



21. Stamm C., Kleine H. D., Choi Y. H. et al. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. — J Thorac Cardiovasc Surg. — 2007 Mar; 133 (3): 717-25.

22. Strauer B. E., Brehm M., Zeus T. et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone ma-

row cell transplantation in humans Circulation. — 2002, Oct 8; 106 (15): 1913-8.

23. Wollert K. C., Meyer G. P., Lotz J. et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. — Lancet. — 2004, Jul 10-16; 364 (9429): 141-8.

Неалкогольный стеатогепатит

Р. Г. САЙФУТДИНОВ

Казанская государственная медицинская академия

УДК 616.36-002

Впервые в 1980 г. Ludvig и соавт. представили гистологические изменения в печени, сходные с картиной алкогольного гепатита, у пациентов, не употребляющих алкоголь. Для этого состояния были предложены термины «псевдоалкогольный гепатит», «диабетический гепатит» и «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ). При биопсии печени НАСГ выявляется в 7-9% в Западных странах и 1,2% в Японии.

Этиология заболевания

Выделяют первичный и вторичный НАСГ. Первичный — ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Вторичный развивается в результате метаболических расстройств, приема ряда медикаментов, синдрома мальабсорбции (табл. 1). Описаны случаи развития НАСГ на фоне недостаточности альфа1-антитрипсина. У 42% пациентов не удается выявить факторов риска развития заболевания. Исследуется роль наследственной предрасположенности. Среди пациентов с НАСГ чаще встречаются гетерозиготы по C282Y.

Гистология печени при НАСГ

Выявляют признаки жировой дистрофии гепатоцитов, стеатонекроза и долькового воспаления. В большинстве случаев имеется крупнокапельный стеатоз, главным образом в зоне 3 (центрилобулярно), характеризующийся наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. При мелкокапельном стеатозе в гепатоцитах выявляется множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Стеатоз смешанного типа имеет признаки обеих типов.

Также обнаруживаются гепатоциты в состоянии баллонной дистрофии и гиалиновые тельца Мэллори. Ультраструктура последних сходна с таковой при алкогольном гепатите. Фокальные центрилобулярные некрозы чаще развиваются при мелкокапельном стеатозе. Воспалительный инфильтрат содержит лимфоциты, мононуклеарные клетки, преобладают нейтрофилы. Цирроз выявляется у 7-16% взрослых. Он характеризуется ранним перипортальным и перивенулярным распространением в зоне 3. Преобладание мягко и умеренно выраженных фиброзных изменений зафиксировано в 76-

100% случаев; выраженных — у 15-50% пациентов. Иногда НАСГ сопровождается повышенным накоплением железа в печени, но его содержание не коррелирует со степенью фиброзных изменений или чертами, характеризующими агрессивное течение болезни.

Таблица 1
Этиологические факторы
неалкогольного стеатогепатита

Первичный НАСГ	Вторичный НАСГ
Ожирение	Лекарственные препараты (амиодарон, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства, нифедипин, дилтиазем и пр.)
Сахарный диабет (в особенности — синдром инсулино-резистентности)	Синдром мальабсорбции (как следствие наложения илеоюнонального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки и пр.)
Гиперлипидемия	Быстрое похудание
	Длительное (свыше 2 нед.) парентеральное питание (в особенности не содержащее жиров или не сбалансированное по содержанию углеводов и жиров)
	Смешанные нарушения (синдром избыточного бактериального обсеменения кишечника: на фоне дивертикулеза тонкой кишки и пр.)
	Абеталипопротеинемия
	Липодистрофия конечностей
	Болезнь Вильяма-Крисчена Болезнь Коновалова-Вильсона

Патогенез НАСГ

Считается, что стеатоз печени является ступенью, предшествующей развитию стеатогепатита. Существует гипотеза, согласно которой воспалительные изменения, индуцируемые неизвестными стимулами, вызывают дисфункцию гепатоцитов с развитием жировой дистрофии.

Накопление жира в ткани печени (в гепатоцитах, а также звездчатых клетках) может быть следствием: — повышения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень;

САЙФУТДИНОВ РАФИК ГАЛИМЗЯНОВИЧ — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Казанской государственной медицинской академии

- снижение скорости бета-окисления СЖК в митохондриях печени;
- повышения синтеза жирных кислот в митохондриях печени;
- снижение синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Возможные механизмы развития стеатоза печени и стеатогепатита на фоне длительного тотального парентерального питания:

- чрезмерно высокая скорость инфузии растворов глюкозы (при повышении максимальной скорости утилизации глюкозы (4-5 г/кг) происходит синтез жиров);
- избыточное введение липидных эмульсий (фагоцитоз липидных капель в печени);
- питание, несбалансированное по аминокислотам, жирам и углеводам (приводит к возрастанию внутрипеченочного синтеза липидов);
- дефицит поступления карнитина, холина, эссенциальных жирных кислот, глутамин;
- воздействие токсичных метаболитов аминокислот и желчных кислот;
- отрицательное влияние дисбаланса желудочно-кишечных гормонов.

СЖК являются субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ вызывает набухание митохондрий, ломкость лизосом, нарушение целостности клеточных мембран. Продукты ПОЛ стимулируют коллагенообразование, опосредуют образование телец Мэллори.

При НАСГ наблюдается повышенная активность цитохрома P450 2E1 в печени. В патогенезе алкогольного стеатогепатита также важную роль играет индукция этого цитохрома. Увеличение потребления кислорода гепатоцитами сопровождается образованием его активных радикалов и усилением реакций ПОЛ. Поэтому считается, что для инициации некротических процессов необходимым условием является воздействие, приводящее к образованию активных форм кислорода в митохондриях.

Первичный НАСГ

У больных с избыточной массой тела имеются чрезмерные запасы СЖК в организме и нередко повышенное содержание СЖК в плазме крови. Кроме того, для них характерна инсулинорезистентность и повышение уровня инсулина в крови. Инсулин активизирует синтез СЖК и триглицеридов (ТГ), снижает скорость бета-окисления СЖК в печени и секрецию липидов в кровоток. Это приводит к увеличению содержания жира в печени.

Вторичный НАСГ

При мальабсорбции имеют значение дефицит поступления метионина, холина, необходимых для синтеза лецитина, а также быстрое похудание (повышенная мобилизация СЖК из жировых депо).

В метаболизме ацетилсалициловой кислоты и вальпроата натрия участвует коэнзим А — катализатор бета-окисления СЖК. Применение их может вызвать развитие «перераспределительного дефицита» коэнзима А. Тетрациклин, помимо подавляющего влияния на бета-окисление СЖК, нарушает секрецию ТГ гепатоцитами.

Амиодарон не только угнетает бета-окисление в митохондриях (приводя к накоплению субстратов ПОЛ), но и нарушает процесс переноса электронов в дыхательной цепи, способствуя формированию активных форм кислорода. Поэтому гепатотоксичное влияние амиодарона обычно не ограничивается стеатозом и выражается в развитии НАСГ. Предполагается также, что амиодарон (его метаболиты) и ко-тримоксазол

подавляют лизосомальный катаболизм фосфолипидов, что приводит к развитию фосфолипидоза. Эстрогены вызывают ультраструктурные изменения митохондрий с подавлением процессов бета-окисления. Альфа-интерферон блокирует транскрипцию митохондриальной ДНК.

Генетическая предрасположенность к развитию НАСГ связана с накоплением потенциально токсичных СЖК в цитоплазме. Врожденные дефекты бета-окисления жирных кислот обусловлены нарушением захвата карнитина гепатоцитом, «челночного механизма» переноса жирных кислот в митохондрии, дисфункцией какого-либо звена мультиферментного комплекса бета-окисления. Изменения структуры митохондриальной ДНК сопровождается угнетением системы окислительного фосфорилирования и восстановления необходимых для бета-окисления NADH и FADH₂.

Врожденные нарушения синтеза мочевины сопровождаются накоплением в печени аммиака, угнетающего бета-окисление жирных кислот. Существующие патогенетические параллели с морфологическими особенностями стеатоза печени представлены в табл. 2.

Клиника НАСГ

Большинство пациентов, страдающих НАСГ (65-80%), — женщины, как правило, с избыточной массой тела, на 10-40% превышающей ИМТ. Сахарный диабет 2-го типа обнаруживается у 25-75% пациентов. Средний возраст на момент диагностики НАСГ составляет примерно 50 лет.

У большинства пациентов (50-100%) симптомы, характерные для заболевания печени, отсутствуют. У меньшей части отмечаются неопределенный дискомфорт в животе, ноющие боли в верхнем правом квадранте живота, астенический синдром. При мелкокапельном стеатозе возможно развитие эпизодов геморрагий, а также обмороков, гипотензии, шока (предположительно опосредованы влиянием высвобождающегося при воспалении фактора некроза опухоли). Диагностика первичного НАСГ требует исключения воздействия лекарств, индуцирующих вторичный НАСГ.

У 75% больных с НАСГ обнаруживается гепатомегалия. Увеличение селезенки имеет место в 25% случаев. Желтуха, асцит, «печеночные знаки» выявляются редко. Индекс массы тела (ИМТ) является единственным независимым фактором для оценки степени жировой инфильтрации печени.

Лабораторные признаки

Наиболее часто выявляется повышение активности сывороточной АсАТ в 2-3 раза и АлАТ в 2-10 раз по сравнению с нормой. Соотношение АсАТ/АлАТ, превышающее 3, обнаруживается примерно у 32% пациентов с НАСГ, свыше 1 — у 40% пациентов.

Гипербилирубинемия (в пределах 25-35 ммоль/л) имеет место в 12-17% случаев, значительно чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы умеренно повышена у 40-60% пациентов. Нарушение белковосинтетической функции печени мало характерно для НАСГ. При мелкокапельном стеатозе может наблюдаться снижение протромбинового индекса.

Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия) выявляется примерно у 20% больных. В группе пациентов с избыточной массой тела, нарушения липидного обмена (особенно — гиперлипидемия IV типа) обнаруживаются более чем в половине случаев.

Изменения иммунологических показателей при первичном НАСГ: гипергаммаглобулинемия выявляется в 13-30% случаев, антитела к ядерному антигену в титре 1:40-1:320 — у 40% больных. Антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют.



Течение НАСГ

Крупнокапельный стеатоз печени с явлениями стеатогепатита обычно протекает доброкачественно. При мелкокапельном стеатозе темпы прогрессирования поражения печени выше, прогноз более серьезный. Спонтанное улучшение гистологической картины печени спустя 3,5 года наблюдения отмечено у 3% больных, прогрессирование воспалительных изменений и фиброза печени у 5-38%, декомпенсация печеночной функции развилась у 0-2% пациентов. Прогрессирование до стадии цирроза печени отмечено 0-15% случаев. У пациентов с НАСГ 5- и 10-летняя выживаемость составила 67 и 59% соответственно.

Факторы риска прогрессирования фиброза печени:

- пожилой возраст; — тучность; — сахарный диабет;
- соотношение активности АсАТ/АлАТ >1.

Пациентам, имеющим эти факторы риска, наиболее целесообразно проводить биопсию печени для оценки активности процесса. Повышение насыщения трансферрина железом положительно коррелирует с выраженностью фиброзных изменений в печени. У женщин степень фиброза печени на фоне НАСГ, как правило, более выражена. При сочетании вирусного гепатита С со стеатозом печени у пациентов с избыточной массой тела темпы прогрессирования фиброзных изменений в печени повышены.

Диагностика НАСГ

Программа обследования пациента направлена на исключение других заболеваний печени:

- вирусную инфекцию (исследовать HBs-AG, HCV-AB);
- болезнь Коновалова-Вильсона (исследовать уровень церулоплазмينا крови);
- врожденную недостаточность альфа1-антитрипсина;
- идиопатический (генетический) гемохроматоз (исследовать обмен железа, оценить состояние других органов);
- аутоиммунный гепатит (оценить титры антинуклеарных антител, антител к гладкой мускулатуре, целесообразно исследование антимитохондриальных антител и LKM-I).

Основой диагностики НАСГ является морфологическое исследование печени. Стойкое двукратное повышение трансаминаз в крови на фоне лечения больного амиодароном требует проведения пункционной биопсии печени.

При повышении активности сывороточных трансаминаз у пациента, получающего метотрексат, дозу препарата следует уменьшить, с последующим временным прекращением приема, если уровень ферментов не нормализуется. Необходимо обсудить вопрос о биопсии печени перед возобновлении терапии.

Лечение НАСГ

Нет строгих схем ведения пациентов с НАСГ. Диета при НАСГ должна способствовать постепенному и умеренному похуданию. Гастропластика у пациентов с массой тела 175% от идеальной ликвидирует НАСГ спустя год после операции в 40% случаев. При этом уменьшается выраженность воспалительных изменений в печени. В течение года после этой операции наблюдается снижение массы тела у 12-42% пациентов. Наложение илеоюнонального анастомоза, несмотря на наблюдающееся снижение массы тела, приводит к прогрессированию стеатоза и фиброзных изменений в печени.

Ортоотопическая трансплантация печени (ОТП) проводится в условиях прогрессирования печеночной недостаточности. Возможны рецидивы стеатогепатита в аллотрансплантате (сроки наблюдений — от 3 нед. до 24 мес.), особенно при наличии факторов риска развития стеатоза печени и стеатогепатита. **Препараты, нормализующие обмен липидов и обладающие прямым цитопротекторным действием.** Исследование эффекта клофибрата при НАСГ, сочетающемся с гипертриглицеридемией, установило значительное улучшение показателей липидного спектра крови. Однако влияния на течение стеатогепатита не отмечено. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 13-15 мг/кг/день в течение 12 мес. Предполагается наличие у нее цитопротекторного, мембраностабилизирующего действия.

Актуальным представляется использование препаратов, содержащих «эссенциальные» фосфолипиды, являющиеся элементами оболочки клеточных органелл печени и оказывающих нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на дезинтоксикационную функцию печени; восстанавливающие и сохраняющие клеточную структуру печени и фосфолипидзависимые энзиматические системы.

Метронидазол при илеоюнональном анастомозе с синдромом мальабсорбции и избыточного бактериального роста уменьшает выраженность стеатоза печени.

Семь рождений, семь матерей и семь ипостасей биоэтики

А. С. СОЗИНОВ

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616.253(075.8)

СОЗИНОВ АЛЕКСЕЙ СТАНИСЛАВОВИЧ —
д.м.н., профессор, проректор по учебной работе Казанского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой биомедицинской этики и медицинского права с курсом истории медицины Казанского государственного медицинского университета

«В 1884 году Коллер ввел во всеобщее употребление одно из самых драгоценных врачебных средств — кокаин, который вызывает прямо идеальное местное обезболивание. Через два года петербургский профессор Коломнин, собираясь сделать одной женщине операцию, ввел ей ...раствор