре крови.

4. Наиболее характерным морфологическим признаком поражения печени при атерогенной дислипидемии является нарастание полиморфизма ядер гепатоцитов с увеличением количества крупных ядер и доли деформированных ядер достоверно выше во II группе больных с гипертриглицеридемией (доля крупных ядер — $45,9 \pm 6,9\%$; доля деформированных ядер — $29,9 \pm 2,0\%$).

5. На фоне гиполипидемического эффекта статинов за счет снижения ОХС на 26%, ЛПНП на 31%, ТГ на 10% от исходных значений на 12-й неделе лечения у 62,9% больных выявлен цитолитический синдром (повышение уровня АЛТ и АСТ до 2–3 норм, ГГТП — до 4 норм).

6. Применение препаратов УДХК у больных с атерогенной дислипидемией и НАСГ приводит к улучшению показателей липидного спектра крови за счет снижения ОХС на 18,6%, ЛПНП — на 21,2%, ТГ — на 11,6% от исходных значений и к нормализации биохимических проб печени.

7. Комбинированная терапия (симвастатин ± препараты УДХК) у больных с НАЖБП оказывает выраженное гиполипидемическое действие при отсутствии гепатотоксического эффекта статинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов, Ю. А. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов/Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин//Рос. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 19. — С. 1041–1046.
2. Лазебник, Л. Б. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами/Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, И. А. Морозов и др.//Тер. арх.— 2003.— № 8.— С. 51–55.
3. Холестероз желчного пузыря (патологическая анатомия, клиника, диагностика): Методические рекомендации. — 2001. — 27 с.
4. Петухов, В. А. Дислипидемия и ее коррекция при облитерирующем атеросклерозе: дис.... докт. мед. наук/В. А. Петухов. — М., 1995.
5. Подымова, С. Д. Болезни печени/С. Д. Подымова. — М.: Медицина, 2005. — 767 с.
6. Сусков, А. В. Гиперлипидемия — современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции/А. В. Сусков//Рос. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 5. — С. 267–271
7. Шевченко, О. П. Статины — ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы/О. П. Шевченко, А. О. Шевченко. — М.: Реафарм, 2003. — 115 с.
8. Burt, A. D. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis/A. D. Burt, A. Mutton, C. P. Day//Semin Diagn Pathol. — 1998. — № 4. — P. 246–258.
9. Clain, D. J. Fatty liver disease in morbid obesity/D. J. Clain, J. H. Lefkowitz//Gastroenterol. Clin. North. Am. — 1987. — Vol. 16. — P. 239–252.
10. Filippone, A. Hepatic steatosis: combinet echography-computerized tomography imaging/A. Filippone, V. Di Giandomenico, E. Di Giandomenico et al.//Radiol Med. — 1991. — № 1–2. — P. 16–21.
11. Kuntz, E. Fatty liver — a morphological and clinical review/E. Kuntz//Med. Welt. — 1999. — Vol. 50. — P. 406–413.
12. Lee, R. G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients/R. G. Lee//Hum. Pathol. — 1989. — Vol. 20. — P. 594–598.
13. Lieber, C. S. Liver disease and alcohol: fatty liver, alcoholic hepatitis, cirrhosis and their interrelationships/C. S. Lieber//Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1975. — Vol. 252, № 25. — P. 63–84.
14. Ludwig, J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease/J. Ludwig, T. R. Viggiano, D. B. McGill et al.//Mayo Clin. Proc. — 1980. — Vol. 55. — P. 434–438.
15. Thaler, H. Fatty liver/H. Thaler//Tokai J. Exp. Clin. Med. — 1980. — Vol. 5, № 2. — P. 233–242.
16. Thaler, H. Relation of steatosis to cirrhosis/H. Thaler//Clin. Gastroenterol.— 1975. — Vol. 5, № 2. — P. 273–280.
17. Viteri, A. L. Alcohol and liver diseases/A. L. Viteri, T. N. Tongedaht//Post. Med. — 1977. — Vol. 65, № 5. — P. 184–189.