

ния больного целесообразно оценить содержание тропонина и КФК-МВ с целью исключения инфаркта миокарда [2,6].

В связи с наличием тесной взаимосвязи между тяжестью дисфункции левого желудочка и содержанием натрийуретических пептидов в плазме тест оценки уровня натрийуретических пептидов должен рассматриваться как рутинный. Выделяют N-концевой предсердный натрийуретический пептид (ПНП), мозговой натрийуретический пептид (МНП) и его предшественник, N-концевой МНП (N-МНП). Наиболее широко применяется определение МНП, который позволяет проводить эффективный скрининг среди ранее нелеченных больных, подозрительных в плане наличия дисфункции левого желудочка, проводить дифференциальную диагностику сложных форм ХСН (диастолической, асимптоматической), точно оценивать выраженность

систолической дисфункции левого желудочка, определять показания к терапии ХСН и оценивать её эффективность, оценивать долгосрочный прогноз ХСН. Тест в рутинном его применении (например, в условиях поликлиники) позволяет чётко выделить людей без ХСН, т.е. при нормальном уровне МНП вероятность ХСН близка к нулевой отметке. Стоит подчеркнуть, что этот показатель может иметь низкую информативность при использовании у больных с тяжёлой ХСН, но при отсутствии вовлечения левого желудочка, что наблюдается, например, при митральном стенозе [2,6,10].

Таким образом, современная диагностика ХСН базируется не только на определении клинических симптомов заболевания при расспросе и физикальном исследовании, но и на применении современных высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов.

CHRONIC HEART FAILURE: MODERN UNDERSTANDING OF THE PROBLEM. DIAGNOSIS METHODS (THE MESSAGE 4)

A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University)

In the lecture the modern methods of diagnosis of chronic heart failure are presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминев Н. В., Сальцева М. Т., Боровков Н. Н. и др. Информативность разных методов ранней диагностики хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией // Материалы 1-го Национального конгресса терапевтов. — М., 2006. — С.
2. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Арутюнов Г. П., Агеев Ф. Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Журнал сердечная недостаточность. — 2003. — Т.4, № 6. — С.276-297.
3. Гуревич М. А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2005. — 280 с.
4. Дзизинский А. А., Фукс А. Р. Хроническая сердечная недостаточность. — Иркутск, 1995. — 202 с.
5. Калягин А. Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Клиника (сообщение 3) // Сибирский медицинский журнал. — 2006. — №5. — С.94-98.
6. Малая Л. Т., Горб Ю. Г. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: Эксмо, 2004. — 960 с.
7. Международное руководство по сердечной недостаточности / Под ред. С. Дж. Бола, Р. В. Ф. Кемпбелла, Г. С. Френсиса. — Пер. с англ. — М.: Медиа-сфера, 1997. — 90 с.
8. Сидоренко Г. И., Фролов А. В., Станкевич В. И., Воробьев А. П. Некоторые итоги и перспективы исследований сердечной недостаточности // Кардиология. — 2002. — №3. — Интернет: <http://www.mediasphera.ru/cardio/2002/3/r3-02ref.htm>.
9. ATS Statement: Guidelines for the Six — Minute Walk Test // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P.111-117.
10. ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) // Eur. Heart J. — 2005. — 45 p.
11. Solway S., Brooks D., Lacasse Yu., Thomas S. Qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests in the cardiorespiratory domain // Chest. — 2001. — Vol. 119, № 1. — P.256-270.

© ДАВЫДОВА А. В. — 2006

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ

А. В. Давыдова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И. В. Малов; кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г. М. Орлова)

Резюме. Представлены данные о распространенности, этиологии, патогенезе, клинических проявлениях неалкогольного стеатогепатита. Изложены современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и терапии этого заболевания.

Ключевые слова. Неалкогольный стеатогепатит, инсулинорезистентность, клиника, диагностика, лечение.

Неалкогольный стеатогепатит до настоящего времени остается относительно новой и малознакомой неспециалистам патологией, хотя впервые изменения, происходящие в печени у больных «сахарной болезнью», были изучены М. Fregichs еще в 1884 г. В 1957 г. Н. Thaler выявил морфологические изменения, сходные с картиной алкогольного гепатита, у больной сахарным диабетом. В 70-х гг. XX века обсуждался факт возможной трансформации жировой дистрофии печени в цирроз, но лишь в 1980 г. J. Ludwig опубликовал

свои наблюдения за больными, в анамнезе которых отсутствовали указания на злоупотребление алкоголем, но морфологическая картина при исследовании биоптатов печени была неотличима от картины алкогольного гепатита [42]. Сочетание двух основных диагностических критериев (признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма) дало основание предложить для таких случаев термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ).

Поначалу к наблюдениям J. Ludwig медицинский

мир отнесся скептически, но за последние 20–25 лет количество сообщений о НАСГ увеличилось, и в настоящее время существование этой самостоятельной нозологической формы уже ни у кого не вызывает сомнений. Со второй половины 90-х годов минувшего столетия НАСГ — диагноз, прочно занявший место в ряду основных причин поражения печени и позволивший существенно снизить долю так называемых «криптогенных» гепатитов. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило выдвинуть предположение, что в 60–80% случаев криптогенный цирроз печени формируется на фоне нераспознанного НАСГ [4].

Подобно алкогольному гепатиту, рассматриваемому в рамках алкогольной болезни печени (АБП), НАСГ рассматривается в рамках неалкогольной жировой болезни печени и, как и алкогольный гепатит, НАСГ претерпевает в ходе своего развития ряд стадий с возможным исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [10,13,17,28,31].

Распространенность НАСГ точно не известна, однако он описан во всем мире. Среди больных, которым проводилась биопсия печени, частота встречаемости НАСГ составляет приблизительно 7–9% в западных странах [16] и 1,2% в Японии [53], при этом алкогольный гепатит встречается в 10–15 раз чаще, чем НАСГ [22]. Частота встречаемости НАСГ у больных с хроническим цитолитом неясного генеза составляет 20–32% [25].

Однако эти показатели не отражают распространенности НАСГ в популяции в целом, и истинная распространенность этого заболевания неизвестна. Практически все опубликованные данные основываются на результатах исследований в специализированных клиниках, причем в них, зачастую, не указываются стадии болезни, нет четких дифференциальных критериев между жировой дистрофией печени и НАСГ [48]. В связи с этим интересны секционные данные жертв автокатастроф в США: стеатогепатит был обнаружен у 1–2% людей с нормальным весом, не имевших указаний на злоупотребление алкоголем, и у 20% страдавших ожирением [59].

В большинстве работ, посвященных этой теме, средний возраст развития НАСГ составил 40–60 лет, хотя в последнее десятилетие появилось немало сообщений о значительном росте заболеваемости НАСГ у подростков с ожирением [30,52]. Причиной тому служит чрезмерное употребление жирной и высокоуглеводной пищи, которую любят многие дети («fast food»).

Согласно результатам большинства крупных клинических исследований, чаще НАСГ развивается у женщин (63–83%), однако на сегодняшний день неясно, что этому способствует в большей степени — гормональный фон или более высокая частота ожирения у женщин [24].

Все больше сторонников находит теория, рассматривающая НАСГ в рамках метаболического синдрома, так как 69–100% больных НАСГ страдают также ожирением, инсулиннезависимый сахарный диабет и увеличение содержания глюкозы в крови отмечены у 34–75% больных НАСГ, гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) наблюдается у 20–81% больных [5,23,26,32,43].

В настоящее время выделяют НАСГ первичный и

вторичный. Первичный НАСГ, как правило, ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Наиболее высок риск развития стеатоза печени у лиц с ожирением, инсулиннезависимым сахарным диабетом, гипертриглицеридемией [5,9,14]. Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается на фоне некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов, синдрома мальабсорбции, быстром снижении массы тела и т.д. [27]. Примерно у 42% больных не удается выявить факторов риска развития заболевания. Пристальное внимание к роли генетических факторов в развитии НАСГ привлекло сообщение I.R. Willner и соавт. о выявлении стеатоза печени у 18% ближайших родственников больных [60].

Патогенез НАСГ по современным представлениям укладывается в так называемую «теорию двух ударов» [4]. Первым ударом является стеатоз печени, развивающийся, как правило, на фоне ожирения и инсулинорезистентности. Вторым ударом является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Будучи высокоректогенными соединениями, свободные жирные кислоты, накапливающиеся в избыточном количестве в гепатоцитах, служат субстратом ПОЛ, в процессе которого образуются активные формы кислорода (АФК) и другие реактогенные вещества. Эти соединения могут, как непосредственно вызывать гибель гепатоцитов (через повреждение митохондрий, лизосом, клеточных мембран), так и индуцировать цитотоксические иммунные реакции, вызывать формирование телец Мэллори (агрегатов мономеров цитокератина), фиброгенез и хемотаксис полиморфно-ядерных нейтрофилов, что приводит к переходу стеатоза в стеатогепатит. Кроме того, АФК способствуют секреции мононуклеарами цитокинов (ФНО- α , TGF- β , ИЛ-8), которые усиливают патологические процессы [3,43,45].

Продукцию ФНО- α и некоторых ФНО-индуцибельных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) активированными клетками Купфера может усиливать также избыточное поступление эндотоксина с портальной кровью, что наблюдается, в частности, при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. При НАСГ, по данным водородного дыхательного теста, он выявляется в 70–75% случаев и также требует медикаментозной коррекции [3,4].

Клиника. Главная клиническая особенность НАСГ — это его бессимптомность. Чаще всего болезнь выявляется случайно — на основании лабораторных или инструментальных тестов, выполняемых больным с метаболическим синдромом. Нередко повышение активности трансаминаз или «бессимптомная» гепатомегалия выявляются у больных сахарным диабетом 2 типа или с нарушением толерантности к глюкозе (30–50%), при желчнокаменной болезни (10–15%), у лиц, получающих гиполлипидемическую терапию (5–13%) [9,15,16].

Симптомы НАСГ неспецифичны и отражают сам факт поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести. Астения — наиболее частый симптом, выявляемый у больных с НАСГ; реже отмечается не связанный с чем-либо дискомфорт в правом верхнем квадранте живота. Появление жалоб на кожный зуд, анорексию, диспептический синдром, наряду с развитием желтухи и симптомокомплекса портальной гипертензии, свидетельствует о далеко зашедшей стадии НАСГ

(трансформации в цирроз печени) [24,37].

При осмотре у 30-100% больных обнаруживается ожирение (ИМТ >30 кг/м²) или повышенный трофологический статус, коррелирующие со степенью стеатоза печени [51]. Гепатомегалия выявляется более чем у половины (50-75%) больных. Гораздо реже у больных с НАСГ отмечаются такие признаки хронического заболевания печени, как телеангиоэктазии и пальмарная эритема. Снижение мышечной массы имеет место у 15-30% больных, однако трудно диагностируется из-за ожирения.

Диагностика. Лабораторные данные. Наиболее часто выявляется повышение активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2-10 раз по сравнению с нормой. При анализе лабораторных данных, полученных в специализированных клиниках, цитолиз описывается у 50-90% больных НАСГ. Чаше активность АЛТ выше, нежели АСТ, но иногда, особенно у больных с трансформацией в цирроз печени, активность АСТ преобладает. При этом в отличие от алкогольного гепатита, соотношение АСТ/АЛТ редко превышает 2. Оценка соотношения АСТ/АЛТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АСТ/АЛТ, превышающее «3», обнаруживается примерно у 32% больных с НАСГ, свыше «1» — у 40%. Нормальная активность аминотрансфераз не исключает наличия стеатоза печени и НАСГ. Степень гипертрансаминаземии не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени [25].

Незначительная гипербилирубинемия имеет место в 12-17% случаев, чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) умеренно повышена у 40-60% больных (синдром холестаза). У 10-40% больных выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела в титре 1:40 - 1:320, значение которых неясно. Антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют. Гиперлипидемия выявляется у 20-80% больных НАСГ. Характерно, что при гипертриглицеридемии НАСГ развивается чаще, чем при гиперхолестеринемии [20,24,37].

Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь при формировании цирроза печени, однако гипоальбуминемия при НАСГ встречается у больных с диабетической нефропатией. До развития гиперспленизма при циррозе печени гематологические нарушения для НАСГ не характерны [56].

Инструментальные методы исследования. По данным ультразвукового исследования может выявляться лишь значительная степень накопления жира (гиперэхогенная «яркая» печень, «большая белая печень»). УЗС подтверждает диагноз НАСГ с чувствительностью 83% и специфичностью 100% [14].

При компьютерной томографии обнаруживается снижение плотности паренхимы печени («большая серая печень»). С помощью инструментальных визуализирующих методов не представляется возможным провести различия между стеатозом печени без воспаления и НАСГ. Надежные неинвазивные методы диагностики НАСГ отсутствуют. Точно различить стеатоз, стеатогепатит и фиброз без биопсии представляется проблематичным [18,48].

И все же по поводу целесообразности биопсии печени для диагностики НАСГ в клинической практике однозначного мнения нет. Аргументами против биопсии являются в целом хороший прогноз заболевания у большинства больных с НАСГ, отсутствие методов эффективного лечения, риск и стоимость биопсии. Биопсия печени не показана в тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме [28].

Тем не менее, морфологическое исследование печени остается наиболее точным методом диагностики НАСГ. А. Sanyal и соавторы показали, что совпадение клинического и гистологического диагнозов при НАСГ до проведения биопсии наблюдалось всего в 56% случаев [55].

Морфологическая картина НАСГ характеризуется крупнокапельным стеатозом преимущественно в зоне 3 ацинуса в сочетании с отсутствием или минимальным количеством телец Маллори (меньшим, чем при алкогольном стеатогепатите), повреждением (баллонная дистрофия) гепатоцитов и лобулярным воспалением (более выраженным, чем портальное), представленным полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарами [20,21,38,54].

Частота обнаружения гиалиновых телец Маллори в значительной степени варьирует (по разным данным, они выявляются в 9-90% случаев НАСГ). S. Iton и соавт. сравнили ультраструктуру телец Маллори при НАСГ и алкогольном гепатите и не выявили каких-либо различий [36].

При постановке диагноза НАСГ важно исключить злоупотребление алкоголем. Сделать это достаточно трудно, так как многие больные, употребляющие алкоголь в чрезмерных количествах, недооценивают или отрицают данный факт. В настоящее время существует ряд маркеров чрезмерного употребления алкоголя. Два из них, наличие трансферрина, частично лишённого сиаловых кислот (углеводедефицитный трансферрин) [49], и митохондриального изофермента АСТ [46], оказались более чувствительными и специфичными, чем обычно используемые маркеры, например, γ -глутамилтрансфераза, средний эритроцитарный объем, активность АСТ и АЛТ. L. Fletcher и соавт. показали, что при выявлении продолжающегося употребления алкоголя чувствительность и специфичность метода определения соотношения трансферрина, частично лишённого сиаловых кислот, и общего трансферрина, превышающего 0,013, составляют соответственно 81 и 98%. Если больной воздерживался от приема алкоголя более 7 дней, это соотношение снижалось в среднем на 28% [29].

Такие распространенные маркеры, как средний эритроцитарный объем, уровень γ -глутамилтрансферазы и соотношение активности АСТ и АЛТ, превышающее 2, не позволяют отличить больных с НАСГ от лиц, злоупотребляющих алкоголем [29].

Клинико-биохимические маркеры НАСГ недостаточно специфичны, в связи с чем программа обследования больного направлена на исключение других заболеваний печени: вирусных (маркеры гепатитов В, С и G); болезни Вильсона-Коновалова (уровень церулоплазмينا крови); врожденной недостаточности альфа-1-антитрипсина; идиопатического гемохроматоза (феррокинетика); аутоиммунного гепатита (титры печеночносpezifических и неспецифических аутоантител)

[21,37,56].

Представления о дифференциальной диагностике НАСГ в последнее время претерпевают значительные изменения. Ранее существовавшие критерии исключения НАСГ (HBV- и HCV-инфекции, генотип HFE, наличие аутоантител) не признаются абсолютными: возможно сочетание HBV-, HCV-инфекции и НАСГ, аутоантитела в 10-25% случаев определяются у больных НАСГ, нередко выявление среди больных НАСГ гетерозигот по HFE. По-прежнему принципиальное значение имеет оценка употребления больным алкоголя, что требует тщательного сбора анамнеза, в т.ч. семейного, с применением специальных опросников [35,51,56].

Иными словами, диагноз НАСГ является наиболее вероятным при исключении других причин заболевания и наличии метаболического синдрома в сочетании с криптогенным поражением печени.

Прогноз. В целом, прогноз для жизни у больных НАСГ благоприятный, и он улучшается при коррекции факторов риска. Ожидаемая продолжительность жизни у больных с НАСГ не ниже, чем у здоровых лиц соответствующего возраста и пола [28,35,37,41]. Установлены факторы риска прогрессирования и развития тяжелого фиброза и цирроза, к которым относятся: возраст >45 лет, ожирение (ИМТ >30 кг/м²), АСТ/АЛТ >1, сахарный диабет II типа [14,15]. Больным, имеющим эти факторы риска, наиболее целесообразно проводить биопсию печени для оценки активности процесса и принятия решения о рациональной терапии.

К неблагоприятным прогностическим критериям тяжелого фиброза и цирроза печени относятся: выраженные нарушения функциональных проб печени; признаки холестаза; существенные иммунологические нарушения; синдром портальной гипертензии, некрозы гепатоцитов и нарушение процессов регенерации [12,22].

Лечение. НАСГ, как правило, протекает бессимптомно, что создает маску «безобидного» заболевания, которое не нуждается в лечении. Однако приблизительно у половины больных с НАСГ развивается прогрессирующий фиброз и у 1/6 – цирроз печени [35,41]. В настоящее время не выявлены какие-либо клинические, лабораторные и гистологические критерии, которые позволили бы точно предсказать вероятность прогрессирования поражения печени или выделить больных со стабильным течением НАСГ.

Общепринятой схемы лечения НАСГ также не существует. Поскольку он чаще всего сочетается с ожирением, необходимо, прежде всего, снижать массу тела. Однако оценить значение этого мероприятия трудно, поскольку таким больным редко удается снизить вес и особенно поддерживать его сниженным достаточно долго. Более того, влияние снижения веса на течение болезни неоднозначно: при быстром падении массы тела гистологические повреждения, характерные для стеатогепатита, прогрессируют, однако при постепенном снижении наблюдается улучшение морфологической картины. Необходимо отметить, что активность трансаминаз на фоне голода и быстрой потери веса нередко снижается или даже становится нормальной, но гистологически при этом отмечается резкое ухудшение состояния печени (центральные некрозы, портальное

воспаление, перипеллюлярный фиброз), за исключением, может быть, степени жировой дистрофии [6,11].

К сожалению, большая часть данных, свидетельствующих об улучшении биохимических показателей у больных НАСГ, снижавших массу тела более чем на 10% от исходной, не подкреплена гистологическим исследованием печени, а активность трансаминаз – слишком недостоверный индикатор состояния печени. Тем не менее, признается, что безопасным и эффективным является снижение веса не более чем на 1,6 кг/нед., достигаемое при суточном калораже 25 ккал/кг идеальной массы тела, и активных физических упражнениях [19].

По данным многоцентровых исследований, в настоящее время нет лекарственных препаратов с научно доказанным влиянием на метаболизм и выведение липидов из гепатоцитов. Однако медикаментозная терапия может существенно повлиять на последствия стеатоза, а именно снизить уровень ПОЛ; связать и инактивировать токсические субстраты в гепатоците, прервать каскад мезенхимально-воспалительных реакций; замедлить прогрессирование фиброза [15,51].

Так как инсулинорезистентность доминирует в патогенезе большинства случаев НАСГ, предпринимались и предпринимаются попытки ее фармакологической коррекции. В частности, накопленный опыт применения бигуанидов при инсулинорезистентном сахарном диабете дает основание для применения препаратов этой группы при НАСГ. Эффекты бигуанидов обусловлены уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, уменьшением инсулинорезистентности, центральным аноректическим действием.

Применение метформина сначала в экспериментах на животных, а затем и у больных НАСГ, приводило к регрессу гепатомегалии, уменьшению стеатоза печени, исчезновению цитолиза. Нормализация биохимических показателей сопровождалась уменьшением гистологической активности НАСГ и степени стеатоза печени [44,57,58].

В 2004 г. в РГМУ и НИИ им. М.Ф. Владимирского изучалась эффективность метформина в лечении больных НАСГ, не страдающих сахарным диабетом II типа или нарушенной толерантностью к глюкозе. Метформин назначали в стандартной дозе 1750-2000 мг/сут в течение года. Оценивали динамику клинических и биохимических проявлений, а также гистологических изменений в печени. Через 12 месяцев после начала терапии степень инсулинорезистентности уменьшилась у 86,6% больных, статистически значимо уменьшилась масса тела и уровень АД, показатели АЛТ и АСТ (80% больных), коррекция дислипидемии была достигнута в 46,6% случаев. В биоптате печени значимо уменьшилась выраженность стеатоза, некровоспалительных изменений печени и баллонной дистрофии гепатоцитов, однако влияния метформина на степень выраженности фиброза не было отмечено [1].

Тиазолидиндионы (глитазоны) – недавно открытый класс лекарственных средств, селективно улучшающих инсулиночувствительность (т.н. инсулиновые сенситайзеры). Применение глитазонов второго поколения (пиоглитазон, росиглитазон) у больных НАСГ в течение 12 месяцев приводило к достоверному улучшению биохимических показателей крови, уменьшению стеатоза и выраженности некровоспалительных изменений

в печени [47,50]. Необходимо помнить, что положительная биохимическая динамика на фоне применения глицерофосфатов развивается только после коррекции гиперинсулинемии, то есть на 3-4 месяце терапии. Назначение пиоглиита в дозе 30 мг/сут в течение 6 месяцев сопровождалось повышением усвоения глюкозы периферическими тканями, снижением глюконеогенеза в печени, а также падением содержания свободных жирных кислот и ФНО- α в крови [33].

Патогенетическое оправдание при НАСГ использование антиоксидантов, но для оценки их реальных перспектив при НАСГ требуется продолжение исследований, так как положительное влияние этих препаратов на биохимические показатели не сопровождается очевидным гистологическим улучшением при проведении повторных гепатобиопсий. Назначение в течение 12 месяцев больным НАСГ бетаина (20 г/сут), повышающего содержание S-аденозилметионина в гепатоцитах, приводит к улучшению биохимических показателей, но не влияет на гистологические характеристики НАСГ [12]. Аналогичные результаты получены при применении в течение 3 месяцев предшественника глутатиона — N-ацетилцистеина (1 г/сут) и 12-месячном назначении витамина E (300 мг/сут) [33].

Так как бактериальный эндотоксин вызывает избыточную активацию клеток Купфера, а они, в свою очередь, избыточно продуцируют ФНО- α , усиливающий проявления инсулинорезистентности, при лечении НАСГ необходима коррекция эндотоксемии, которая чаще проводится лактулозой. Лактулоза способствует улучшению клинического состояния больных с НАСГ и оказывает положительное влияние на гистологические характеристики печени. Применяют лактулозу по 20 мл/сут в течение 1-2 месяцев [2].

Одним из наиболее эффективных препаратов «гепатопротекторной» направленности в лечении НАСГ, на сегодняшний день, считается урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Первое исследование по эффективности применения УДХК у больных НАСГ было проведено в 1996 году. Оно показало, что прием УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут в течение года приводит к значительному снижению активности АЛТ, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы в крови и уменьшению стеатоза печени [40].

Имеются данные о положительном эффекте длительного применения эссенциальных фосфолипидов в больших дозах при АБП. Учитывая схожесть патогенеза АБП и НАСГ, ряд авторов считают целесообразным назначение эссенциала Н. Однако оценить эффект этого препарата не представляется возможным из-за отсутствия крупномасштабных клинических испытаний [9].

Неплохие результаты получены при использовании у больных НАСГ высокодозной α -липовой кислоты (Берлитион®), обладающей мощным антиоксидантным эффектом и действующей на одно из основных звеньев патогенеза НАСГ. На фоне лечения значительно уменьшилась выраженность астеновегетативного и диспептического синдромов, снизились показатели цитолиза и холестаза [8].

Хотя гипертриглицеридемия часто ассоциируется с НАСГ, однако препараты, снижающие уровень липидов в крови, в лечении гепатита не эффективны и не применяются. У части больных с атерогенной дислипидемией лечение статинами на фоне стеатогепатита может приводить к развитию лекарственного поражения печени — статиновому гепатиту. Наличие стеатогепатита требует дифференцированного подхода к назначению гиполлипидемических препаратов или поиска альтернативных методов лечения [7].

Хирургические методы. Как показали специальные исследования, у больных с массой тела 175% от идеальной, до проведения гастропластики по поводу ожирения НАСГ выявлялся в 73% случаев; спустя год после операции — в 40%. Уменьшалась выраженность воспалительных изменений в печени. Снижение веса в течение года после операций подобного рода наблюдается у 12-42% больных [45]. В условиях прогрессирования печеночной недостаточности может потребоваться проведение ортотопической трансплантации печени (ОТП). При наблюдении за 30 больными с НАСГ-индуцированным циррозом после трансплантации стеатоз в течение 5 лет развивался у всех больных (особенно в случае сохранения факторов риска), однако только у 3 больных был стеатогепатит, у одного из них с прогрессирующим фиброзом. Таким образом, в целом ОТП остается эффективным методом лечения печеночной недостаточности при НАСГ, но ее отдаленные результаты требуют уточнения [39].

NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS: THE MODERN DATA

A.V. Davydova

(Irkutsk State Medical University)

In the article the data on prevalence, aetiology, pathogenesis, clinical manifestations of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is presented. Modern approaches to diagnosis, differential diagnosis and therapy NASH are shown.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цодиков Г.В. и др. Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите // Клинический персп. гастроэнтерол., гепатол. — 2004. — № 6. — С.11-14.
2. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клинический персп. гастроэнтерол., гепатол. — 2004. — № 3. — С.20-27.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 4. — С.21-25.
4. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинический персп. гастроэнтерол., гепатол. — 2003. — № 3. — С.2-7.
5. Зиллов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // Клинический персп. гастроэнтерол., гепатол. — 2005. — № 5. — С.14-19.
6. Ильченко Л.Ю. Принципы лечения неалкогольного стеатогепатита // Фарматека. — 2005. — Т. 109, № 14. — С.21-24.
7. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шенелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // Тер. арх. — 2003. — № 8. — С.12-15.
8. Подымова С.Д., Давлетшина И.В., Морозова Н.Ю. Клиническое применение α -липовой кислоты (Берлитион®) у больных хроническими заболеваниями печени

- ни // Клини. фармакол. и терапия. — 2004. — № 1. — С. 12-15.
9. Федоров И.Г., Никитин И.Г., Сторожак Г.И. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение // Consilium medicum. — 2004. — № 6. — С. 401-404.
 10. Хазанов А.И. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатологии, колопроктологии. — 2005. — № 2. — С. 26-32.
 11. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонов Н.А. и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 47-52.
 12. Abdelmalek M., Angulo P., Jorgensen R.A. et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 2711-2717.
 13. Adams L.A., Lymp J.F., Sauver S.J. et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population based cohort study // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 113-121.
 14. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 1702-1704.
 15. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, № 16. — P. 1221-1231.
 16. Belentani S. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 112-117.
 17. Bencheqroun R., Duvoux C., Luciani A. et al. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in a patient with nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2004. — Vol. 28, № 5. — P. 497-499.
 18. Bookman I.D., Guindi M., Heathcote E.J. Distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from fatty liver: serum-free fatty acids, insulin resistance, and serum lipoproteins // Liver Int. — 2006. — Vol. 26, № 5. — P. 561-571.
 19. Brown A.J., Tendler D.A., McMurray R.G. et al. Polycystic ovary syndrome and severe nonalcoholic steatohepatitis: beneficial effect of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings // Endocr. Pract. — 2005. — Vol. 11, № 5. — P. 319-324.
 20. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis // Semin. Diagn. Pathol. — 2005. — Vol. 22, № 4. — P. 330-338.
 21. Brunt E.M., Ramrakhiani S., Cordes B.G. et al. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease // Mod. Pathol. — 2003. — Vol. 16. — P. 49-56.
 22. Charlton M., Kasparova P., Weston S. et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease // Liver Transpl. — 2001. — Vol. 7. — P. 608-614.
 23. Chitturi S., Abeygunasekera S., Farrell G.C. et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome // Hepatology. — 2002. — Vol. 35. — P. 373-379.
 24. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1649-1657.
 25. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 960-967.
 26. Collantes R. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity // Cleveland Clinic Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 71, № 8. — P. 657-664.
 27. Farrell G.C. Drugs and steatohepatitis // Semin. Liver Dis. — 2002. — Vol. 22. — P. 185-194.
 28. Fassio E., Alvarez E., Dominguez N. et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies // Hepatology. — 2004. — Vol. 40, № 4. — P. 820-826.
 29. Fletcher L.M., Kwok-Gain I., Powell E.E. et al. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis // Hepatology. — 1991. — Vol. 13. — P. 455-459.
 30. Fu J.F., Liang L., Wang C.L. et al. Nonalcoholic steatohepatitis in obese children: the prevalence and possible mechanism // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. — 2006. — Vol. 35, № 1. — P. 64-68.
 31. Hai S., Kubo S., Shuto T. et al. Hepatocellular carcinoma arising from nonalcoholic steatohepatitis: report of two cases // Surg. Today. — 2006. — Vol. 36, № 4. — P. 390-394.
 32. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128 (suppl 2). — A-542.
 33. Hanefeld M. Pharmacokinetics and clinical efficacy of pioglitazone // Int. J. of Clinical Practice. — 2001. — Vol. 121. — P. 19-27.
 34. Hasegawa T., Yoneda M., Nakamura K. et al. Plasma transforming growth factor- β 1 level and efficacy of α -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1667-1672.
 35. Hui J.M., Kench J.G., Chitturi S. et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C // Hepatology. — 2003. — Vol. 38, № 2. — P. 420-427.
 36. Iton S., Matsuo S., Ichinoe A. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis with Mallory's hyalin with ultrastructural study of one case // Dig. Dis. Sci. — 1982. — Vol. 27. — P. 341-346.
 37. Jansen P.L. Nonalcoholic steatohepatitis: diagnosis, pathogenesis, treatment and prognosis // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2005. — Vol. 149, № 6. — P. 289-294.
 38. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, № 6. — P. 1313-1321.
 39. Kotlyar D.S., Campbell M.S., Reddy K.R. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, № 6. — P. 1370-1378.
 40. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S. et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study // Hepatology. — 1996. — Vol. 23. — P. 1464-1467.
 41. Lipez Diuquey Puerta M., Casal Esteban V., Barbado Hernández F.J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis, the enigma of bad progression // An. Med. Interna. — 2005. — Vol. 22, № 2. — P. 85-87.
 42. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. — 1980. — Vol. 55. — P. 434-438.
 43. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // Hepatology. — 2003. — Vol. 37. — P. 917-923.
 44. Marchesini G. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 893-894.
 45. Medina J., Fernandez-Salazar L.I., Garcia-Buey L. et al. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, № 8. — P. 2057-2066.
 46. Nalpas B., Vassault A., Charpin S. et al. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit // Hepatology. — 1986. — № 6. — P. 608-614.
 47. Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehner K.R. et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis following 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 1008-1017.
 48. Palekar N.A., Naus R., Larson S.P. et al. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Liver Int. — 2006. — Vol. 26, № 2. — P. 151-156.
 49. Poupon R.E., Schellenberg F., Nalpas B., Weill J. Assessment of the transferrin index in screening heavy drinkers from a general practice // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1989. — № 13. — P. 549-553.
 50. Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G.I. et al. A Pilot Study of Pioglitazone Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis // Hepatology. — 2004. — Vol. 39, № 1. — P. 188-196.
 51. Roberts E.A., Yap J. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): approach in the adolescent patient // Curr. Treat. Options Gastroenterol. — 2006. — Vol. 9, № 5. — P. 423-431.
 52. Roberts E.A. Steatohepatitis in children // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 16. — P. 749-765.
 53. Saibara T. Nonalcoholic steatohepatitis in Asia-Oceania // Hepatol. Res. — 2005. — Vol. 33, № 2. — P. 64-67.
 54. Sakhuja P., Malhotra V. Nonalcoholic steatohepatitis — a histological perspective // Indian J. Pathol. Microbiol. — 2006. — Vol. 49, № 2. — P. 163-172.
 55. Sanyal A.J. The intrahepatic and extrahepatic metabolic abnormalities associated with nonalcoholic steatohepatitis. // In: Leuschner U., James O., Dancygier H. (eds.): Steatohepatitis (NASH and ASH). — Boston, London: Kluwer Academic Publishers Dordrecht, 2001. — P. 172-181.
 56. Sanyal A.J., Banas C., Sargeant C. et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C // Hepatology. — 2006. — Vol. 43, № 4. — P. 682-689.
 57. Urso R. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 355-356.
 58. Uygun A., Kadayifci A. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 537-544.
 59. Wanless I.R. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // Hepatology. — 1990. — Vol. 11. — P. 74-80.
 60. Willner I.R. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 2957-2961.