

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ ПРИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ: СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЯ; ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Г., Мельникова Н. В., Хомерики С. Г.
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Звенигородская Лариса Арсентьевна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; тел.: 8 (495) 304 3185; e-mail: elena1107@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение клинических, функциональных и морфологических особенностей поражений печени пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с атерогенной дислипидемией и /или инсулинорезистентностью, а также лечение этих изменений с учетом выявленных нарушений.

Материалы и методы: 240 больных с клиническими признаками неалкогольной жировой болезни печени, которым проводились сбор анамнеза, биохимический анализ крови, оценка липидного спектра крови, проведение перорального теста толерантности к глюкозе, определение НОМА-теста, трансабдоминальная ультрасонография органов брюшной полости, морфологическое исследование печени с последующей морфометрической оценкой материала.

Результаты: у больных НАЖБП уровень трансаминаз составляет от 1,5 до 5 норм, степень морфологических изменений зависит от этиологии НАЖБП, у больных с нарушением углеводного обмена увеличивается дислипидемия. У больных с ИР были выявлены характерные морфологические изменения — наличие «вакуолеподобных ядер» и анизокариоз. У больных с атерогенной дислипидемией наиболее характерным гистологическим изменением являлся полиморфизм ядер.

Заключение: клиническая картина НАЖБП неспецифична, без достоверного клинического различия между группами больных с дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе и больных с СД 2-го типа, биохимические и морфологические изменения печени наиболее выражены в группе больных с СД 2-го типа. Лечение НАЖБП следует проводить с учетом этиологии заболевания (наличие дислипидемии или инсулинорезистентности).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; атерогенная дислипидемия; инсулинорезистентность; метаболический синдром.

SUMMARY

Aim: to study the clinical, functional and morphological features of the liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with the atherogenic dyslipidemia and / or insulin resistance, and treatment of these changes according to violations.

Materials and methods: 240 patients with clinical signs of non-alcoholic fatty liver disease, who were gathering medical history, blood chemistry, lipid spectrum estimation blood, an oral glucose tolerance test, determination of Noma-test, transabdominal ultrasonography of abdominal organs, morphological study of liver with followed morphometric evaluation of the material.

Results: The patients with non-alcoholic fat liver disease transaminase levels were ranged from 1.5 to 5. Degree of morphological ethical changes depends on the non-alcoholic fat liver disease etiology, in patients with impaired carbohydrate metabolism was increased dyslipidemia. At patients with IR there were identified morphological changes such as presence of «vacyolelike» nuclei and anisocariosis. In patients with atherogenic dyslipidemia most characteristic histological change is the polymorphism of the nuclei.

Conclusion: The clinical picture of non-alcoholic fat liver disease is unspecific, without reliable clinical distinction between groups of patients with dyslipidemia, impaired glucose tolerance and patients with diabetes mellitus 2-nd type. Biochemical and morphological changes in the liver are most pronounced in patients with diabetes mellitus 2-nd type. Treatment of the non-alcoholic fat liver disease should be taking into account of the disease etiology (the presence of dyslipidemia or insulin resistance).

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; atherogenic dyslipidemia; insulin resistance; metabolic syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

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

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

1. метаболический трисиндром (J. Samus, 1966);
2. полиметаболический синдром (P. Avogaro, 1965);
3. синдром изобилия (A. Mehnert, 1968);
4. метаболический синдром (M. Hanefeld, 1991);
5. синдром X (G. Reaven, 1988);
6. смертельный квартет (J. Kaplan, 1989);
7. гормональный метаболический синдром (P. Bjorntorp, 1991);
8. синдром инсулинорезистентности (S. Haffner, 1992);
9. смертельный секстет (G. Enzi, 1994);
10. метаболический сосудистый синдром (M. Hanefeld, 1997).

В 1988 г. G. Reaven выдвинул предположение, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия не только являются ключевым звеном в патогенезе инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД), но и существенным образом способствуют развитию ишемической болезни сердца (ИБС).

M. P. Stern, (1995) выдвинул гипотезу об «общем корне» для атеросклероза и сахарного диабета.

В последнее десятилетие практические врачи все чаще встречаются с термином «синдром X», или «метаболический синдром», введенным в 1988 году профессором G. M. Reaven, объясняющим взаимосвязь ожирения, нарушения углеводного, липидного обмена и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии общим патогенетическим механизмом — снижением чувствительности тканей организма к действию инсулина, т. е. *инсулинорезистентностью*.

За последние несколько лет в состав компонентов МС была включена и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1; 2; 7; 9].

Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» в современном понимании представляет собой развитие поражения печени, включающего жировую дистрофию (ЖД), жировую дистрофию

с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) с фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз) [1; 7; 12].

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

По литературным данным, ИР является одним из факторов риска НАЖБП, однако механизмы патогенеза и роль ИР в развитии НАЖБП полностью не изучены [17]. Не совсем ясным остается понимание взаимосвязи развития воспалительных изменений и развития фиброза в печени при ИР [13].

Печень обладает свойством постоянно продуцировать глюкозу, в основном за счет распада гликогена (гликогенолиз), а также и за счет ее синтеза (глюконеогенез). В норме имеется 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 гликогена и тормозит синтез глюкозы и 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 угнетается [6; 14; 16].

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

Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) также является фактором риска развития НАЖБП. Согласно литературным данным, морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии большинство авторов описывают как жировую дистрофию [10; 11], или жировой гепатоз, однако в 20–81% случаев выявляются и воспалительные изменения — НАСГ [12].

МС способствует развитию таких грозных заболеваний, как атеросклероз, СД 2-го типа, которые стоят на первом месте по уровню смертности в популяции [5; 10]. Понимание процессов патогенеза, которые приводят к усугублению факторов риска МС, способствует снижению сердечно-сосудистых заболеваний. Для достижения успеха в лечении пациентов с МС профилактические и терапевтические мероприятия следует проводить в соответствии с основными патогенетическими звеньями его развития.

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

В настоящее время лечение больных НАЖБП проводится препаратами, сочетающими в себе антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность [1]. В связи с этим целью исследования явилось изучение клинических, функциональных и морфологических особенностей поражений печени больных НАЖБП в сочетании с атерогенной дислипидемией и /или ИР, а также в процессе лечения НАЖБП с учетом выявленных нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано: 240 больных с клиническими признаками НАЖБП.

Из них 100 больных с изменениями липидного спектра без нарушения углеводного обмена: больные с атерогенной дислипидемией IIa и IV типа (уровень ОХС > 5,0 ммоль/л; ТГ > 1,7 ммоль/л и /или Хс-ЛПВП < 1 ммоль/л), средний возраст составил $54,0 \pm 8,9$ года.

78 больных с нарушением углеводного обмена без изменений липидного спектра: больные с НТГ (с наличием ИР, подтвержденной тестом НОМА-IR), средний возраст $53,3 \pm 12,1$ года.

14 больных с СД 2-го типа с изменением как углеводного, так и липидного обмена.

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

Среди распределения всех больных по половому признаку преобладали женщины ($55,71 \pm 2,6\%$), что соответствует литературным данным, которые свидетельствуют о преобладании женщин в структуре заболеваемости НАЖБП [5; 6].

При обследовании больных были использованы:

1. Общеклинические методы (сбор анамнеза; объективный осмотр, для исключения у больных, злоупотреблявших алкоголем, использовался так называемый «объективный анамнез» — беседа с родственниками пациентов и тест CAGE); биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, ОХ, глюкоза); оценка липидного спектра 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*. Для определения НТГ использовался

вариант непрямого метода — пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), а также всем больным применялся более чувствительный метод для определения ИР — НОМА-тест.

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: оценивались индекс гистологической активности (ИГА), степень фиброза, топические особенности воспалительного инфильтрата и стеатоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ 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 встречаемости различных клинических симптомов в зависимости от типа дислипидемии достоверных различий не выявлено. Однако выявлено достоверное увеличение частоты предъявляемых жалоб на сухость во рту и проявлений астенического синдрома в группах с НТГ и с СД 2-го типа по сравнению с больными без ИР.

Анализ лабораторных данных выявил достоверное повышение активности цитолитического синдрома у пациентов с НАЖБП (табл. 1): в группе больных с атерогенной дислипидемией концентрация АСТ была повышена в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$), АЛТ — в 2 раза ($p < 0,05$). В группе больных с нарушением углеводного обмена: значения АЛТ и АсАт были достоверно выше в группе с СД 2-го типа, концентрация трансаминаз была повышена в среднем в 3–4 раза.

Также во всех группах отмечался холестатический компонент: уровень ГГТП был повышен у всех обследованных больных, достоверно выше в группе с НТГ и с СД 2-го типа по сравнению с больными с нарушением липидного обмена. Повышение уровня ЩФ отмечено в группе больных с нарушением углеводного обмена (достоверно выше у больных с СД 2-го типа) и нехарактерно для больных НАЖБП с нарушением липидного обмена.

Наличие синдрома холестаза, в основном за счет подъема ГГТП, свидетельствует о повреждении

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО И ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО СИНДРОМОВ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, $M \pm m$				
Показатели	Без ИР (n=48)	С ДЛП (n=100)	С ИР (n=78)	С СД 2-го типа (n=14)
АлАт, Е/л	50,54±5,97	58,0±6,72****	91,53±3,48*	118,16±3,77**
АсАт, Е/л	42,05±4,19	49,67±3,23****	77,81±2,73*	141,50±4,31**, ***
ЩФ, Е/л	138,76 ±17,92	170,59±15,41	154,93±15,85	188,77±16,64*
ГГТП, Е/л	115,11±12,45	109,00±16,82****	143,68±13,8 *	164,82±12,05*

Примечания:

- * достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдромов между группами больных без ИР и с ИР, $p < 0,05$;
- ** достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдромов между группами больных без ИР и с СД 2-го типа, $p < 0,05$;
- *** достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдромов между группами больных с ИР и с СД 2-го типа, $p < 0,05$;
- **** достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдромов между группами больных с ДЛП и больных с ИР и с СД 2-го типа, $p < 0,05$.

билиарного полюса гепатоцитов, что подтверждается результатами гистологического исследования печени.

Таким образом, для пациентов с НАЖБП характерно повышение уровня трансаминаз до 1,5–4 норм (как АсАт, так и АлАт, 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 с СД 2-го типа (с нарушением как липидного, так и углеводного обмена).

По характеру нарушений липидного обмена у пациентов с СД 2-го типа НАЖБП наиболее характерно повышение уровня ЛПНП и ТГ, что, вероятнее всего, обусловлено наличием абдоминального типа ожирения и повышением за счет этого содержания СЖК. Получена корреляционная взаимосвязь между уровнем общего холестерина и глюкозой в группе больных с СД 2-го типа ($r = 0,25$, $p < 0,05$). Согласно полученным результатам исследования,

у больных с увеличением степени нарушения углеводного обмена нарастают и изменения липидного обмена (табл. 2).

Для уточнения состояния и характера поражения печени проводилась пункционная биопсия печени. Морфологическое исследование биоптатов на сегодняшний день остается самым достоверным и точным методом диагностики НАЖБП.

При изучении морфологических изменений ткани печени у больных всех групп, как правило, наблюдалась сходная гистологическая картина. Одним из наиболее часто встречающихся признаков был выраженный стеатоз гепатоцитов, чаще крупнокапельная жировая дистрофия (рис. 1), главным образом в центрлобулярной зоне. Воспалительные изменения в ткани печени были представлены от внутридольковых инфильтратов (рис. 3), выявляемых преимущественно у больных с ДЛП, до лобулярных и портальных гепатитов

* Рисунки к статье см. на цветной вклейке в журнал.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА БОЛЬНЫХ НАЖБП БЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И С СД ТИПА, $M \pm m$		
Показатели	Группа больных без ИР (n=48)	Группа больных с СД 2-го типа (n=14)
Общий ХС, ммоль/л	5,65±0,08	7,3±0,3*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,75±0,07	4,38±0,33*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,13	1,19±0,06
ТГ, ммоль/л	1,41±0,18	2,51±0,27*

Примечание:

- * достоверная разница между показателями липидного обмена между группами больных без ИР и группой больных с СД 2-го типа, $p < 0,05$.

Таблица 3

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ У БОЛЬНЫХ НАЖБП					
Морфологический индекс	ДЛП 2а типа	ДЛП 4-го типа	Без Ир	ИР	СД 2-го типа
Индекс Кноделя	3,4±0,8	3,3±0,7	3,0±0,64	3,8±0,66	4,3±0,78
Индекс стеатоза	1,0±0,04	1,33 ±0,05	1,25±0,6	1,63±0,7	2,0±0,7
Индекс фиброза	0,57±0,03	0,89±0,04	0,75±0,16	1,3±0,48	1,6±0,58

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).

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ 2-НЕДЕЛЬНОГО КУРСА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ (СТАТИН+ЭЗЕТИМИБ)		
Лабораторные показатели	До терапии	После терапии в течение 2 недель
АлАт, Е/л	32,0±1,6	28,4±2,1
АсАт, 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
Общий ХС, ммоль/л	7,34±0,8	5,3±0,6*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,65±0,8	2,95±0,15*
ХС-ЛПВП ммоль/л	0,94±0,04	1,21±0,02*
Триглицериды, ммоль/л	4,6±1,1	1,98±0,75

Примечание:

- * достоверная разница между показателями до и после лечения комбинированной терапией, $p < 0,05$.

у больных с СД 2-го типа (рис. 2). В группе больных с ДЛП выявлялся перисинусоидальный и перигепатоцеллюлярный фиброз (рис. 4) минимальной или умеренной степени активности, реже выявлялся фиброз портальных трактов.

Различные стадии фиброза выявлены у 20 больных с ИР (60,61%), которым было проведено морфологическое исследование печени. Индекс фиброза в группе больных без ИР составил $0,75 \pm 0,04$, фиброз выявлен у 5 больных, выраженность фиброза минимальная. В группе больных с нарушением толерантности к глюкозе индекс фиброза составил $0,42 \pm 0,04$, фиброз выявлен у 8 больных, выраженность фиброза минимальная или умеренная. У больных СД 2-го типа индекс фиброза составил $1,6 \pm 0,06$ и преобладали более выраженные стадии фиброза (рис. 5). У больных этой группы часто выявлялись порто-портальные и порто-центральные септы с формированием ложных долек.

При оценке результатов морфологического исследования ИГА индекс стеатоза и индекс фиброза был самым высоким в группе больных с СД 2-го типа (табл. 3).

Характерные изменения были выявлены 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» (рис. 6). При окраске гистологических срезов PAS-реакцией содержимое этих внутриядерных включений давало положительную реакцию. Такие «вакуолеподобные» ядра встречались в перипортальных гепатоцитах у 28% больных без ИР. У больных из группы с НТГ «вакуолеподобные ядра» встречались почти в два раза чаще (в 47% случаев), а при СД 2-го типа — более чем у половины больных.

Установлено, что одним из наиболее характерных гистологических изменений в ткани печени при атерогенной дислипидемии является полиморфизм ядер гепатоцитов (преимущественно в периферической зоне печеночной дольки) (рис. 7). Различная степень анизокариоза гепатоцитов была выявлена у всех больных с дислипидемией и ИР. Также полиморфизм ядер выявлен у больных с нарушением углеводного обмена: в группе с НТГ 70,57% ядер гепатоцитов имели различную площадь и форму, а в группе с СД 2-го типа — у 100% больных. В группе больных без ИР полиморфизм ядер выявлялся в 42,86% случаев.

В качестве терапии больным НАЖБП с сопутствующей атерогенной дислипидемией проведено лечение ловастатином и симвастатином в дозе 20 мг/сут 54 больным в течение 12 недель. Результаты лечения приведены в табл. 4.

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

46 больных с атерогенной дислипидемией получали комбинированную терапию статином и ингибитором абсорбции холестерина (эзетимибом). Положительная динамика липидного спектра крови была выявлена уже после 2 недель приема препаратов (табл. 5).

После проведенного курса лечения больных с НАЖБП и с наличием атерогенной дислипидемией препаратами симвастин и эзетимиб было получено достоверное снижение уровня общего холестерина с $7,34 \pm 0,8$ до $5,3 \pm 0,6$ ммоль/л. Достоверно снижались и показатели ХС-ЛПНП с $4,65 \pm 0,8$ до $2,95 \pm 0,15$ ммоль/л. Уровень ХС-ЛПВП достоверно повысился с $0,94 \pm 0,04$ до $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л. Таким образом, комбинированная терапия (статин+эзетимиб) уже в течение 2 недель достоверно влияет на снижение атерогенности крови.

Принимая во внимание тот факт, что, помимо атерогенной дислипидемии, ИР является фактором развития НАЖБП, была поставлена задача оптимизировать лечение больных НАЖБП, ассоциированной с ИР, — проводилась терапия метформином (учитывая его гипогликемическое действие).

Уровень аминотрансфераз после проведения терапии метформином снизился с 2–3 до 1,2–2 норм. Достоверно уменьшились показатели ЩФ с 6 до 3 норм. После завершения курса терапии произошло достоверное снижение ХС-ЛПВП и ТГ. При проведении морфологического исследования достоверно снизились ИГА, индекс стеатоза и индекс фиброза. Таким образом, терапия метформином больных НАЖБП с НТГ способствовала улучшению лабораторных показателей и снижению гистологической активности (табл. 6), что приводит к уменьшению клинических проявлений НАЖБП.

После курса терапии метформином была выявлена положительная динамика, выражающаяся в снижении уровня печеночных трансаминаз, снижении уровня гистологической активности.

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

Таблица 6

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОЛИТИЧЕСКОЙ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БОЛЬНЫХ НАЖБП С ИР ПОСЛЕ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ, $M \pm m$		
Лабораторные показатели	До терапии метформинном	После терапии метформинном в течение 16 недель
АлАт, Е/л	91,32±18,31	46,15±11,53*
АсАт, 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
Индекс стеатоза	10,0±0,25	2,50±0,50
Индекс фиброза	1,10±0,50	1,25±0,06

Примечание:

* достоверная разница между показателями в одной группе до и после лечения.

Таблица 7

КЛИНИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ НАЖБП У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ, НТГ, СД 2-го ТИПА			
	ДЛП	НТГ	СД 2-го типа
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 смешанно-капельная ИГА: минимальная или низкая, или умеренная Фиброз: отсутствует, минимальный или умеренный Полиморфизм ядер: 40–70% Пролиферация дуктул, перидуктулярный фиброз	Стеатоз: отсутствует или крупно-, мелко- и смешанно-капельная ИГА: минимальная или низкая, или умеренная Фиброз: отсутствует, минимальный или умеренный Пол. ядер: 40–70%	Стеатоз: крупнокапельная ИГА: минимальная, низкая, умеренная или выраженная Фиброз: отсутствует, минимальный, умеренный или выраженный Пол. ядер: более 70%
Лечение	Препараты статинов или комбинированная терапия (статины+эзетрол)	Препараты, повышающие чувствительность к инсулину	

При сравнительной оценке морфологических изменений печени при НАЖБП было выявлено, что у больных не было достоверной разницы в клинической картине. Несмотря на отсутствие клинических особенностей между больными с атерогенной дислипидемией и ИР, у больных с ИР заболевание носит более агрессивные изменения при проведении морфологических исследований. В частности, индекс гистологической активности у больных с атерогенной дислипидемией 2а типа составил $3,4 \pm 0,8$, у больных с атерогенной дислипидемией 4-го типа — $3,3 \pm 0,7$, у больных с СД-типа этот показатель составил $4,3 \pm 0,78$ (табл. 3, 7).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дифференцированной этиотропной терапии НАЖБП с учетом преобладающих факторов развития поражений печени — атерогенной дислипидемии или ИР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолов П. О., Шульпекова Ю. О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // *Болезни печени и желчевыводящих путей*; под ред. В. Т. Ивашкина. — Изд. 2-е. — 2005. — С. 205–216.
2. Григорьева В. П., Агафонова Н. А., Волошейникова Т. В., Яковенко Э. П. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // *Болезни органов пищеварения*. — 2004. — № 2.
3. Камердина Л. А. Состояние печени при сахарном диабете и синдроме сахарного диабета при некоторых поражениях печени // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1980. — 25 с.
4. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Морозов И. А., Шепелева С. Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // *Терапевтический архив*. — 2003. — № 8. — С. 51–55.
5. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // *Кардиоваскул. терапия и профилактика*. — 2002. — № 3. — С. 4–8.
6. Перова Н. В., Метельская В. А. Решенный и нерешенный вопросы патогенеза метаболического синдрома // Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, г. Москва.
7. Подымова С. Д. *Болезни печени*. М.: Медицина, 2005. — 767 с.
8. Angulo P. et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. // *Semin Liver Dis.* — 2001. — Vol. 21. — P. 81–88.
9. Brunt E. M. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology // *Semin Liver Dis.* — 2001. — Vol. 21. — P. 3–16.
10. Brunzell J. D., Ayyobi A. F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Am J Med.* — 2003 Dec. — Vol. 115. — Suppl. 8A: 24S-28S.
11. Burt A. D., Mutton A., Day C. P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // *Semin Diagn Pathol.* — 1998. — № 4. — P. 246–258.
12. Dixon J. B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 121. — P. 91–100.
13. Garcia-Monzon C. et al. A wider view of diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 11. — P. 560–565.
14. Henry R. R., Wallace P., Olefsky J. M. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes // *Diabetes.* — 1986. — Vol. 35. — P. 990–998.
15. James O. F., Ay C. P. Non-alcoholic steatohepatitis: a disease of emerging identity and importance // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 29. — № 3. — P. 495–501.
16. Pessayre D., Mansouri A. M., Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. 193–199.
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. — Vol. 44 (Suppl. 2). — A. 713.
18. Willner I. et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2957–2961.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Клиническая картина НАЖБП неспецифична, без достоверного различия между группами больных с дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе и больных с СД 2-го типа.
- Биохимические и морфологические изменения печени наиболее выражены в группе больных с СД 2-го типа.
- Лечение НАЖБП следует проводить с учетом этиологии заболевания (наличие дислипидемии или инсулинорезистентности).
- При лечении больных НАЖБП, ассоциированной с атерогенной дислипидемией, наиболее эффективна комбинированная терапия (статины+эзетимиб).
- При лечении больных НАЖБП, ассоциированной с ИР, предпочтительнее является терапия метформином.