

УДК: 616.36-003.826.001.18

Неалкогольный стеатогепатит. Как изменить прогноз?

Т.А. Цапляк

*Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, криптогенный цирроз, натуральные фосфолипиды

В последние десятилетия наряду с вирусными поражениями печени предметом активного изучения стали хронические гепатиты неинфекционной этиологии. Клиническая и социальная важность изучения поражений печени обусловлена тем, что количество случаев заболеваний хроническим гепатитом и циррозом печени неуклонно увеличивается. Пристальный интерес гепатологов сконцентрирован на проблеме диффузных поражений печени, сопровождающихся скрытым течением с развитием классического цирроза печени, когда безальтернативным методом лечения является трансплантация печени. В структуре заболеваемости и смертности болезни печени за последние 40 лет переместились с 10-11-го места (1961г.) на 3-4-е место в США и странах Европы. В Украине за прошедшие 5 лет заболеваемость хроническими гепатитами увеличилась на 76%.

Сегодня широкое распространение заболеваний обменного характера, таких как ожирение и сахарный диабет 2 типа, нерациональное питание с низким содержанием витаминов и липотропных факторов, считается одной из причин поражений печени различной степени тяжести.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – одно из заболеваний, о котором следует помнить при проведении дифференциальной диагностики у больных с устойчивым повышением активности печеночных ферментов в крови и отсутствием клинической симптоматики. Сочетание двух основных гистологических критериев (признаков жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие злоупотребления алкоголем) дало основание обозначить такие случаи как неалкогольный стеатогепатит. Термин «неалкогольный» подчеркивает обособленность этой нозологической единицы от алкогольной болезни.

Точно не установлено, что первично – жировая дистрофия или воспаление. Известно, что избыток свободных радикалов, образующийся в гепатоците при нарушении нормального метаболизма липидов, стимулирует продукцию цитокинов: интерлейкинов 6 и 8, фактора некроза опухолей - α . Развивается воспалительная клеточная реакция, некроз гепатоцитов, происходит активация так называемых клеток Ито (печеночных липоцитов) в пространстве Диссе, их пролиферация. Это приводит к избыточной продукции компонентов соединительной ткани, перисинуоидальному фи-

брозу с возможным прогрессированием до цирроза.

При первичном обследовании уже у 30-40% больных НАСГ выявляется фиброз печени, у 10-15% - формирование ложных долек. На этапе цирротической трансформации описаны случаи развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Согласно современным представлениям, НАСГ рассматривается как одна из форм неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в рамках «метаболического синдрома».

Метаболическими расстройствами, патогенетически связанными с НАЖБП являются ожирение, сахарный диабет II типа, гиперлипидемия. У подавляющего большинства пациентов с НАЖБП индекс массы тела повышен на 10-40% по сравнению с нормой. Сахарный диабет 2-го типа, или нарушение толерантности к глюкозе, сочетается с НАЖБП примерно у 75% больных, при этом у 60% верифицируется жировая дистрофия, у 15% - НАСГ. Тяжесть поражения печени связана с выраженностью нарушения углеводного обмена. Гиперлипидемию выявляют у 20-80% больных НАСГ. Характерно, что с гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с ги-

Частота наблюдаемых клинических проявлений НАСГ

Ощущения	До лечения	7-й день приема пр-та	14 день приема пр-та	После лечения
Общая слабость	29	11	3	1
Тяжесть в правом подреберье	17	8	2	0
Дискомфорт в правом подреберье	14	4	0	0

перхолестеринемией. Большинство пациентов (65-80%), страдающих НАЖБП, женщины. Средний возраст в момент диагностики – 50 лет.

Течение заболевания, как правило, длительное, с минимальной или умеренной степенью активности воспаления в печени, однако без лечения наблюдается исход в цирроз печени. Часто прогрессирование заболевания происходит исподволь, без клинической манифестации, поэтому фиброз и цирроз печени у 30% пациентов расценивают как криптогенный.

Обследование больших групп пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов

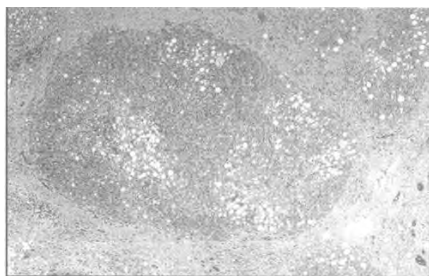


Рис. 1: Микронодулярный цирроз печени на фоне выраженного стеатоза.

риска, позволило выдвинуть предположение, что во многих случаях (до 60-80%) цирроз печени “неясной этиологии” развивается на фоне нераспознанного НАСГ. Неоправданно отвергать вероятность этого заболевания у лиц, не имеющих очевидных факторов риска. Частота прогрессирования воспалительных изменений и фиброза печени в течение 4 лет, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 38%, развитие цирроза печени наблюдалось у 0-15% больных.

Результаты 5 исследований, охватывающих 10-летний период наблюдения за пациентами с морфологически доказанным НАСГ, свидетельствуют о прогрессировании фиброза печени и развитии цирроза за этот промежуток времени у 20-40% пациентов.

Значимые факторы развития фиброза печени при НАСГ:

- ♦ пожилой возраст
- ♦ значительно повышенный индекс массы тела
- ♦ повышенный уровень АЛТ, глюкозы, триглицеридов в сыворотке крови
- ♦ повышенные показатели окислительного стресса (малонового диальдегида, глутатиона)

Патогенез цирроза печени в исходе НАСГ

Считается, что развитие цирроза преимущественно вызвано тяжестью окислительного стресса и последующим некрозом. Однако, открытия сделанные в модельных экспериментах на животных с НАСГ, ставят эту гипотезу под сомнение. Например, у мышей, генетически лишенных фермента, необходимого для биосинтеза S-аденозилметионина (важнейшего предшественника антиоксиданта глутатиона), развивается тяжелый НАСГ, который, однако, не трансформируется в цирроз. Развитие цирроза слабо обусловлено тяжестью поражения при многих заболеваниях у людей. Например, хотя алкоголь без сомнения имеет гепатотоксическое действие, у большинства долгоживущих алкоголиков цирроз печени не развивается. Сходным образом инфицирование вирусом гепатита С вызывает хронический гепатит, однако, не существует корреляции между вирусной нагрузкой и частотой развития цирроза печени.

Эти кажущиеся парадоксы могут объясняться тем, что поражение печени определяется действенностью механизмов восстановления печени, а не только тяжестью вредного воздействия. Люди со «слабым восстановлением» получают более сильное поражение печени при любом уровне воздействия, чем люди со «средним восстановлением», а у людей с «отличным восстановлением» печень остается практически неповрежденной, несмотря на сильное вредное воздействие. С этой точки зрения, люди, у которых развивается всего лишь стеатоз, несмотря на постоянную атаку вызывающими воспаление факторами, могут иметь

«отличное восстановление», пациенты с НАСГ – «среднее восстановление», а цирроз развивается у меньшинства – людей со «слабым восстановлением».

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние годы в понимании патогенеза этой группы болезней и разработке подходов к их патогенетической терапии, интерес к этой проблеме не ослабевает. Прогрессирующее течение этих заболеваний с развитием классического цирроза печени требует использования всех имеющихся в настоящее время диагностических и терапевтических возможностей.

На сегодняшний день не существует общепринятых протоколов по ведению больных с НАСГ. Вместе с тем, исходя из патогенеза НАСГ, актуальным представляется использование препаратов, содержащих “эссенциальные” фосфолипиды, которые являются основными элементами в структуре оболочки клеточных органелл печени и оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на дезинтоксикационную функцию печени; восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени и фосфолипидзависимые энзиматические системы.

Препарат «Ливенциале форте» зарегистрирован на Украине в 2005 году, 1 капсула содержит 300 мг натуральных фосфолипидов (НФЛ). Субстанция НФЛ является высокоочищенным экстрактом бобов сои и содержит в основном фосфатидилхолин с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. По своей химической структуре НФЛ соответствуют природным фосфолипидам организма, однако в функциональном отношении превосходят их благодаря высокому содержанию линоленовой кислоты.

Цель исследования

- изучение эффективности применения препарата «Ливенциале форте» у больных с НАСГ различной степени активности с применением ¹³C-метацетинового дыхатель-

ного теста для оценки эффективности лечения и прогноза.

Материал и методы

В исследование были включены 43 больных (28 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 23 до 72 лет. У 16 пациентов определялся индекс массы тела > 30, в 21 случае верифицирован сахарный диабет II типа (средняя длительность заболевания составила 7,8 лет), 5 пациентов имели нарушенную толерантность к глюкозе, в 4 случаях определялась гиперхолестеринемия, у 8 пациентов не удалось выявить каких-либо предрасполагающих факторов к развитию НАЖ-БП.

Всем пациентам проводились дифференциально-диагностические исследования для верификации синдрома цитолиза: исследовались маркеры вирусных и аутоиммунно-

чени, пациенты, принимавшие препараты, обладающие гепатотоксическим действием, как минимум за месяц до начала исследования, а также больные с признаками синдрома портальной гипертензии и гипербилирубинемией.

Всем пациентам назначался препарат «Ливенциале форте» по 5мл внутривенно в комбинации с пероральным приемом по 1 капсуле 3 раза в день в течение 10 дней, затем по 2 капсулы 3 раза в день перорально в течение 20 дней.

По уровню биохимической активности НАСГ распределился следующим образом: у 31 пациента определялась минимальная активность, у 12-умеренная. По клинко-инструментальным данным у 24 имела гепатомегалия.

Результаты и обсуждение

При исследовании ^{13}C - метацетинового дыхательного теста обнаружено, что у 32 пациентов (28 из них имели минимальную активность НАСГ и 4-умеренную) средний показатель суммарной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ к исходу 120 мин. определялся в диапазоне нормальных показателей- 28,3%; у 11 пациентов (3 пациента с биохимически минимальной активностью и 8- с умеренной) средний показатель составил 16,8 %, это свидетельствует о снижении массы функционирующих гепатоцитов до 50-100%.

При контроле биохимических показателей на 7-й день лечения снижение активности трансаминаз (АЛТ) отмечено у 36 больных (24 с исходно минимальной активностью и 12 – с умеренной). У 7 больных с минимальной активностью НАСГ уровень трансаминаз определялся в диапазоне нормальных показателей. На 14-й день лечения нормализация активности АЛТ определялась у 28 пациентов (2 из них исходно имели повышение активности более 3-х норм). После завершения лечения активность трансаминаз не определялась у 41 из 43 больных, у 2 пациентов из группы больных с умеренной активностью уровень АЛТ превышал нормальные показатели незначительно (до 1,5 норм). Вместе с тем не отмечено снижение уровня холестерина у пациентов с исходно повышенным его содержанием.

Клиническая эффективность оценивалась самими пациентами и распределилась следующим образом (Табл. 1).

При контрольном исследовании ^{13}C - метацетинового дыхательного теста после завершения терапии в группе больных имевших исходно сниженную суммарную концентрацию $^{13}\text{CO}_2$ к исходу 120 мин. отмечена тенденция улучшения этого показателя- 18,3 % ($p>0,05$).

В ходе лечения не было выявлено какого-либо побочного действия препарата, а также повышения уровня билирубина крови.

Выводы

Препарат «Ливенциале форте» является эффективным для коррекции цитолитического синдрома у больных неалкогольным стеатогепатитом, а также улучшает качество жизни больных за счет купирования клинических проявлений НАСГ. Безопасность и эффективность препарата позволяют рекомендовать его использование на всех уровнях оказания лечебной помощи.

Литература

5. Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита. Роль генетических факторов // Сучасна гастроентерол.- 2006.- №4.- С. 13-16.
6. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерол.- 2004.- №1.- С. 17-23.
7. Пивакин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М-Вест, 2005.- С. 205-217.
8. М. Карнейро де Мур. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 2. – С. 12-15.
9. Гастроэнтерология (справочник) / Под ред. В.Т. Пивакина, С.П. Рапопорта М.:Издательский дом Русский врач, 1998; 96.
10. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинко-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Терапевтический архив – 2006. - №4. - С.32-38.
11. Раков А.А., Горбачев В.В., Вечеринина О.О. Неалкогольный стеатогепатит // Военно-медицинский журнал – 2006. - №7. – С. 33-39
12. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинрезистентности. Состояние проблемы. // Сучасна гастроентерол.- 2006.- №4.- С. 8-12.
13. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клинические



Рис. 2: УЗИ-признаки жировой инфильтрации печени (повышение эхогенности, снижение звукопроводности, обеднение сосудистого рисунка)

го гепатитов, определялся уровень сывороточного железа крови, ферритина, церулоплазмина. Критерием включения также являлось наличие жировой инфильтрации печени (повышение ее эхогенности, снижение звукопроводности) по данным УЗИ. До начала лечения и через месяц от начала терапии больным проводился ^{13}C - метацетиновый дыхательный тест.

В ходе исследования оценивался уровень трансаминаз, билирубина, холестерина крови на 7,14 день приема препарата и непосредственно по окончании лечения, а также всем пациентам предлагался протокол субъективной оценки эффективности лечения.

В исследование не включались пациенты с вирусным, алкогольным или аутоиммунным поражением пе-

Неалкогольный стеатогепатит. Як змінити прогноз?

Цапляк Т.А.

У статті представлені сучасний погляд на проблему неалкогольного стеатогепатиту, а також приведені результати оцінки ефективності препарату «Ливенціале форте» в лікуванні цієї патології.

Nonalcoholic steatohepatitis. How to change a prognosis?

Tsaplyak T.A.

In the article represented modern view on the problem of non- alcoholic steatohepatitis, and also, the results of estimation of efficiency the drug «Levyntsyale forte» in treatment of this pathology are resulted.