

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, НОВОЕ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Пальцев А. И., Шаратов И. В., Горбунова Е. Н., Хомченко Т. Н.,
Курганова И. В., Солдатова Г. С., Еремина А. А., Николаев Ю. А.

Новосибирский государственный медицинский университет
Областной госпиталь ветеранов войн
ГУ НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск

Пальцев Александр Иванович
E-mail: paltsev@soramn.ru

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), включающая неалкогольный стеатогепатоз (СГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), является весьма распространенным заболеванием. Причины, приводящие к ней, следующие: метаболические, токсические, инфекционные, алиментарные и криптогенные. Патогенез заболевания сложный. При отсутствии должных лечебно-профилактических мер заболевание развивается следующим образом: стеатоз — стеатогепатит — фиброз — цирроз печени — гепатокарцинома. Цель исследования заключалась в изучении эффективности препарата метадоксил (метадоксин) у больных СГ и НАСГ. Проведенные исследования показали высокую эффективность препарата в комплексном лечении пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП); стеатоз; стеатогепатит; фиброз; цирроз печени; гепатокарцинома.

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease, including non-alcoholic steatohepatosis (NSH) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is considered to be a wide spread disease.

Such reasons as metabolic, toxic, infections, alimentary and cryptogenic cause this disease. Pathogenesis of the disease is complex. If the necessary medical preventive measures are absent the disease develops as follows, first steatosis, then steatohepatitis, fibrosis, liver cirrhosis, hepatocarcinoma. The aim of the investigation was to study influence of Metadoxil in patients with NSH and NASH. The conducted investigation have shown high efficiency of the drug at combined treatment of a patient.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease; steatosis; steatohepatitis; fibrosis; liver cirrhosis; hepatocarcinoma.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), включающая неалкогольный стеатогепатоз (СГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), рассмотрение ее этиологии, патогенеза, клиники, лечения являются весьма актуальными в клинике внутренних болезней.

В контексте рассматриваемого вопроса весьма уместными являются слова А. И. Хазанова [9], который отмечал, что со времени создания Лос-Анджелесской классификации хронических гепатитов (1994) в массиве хронических заболеваний печени образовалась широкая брешь. Хронические гепатиты в понимании классификации 1994 г. не охватывали большую группу хронических активных прогрессирующих заболеваний печени, которые оказываются причиной 40–50% всех циррозов

печени. Вместе с тем в последние годы ведущие отечественные и зарубежные гепатологи обоснованно уделяют большое внимание НЖБП [1; 3; 4; 6; 7; 8; 11; 14; 15; 16].

В настоящее время в литературе нет единого определения как НЖБП, так и СГ, или НАСГ. Давая определение НАСГ, И. Г. Никитин и Г. И. Сторожаков отмечали, что это самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите; однако пациенты с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызвать повреждение печени [4]. Краткое определение неалкогольной жировой болезни печени дают другие авторы: «НЖБП, — пишут

они, — относится к избыточному накоплению жира в печени и появляется почти во всех случаях, касающихся инсулинорезистентности» [13; 16]. Из шести основных компонентов метаболического синдрома (МС) большинство исследователей на одно из первых мест ставят абдоминальную форму ожирения [6; 12; 17]. Причин, которые приводят к НЖБП, достаточно много, среди них выделяют метаболические, токсические, инфекционные, алиментарные и криптогенные. Следует всегда помнить о значении неправильного питания и прежде всего переедания при отсутствии должного двигательного режима, нарушении главного закона питания, заключающегося в избытке поступающей энергии [5].

Патогенез НЖБП представляется сложным. Главная лаборатория организма человека, как называл печень И. П. Павлов, при неалкогольной жировой болезни, с одной стороны, является органом «мишенью», а с другой — «театром», «авансценой», где разыгрываются основные патологические процессы. Процессы, происходящие в гепатоцитах, при НЖБП носят весьма сложный и при нарушении надлежащих профилактических и лечебных мер или несвоевременном их принятии могут носить следующий характер: стеатоз — стеатогепатит — фиброз печени — цирроз печени — гепатокарцинома. Избыточное отложение жира в гепатоцитах приводит к гибели их, развитию жировой дистрофии. Организм «включает» при этом различные компенсаторные реакции, направленные на снижение чрезмерного количества жира. При этом окисление свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях способствует образованию свободных радикалов, которые подавляют выработку клеточных антиоксидантов, что приводит к оксидативному стрессу. Гибель гепатоцитов вызывает активацию различных факторов, таких как хемокины, цитокины, свободные радикалы, что способствует стимуляции клеток воспаления печени. Другие гепатоцитразрушающие факторы активируют звездчатые клетки печени, в результате они меньше продуцируют ростовых факторов для зрелых гепатоцитов, чем звездчатые клетки, находящиеся *in situ*, что опять же приводит к гибели гепатоцитов. Активированные звездчатые клетки продуцируют большое количество молекул фактора, вызывающего лизис цитоплазматического матрикса, что и приводит к фиброзу и циррозу печени.

Вместе с тем при благоприятных условиях возможно повышение продукции ростовых факторов для клеток-предшественников, их накопление, дифференцировка в новые гепатоциты с нормализацией их структуры и функции [10; 13].

Патогенез НАСГ представлен в работе А. М. Diehl и М. F. Abdelmalek (13) следующим образом (рис. 1).

Особое значение приобретает рассматриваемый вопрос у лиц пожилого и старческого возраста. В настоящее время до 10% жителей планеты — старше

60 лет, спустя полвека прогнозируется их увеличение до 20% [3]. В клинко-морфологических исследованиях печени показано, что печень относится к относительно медленно стареющим органам. Однако начиная с 45–50-летнего возраста происходит снижение числа гепатоцитов, накопление липофусцина, изменяются размеры митохондрий, на 30–50% снижаются печеночный кровоток, скоростные показатели по данным УЗИ. Необходимость изучения этого вопроса связана и с тем, что подавляющее большинство лиц пожилого и старческого возраста страдают полиморбидностью и поэтому вынуждены принимать большое количество лекарственных препаратов, что, несомненно, оказывает отрицательное воздействие на состояние печени.

Целью нашего исследования было изучение эффективности препарата метадоксил у больных со СГ и НАСГ в зависимости от возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами наблюдалось 54 пациента в возрасте от 27 до 77 лет (средний возраст составлял $45 \pm 1,8$ года) с НЖБП, в том числе 29 пациентов со стеатогепатозом и 25 — с неалкогольным стеатогепатитом. В соответствии с разработанной нами (А. Пальцев) тематической картой проводились клинические, клинко-биохимические, функциональные, ультразвуковые методы исследования, оценка депрессии по шкале Цанга. Всем пациентам проводилась терапия метадоксилом: в течение 10 дней внутримышечно — 600 мг, затем 80 дней перорально по 500 мг 2 раза в день. Проводимые исследования были одобрены этическими комитетами учреждений, в которых проводились исследования.

По химическому составу метадоксил представляет собою ионную пару пиридоксина и пирролидон карбоксилловой кислоты. Пиридоксин известен под названием витамина B_6 . Пирролидон-карбоксилат является циклической производной глютаминовой кислоты.

Использовались методы исследования: клинические, биохимические, бактериологические, функциональные, иммуноферментные, УЗИ внутренних органов, для самооценки депрессии — шкала Цанга. Информированное согласие пациентов получено.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

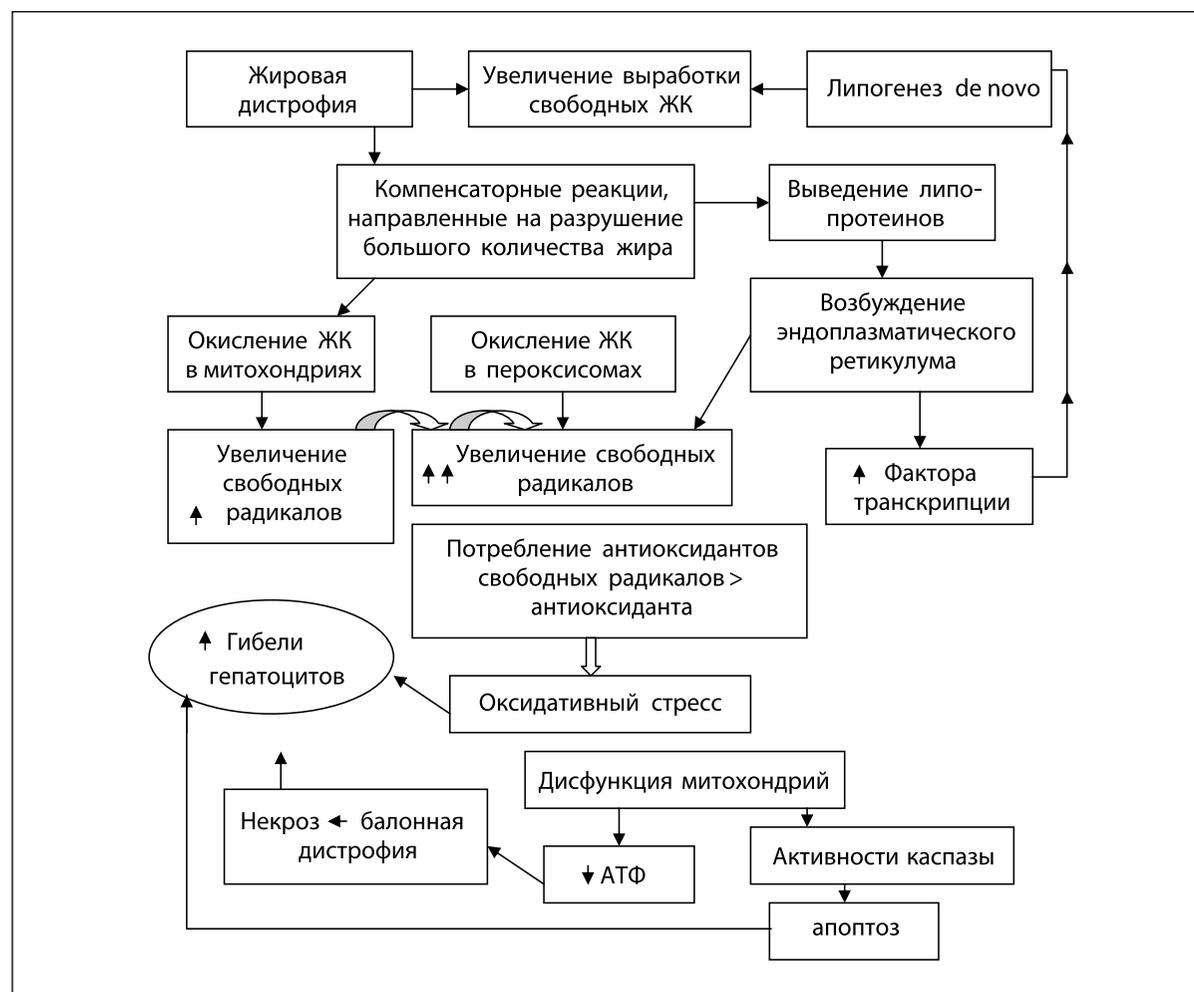
Некоторые авторы отмечают, что большинство больных НЖБП не предъявляют жалоб. Проведенный нами анализ клинического течения СГ и НАСГ позволил отметить, что, действительно, нередко пациенты активно не предъявляют жалоб или предъявляют их мало. Однако при тщательном расспросе картина существенно меняется. Как показали наши исследования (табл. 1), болевой синдром

регистрировался у 67,8% больных СГ и 88% НАСГ, при этом чаще боли наблюдались в правом подреберье, чувство тяжести там же отмечали 79,3% пациентов со СГ и 88% — с НАСГ, вздутие живота соответственно отмечали 51,7 и 64% пациентов, гепатомегалия регистрировалась у 93,1 и 100%, спленомегалия — у 10,3 и 24%, иктеричность склер — у 13,8 и 36%, «трещины» языка — у 44,8 и 76%, сосудистые «звездочки» — у 6,9 и 20%, «печеночные» ладони — у 31 и 76%, избыточная масса тела — у 65,5 и 68%, ожирение — у 17,2 и 24%, нарушение микробиоценоза кишечника — у 65,5 и 84%. Последнее нашло клиническое выражение в симптоме «трещин» языка. Повышенное содержание билирубина наблюдалось в большем проценте случаев — 31 и 52%, нежели это выражалось клинически. Различные проявления астенического, диспепсического синдромов отмечались практически у всех больных. В высоком проценте случаев диагностировались синдром холестаза, дислипидемия и в несколько меньшем — нарушение гликемии (табл. 1). Оцениваемый по шкале Цанга уровень депрессии составлял $38,9 \pm 4,76$.

В литературе весьма мало сведений об особенностях клинического течения НЖБП у лиц пожилого

и старческого возраста. В связи с этим нами обследован 21 пациент, средний возраст которых составил $61,3 \pm 5,6$ года. Болевой синдром отмечался у 82% больных; диспепсический синдром — у 78%, астеновегетативный синдром с преобладанием слабости — у 88% больных. При осмотре увеличение печени было диагностировано у 74%, спленомегалия — у 10% пациентов. У 25% больных пожилого возраста в биохимических анализах крови выявили умеренную гиперферментемию, чаще активность АЛТ была выше, чем АСТ, при этом соотношение АСТ/АЛТ редко превышало 2. В 46% наблюдалось повышение активности ГГТП и ЩФ. Гипербилирубинемия (в пределах 25–35 ммоль/л) имела место в 20% случаев. Гиперлипидемия выявлена у 72% больных.

Таким образом, у лиц пожилого возраста наряду с полиморбидностью отмечались более выраженная гипокинетическая дискинезия желчевыводящих путей, нарушение липидного обмена, сладж-синдром. Особое внимание следует уделить высокой частоте сладж-синдрома [4].



Патогенез неалкогольного стеатогепатита

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ У БОЛЬНЫХ СГ И НАСГ ДО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАДОКСИЛОМ (n=54)					
№	ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ	СГ (n=29)		НАСГ (n=25)	
		абсолют.	%	абсолют.	%
1.	Боль:				
	в правом подреберье	10	34,5	13	52
	эпигастрии	3	10,3	4	16
	мезогастрии	6	20,6	3	12
	левом подреберье	1	3,4	2	8
2.	Чувство тяжести в правом подреберье	23	79,3	22	88
3.	Вздутие живота	15	51,7	16	64
4.	Астенический синдром:				
	• общая слабость	13	44,8	14	56
	• повышенная утомляемость	7	24,1	7	28
	• раздражительность	5	17,2	3	12
	• сонливость	3	10,3	1	4
	• инверсия сна или бессонница	0	0	1	4
	• головная боль	2	6,9	3	12
• недомогание	3	10,3	7	28	
5.	Диспепсические расстройства:				
	• чувство тяжести в эпигастрии	12	41,4	16	64
	• изжога	8	27,5	9	36
	• тошнота	2	6,9	3	12
	• рвота	0	0	1	4
• неустойчивый стул	16	55,1	19	76	
6.	Гепатомегалия	27	93,1	25	100
7.	Спленомегалия	3	10,3	6	24
8.	Иктеричность склер	4	13,8	9	36
9.	«Трещины» языка	13	44,8	19	76
10.	Сосудистые «звездочки»	2	6,9	5	20
11.	«Печеночные» ладони	9	31	19	76
12.	Избыточная масса тела	19	65,5	17	68
13.	Ожирение	5	17,2	6	24
14.	Синдром цитолиза:				
	• повышение АЛТ	22	75,8	23	92
	• повышение АСТ	14	48,2	12	48

Продолжение таблицы 1

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ У БОЛЬНЫХ СГ И НАСГ ДО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАДОКСИЛОМ (n=54)					
№	ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ	СГ (n=29)		НАСГ (n=25)	
		абсолют.	%	абсолют.	%
15.	Синдром холестаза:				
	• зуд кожи	14	48,2	11	44
	• повышение ЩФ	15	51,7	13	52
	• повышение ГГТП	6	20,6	7	28
16.	Дислипидемия:				
	• повышение ОХС	25	86,2	23	92
	• повышение ЛПНП	19	65,5	19	76
	• повышение ТГ	23	79,3	22	88
17.	Нарушение гликемии:				
	• натощак	6	20,6	7	28
	• после нагрузки глюкозой	11	37,9	12	48
18.	Нарушение микробиоценоза кишечника	19	65,5	21	84
19.	Повышение содержания билирубина	9	31	13	52

Исследования результатов лечения больных СГ и НАСГ показали высокую эффективность применения метадоксила (табл. 2). Достаточно отметить, что боли в правом подреберье при СГ уменьшились у 24,2% больных и при НАСГ — у 32%, чувство тяжести в правом подреберье соответственно у 58,6 и 8%, вздутие живота — у 41,3 и 24%, общая слабость — у 34,5 и 20%, гепатомегалия — у 51,8 и 32%, спленомегалия — у 6,9 и 16%, иктеричность склер — у 10,4 и 28%, снижение билирубина — у 24,2 и 40%, «трещины» языка — у 30 и 48% и соответственно нарушение микробиоценоза кишечника — у 31 и 32%, сосудистые «звездочки» — у 6,9 и 12%, проявления «печеночных» ладоней — у 13,8 и 32%. Улучшались показатели липидного, углеводного обмена, синдрома холестаза (табл. 2), сумма баллов по шкале Цанга составила $29 \pm 4,35$.

У лиц пожилого возраста уже через 30 дней от начала лечения метадоксилом боли в правом подреберье уменьшились у 70%, а через 2 месяца полностью исчезли у 85% и значительно снизились у 15%. Улучшение настроения и уменьшение слабости к концу лечения отмечали 65% больных. Сумма баллов по шкале Цанга до лечения составила $39,26 \pm 2,28$ и после — $30,42 \pm 1,61$. Показатели цитолиза нормализовались у 60% пациентов. Произошло снижение уровня общего билирубина крови с $16,74 \pm 4,79$ до $13,04 \pm 1,18$ ммоль/л ($p = 0,15$), на фоне приема метадоксила отмечалось некоторое увеличение щелочной фосфатазы, не потребовавшее отмены препарата, у 14 больных из 19 обследуемых — с $214,68 \pm 14,78$

до $289 \pm 28,48$ Е/л ($p < 0,05$). Выявлено снижение содержания общего холестерина с $6,66 \pm 0,25$ ммоль/л до $6,17 \pm 0,18$ и триглицеридов с $1,88 \pm 0,11$ до $1,43 \pm 0,13$. Уровень гликемии составил $4,81 \pm 0,15$ до лечения и $4,58 \pm 0,11$ после лечения. Отмечалось снижение выраженности жирового гепатоза по данным УЗИ. Индекс фиброза по Vonacini до лечения составлял $4,78 \pm 0,32$, после применения метадоксила снизился до $4,53 \pm 0,22$ ($p = 0,77$). В процессе наблюдения был зарегистрирован приступ боли в правом подреберье у одной пациентки с ЖКБ на 7-е сутки приема, а также выраженная тошнота у одной пациентки на 10-й день приема, повлекшие за собой отмену препарата.

Таким образом, проведенные исследования показали высокую эффективность метадоксила в комплексной терапии больных СГ и НАСГ, в том числе и лиц пожилого возраста. Прием метадоксила в течение 90 дней позволяет существенно снизить проявления болевого, диспепсического, астенического, холестатического синдромов, нарушенного микробиоценоза кишечника. Он положительно влияет на обменные процессы, что выражается в нормализации обмена билирубина, приводит к достоверному снижению гликемии, улучшает показатели липидного обмена. Препарат хорошо переносится, имеет минимальные побочные эффекты и может применяться в комплексной терапии больных СГ и НАСГ.

При неалкогольном стеатогепатите увеличивается гибель измененных гепатоцитов (жировая

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ У БОЛЬНЫХ СГ И НАСГ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАДОКСИЛОМ					
№	Основные симптомы и синдромы	СГ (n=29)		НАСГ (n=25)	
		абсолют.	%	абсолют.	%
1.	Боль:				
	в правом подреберье	3	10,3	5	20
	эпигастрии	1	3,4	2	8
	мезогастрии	2	6,9	2	8
	в левом подреберье	0	0	1	4
2.	Чувство тяжести в правом подреберье	6	20,7	20	80
3.	Вздутие живота	3	10,34	10	40
4.	Астенический синдром:				
	• общая слабость	3	10,3	9	36
	• повышенная утомляемость	1	3,4	2	8
	• раздражительность	1	3,4	1	4
	• сонливость	0	0	0	0
	• инверсия сна или бессонница	0	0	0	0
	• головная боль	1	3,4	2	8
• недомогание	0	0	3	12	
5.	Диспепсические расстройства:				
	• чувство тяжести в эпигастрии	2	6,8	7	28
	• изжога	2	6,9	5	20
	• тошнота	0	0	2	8
	• рвота	0	0	0	0
	• неустойчивый стул	8	27,6	12	48
6.	Гепатомегалия	12	41,3	17	68
7.	Спленомегалия	1	3,4	2	8
8.	Иктеричность склер	1	3,4	2	8
9.	«Трещины» языка	4	13,8	2	8
10.	Сосудистые «звездочки»	0	0	2	8
11.	«Печеночные» ладони	5	17,2	11	44
12.	Избыточная масса тела	12	41,3	13	52
13.	Ожирение	2	6,8	3	12
14.	Синдром цитолиза:				
	• Повышение АЛТ	9	31	9	36
	• Повышение АСТ	5	17,2	3	12
15.	Синдром холестаза:				
	• зуд кожи	3	10,3	2	8
	• повышение ЩФ	4	13,8	4	16
	• повышение ГГТП	1	3,4	3	12
16.	Дислипидемия:				
	• повышение ОХС	19	65,5	14	56
	• повышение ЛПНП	14	48,3	12	48
	• повышение ТГ	17	58,6	13	52

Продолжение таблицы 2

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ У БОЛЬНЫХ СГ И НАСГ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАДОКСИЛОМ					
№	Основные симптомы и синдромы	СГ (n=29)		НАСГ (n=25)	
		абсолют.	%	абсолют.	%
17.	Нарушение гликемии:				
	• натошак	3	10,3	2	8
	• после нагрузки глюкозой	5	17,2	8	32
18.	Нарушение микробиоценоза кишечника	10	34,5	12	48
19.	Повышение содержания билирубина	2	6,8	3	12

дистрофия). Различные компенсаторные реакции способствуют образованию свободных радикалов, которые подавляют выработку клеточных антиоксидантов. В итоге происходит оксидативный стресс. Окисление свободных ЖК в пероксисомах и микросомах также способствует образованию свободных радикалов, нарушающих различные клеточные структуры, включая митохондрии. Разрушение митохондрий приводит

к их дисфункции и повышению проницаемости, что, в свою очередь, приводит к снижению синтеза АТФ. В результате происходит баллонная дистрофия гепатоцитов и их гибель. Поврежденные митохондрии выделяют факторы, активирующие апоптоз. Разрушение повышенного количества свободных ЖК усиливает выработку свободных радикалов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. — М., 2005. — 536 с.
- Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерология, 2001. — № 1. — С. 131.
- Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю. Возрастные изменения печени. Клинические и морфологические аспекты // Клиническая геронтология, 2007. — № 1. — С. 3–8.
- Никитин И. Г., Сторожаков Г. И. Неалкогольный стеатогепатит // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения; под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. — М.: Литтерра, 2006. — С. 288–291.
- Пальцев А. И. О питании и здоровье. — Новосибирск: Сиб. университет изд., 2004. — 176 с.
- Пальцев А. И., Рюаткин Д. С., Рюаткина Л. А. Современные представления от неалкогольной жировой болезни печени и ее связи с метаболическим синдромом. Сибирский Консилиум // Медико-фармацевтический журнал, 2003. — № 2–3. — С. 18–27.
- Пальцев А. И., Еремينا А. А. Метаболический синдром // Вестник ассоциации заслуженных врачей РФ, 2007. — № 2. — С. 8–11.
- Подымова С. Д. Болезни печени. — М., 1998. — С. 246–264.
- Хазанов А. Н. Неалкогольный стеатогепатит // Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение; под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова, 2007. — С. 466–469.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // V. Engl J. Med. — 2002. — 346. — P. 1221–1231.
- Brunt E. M., Janney C. G., Di Bisceglie A. M., Neuschwander — Petri B. A., Bacon B. R. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological stagin. // Am. j. Gastroenterol, 1999. — Vol. 94. — P. 2467–2474.
- Delev L. D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug induced liver disease // Gastroenterol Clin N Am, 1995. — Vol. 27. — P. 787–810.
- Diehl A. M., Abdelmalek M. F. NASH: bench to bedside — lessons from animal models. In: Chronic Hepatitis: Metabolic cholestatic, Viral and Autoimmune — Springer, 2007. — s. 3–16.
- Dixon J. B., Bhathal P. S., Hughes N. R., Q. Brien P. E. Non-alcoholic fatty liver disease: improve-ment, in liver histological analysis with weight loss // Hepatology, 2004. — Vol. 39. — P. 1647–1654.
- Einar Bjornsson, Paul Angulo Non alcoholic fatty liver disease // Scand Journal of Gastroenterology, 2007. — Vol. 42. — P. 1023–1030.
- Hashimoto E., Gatsuji S., Kaneda H., Goshioka Y., Paniai M., Pakushige K., et al. The characteristics and natural history of Japan patients with nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology Res, 2005. — Vol. 33. — P. 72–76.
- Powell E. E., Coaksley W. G., Hanson R., Searle J., Halliday J. W., Powell L. W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // Hepatology, 1990. — Vol. 11. — P. 74–80.