

**ЗНАЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Собирова Г.Н.

Республиканский специализированный научно - практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент

В последние годы во многих странах мира отмечается рост количества больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) – самостоятельной нозологической формой хронического поражения печени невирусного и неалкогольного генеза, для которого характерна жировая дистрофия печени с воспалительно-некротическими изменениями ее паренхимы и стромы. НАЖБП выявляется у 15-30% населения западноевропейских стран и США и у 15% населения стран Азии [1]. Среди лиц с избыточной массой тела частота выявления различных форм НАЖБП составляет 58-74%, а при патологическом ожирении 95-100% [2]. В настоящее время НАЖБП рассматривается как обязательный компонент метаболического синдрома. НАЖБП объединяет спектр хронических клинико-морфологических изменений в печени: стеатоз и стеатогепатит (НАСГ). У 10-15 % пациентов стеатоз печени переходит в НАСГ [3]. Основными задачами лечения пациентов с НАЖБП являются предотвращение прогрессирования болезни до стадии цирроза печени и печеночно-клеточной недостаточности; уменьшение выраженности инсулинорезистентности; снижение активности сывороточных трансаминаз; уменьшение выраженности стеатоза печени; повышение качества жизни больных [4,5]. Для купирования явлений воспаления, торможения фиброза используют гепатопротекторы. Одним из них является урсодезоксихолевая кислота.

Целью нашего исследования явилось оценить влияние урсодезоксихолевой кислоты на клинико-биохимические параметры и липидный спектр у больных неалкогольной жировой болезнью печени в составе комплексной терапии больных.

Материал и методы: В исследование было включено 48 больных с НАЖБП, из них 19 мужчин и 29 женщин в возрасте от 34 до 60 лет. Средний возраст составил $45,9 \pm 12,6$ лет ($43,2 \pm 13,5$ года – у мужчин, $48,6 \pm 11,7$ года – у женщин). Диагноз устанавливался по данным ультразвуковых исследований (по Бацкову С.С., 1995). Стеатогепатоз (СГ) печени был выявлен у 21 пациента, НАСГ у 27. Больные на фоне базовой терапии получали урсодезоксихолевую кислоту (Урсосан) (У) в дозе 10 мг на кг массы тела в течение 3 месяцев. Всем больным проводился клинико-лабораторный и инструментальный (УЗИ печени и желчного пузыря) мониторинг до и после лечения. Выраженность клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов оценивалась путем самонаблюдения с использованием балльного шкалирования (визуально-аналоговая шкала) при значениях: 0-отсутствие симптома, 5-максимальная его выраженность. Проводились биохимические исследования сыворотки крови: АСТ, АЛТ, билирубин, ЩФ, ГГТП; оценивался липидный спектр по параметрам: общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП), коэффициент атерогенности (КА).

Результаты исследований. Клинические проявления основного заболевания обследуемых больных в основном укладывались в виде болевого и диспептического синдромов. Так, большинство больных жаловались на малоинтенсивные боли в области правого подреберья, чувство горечи во рту, вздутие живота, склонность к запорам. Почти у половины больных отмечались умеренное увеличение печени, обложенность языка бело-желтым налетом, вздутие живота.

Больных НАЖБП с сопутствующими явлениями дискинезии желчного пузыря несколько больше беспокоили периодические приступообразные боли в области правого подреберья (чаще после погрешностей в питании). У них также определялась болезненность при пальпации в проекции желчного пузыря. Подавляющее большинство больных отмечали плохую переносимость жирной и мучной пищи.

В результате проведенной патогенетической терапии было отмечено, положительная клиническая динамика, что выражалось ликвидацией у большинства больных как проявлений абдоминально-болевого, так и диспептического синдромов. Было отмечено, что средняя скорость

купирования этих симптомов у больных со НАСГ составляла $20, 0 \pm 4, 5$ дня, тогда как этот показатель в группе больных со СГ было достоверно большим – $35, 5 \pm 4, 3$ дня ($p < 0, 05$).

У 54,1% больных имел место вегетодистонический синдром, проявляющийся психоэмоциональной неустойчивостью, бессонницей, раздражительностью, головной болью. Диспептический синдром наблюдался у 50%, абдоминально-болевым — у 47,9%. После проведенной терапии мы выявили выраженное улучшение клинической симптоматики у большинства больных. (табл.1).

Таблица 1. Динамика проявлений клинических синдромов у больных с ХГ до и после лечения

Клинический симптом	До лечения	После лечения
Вегетодистонический	26	4
Диспептический	24	2
Абдоминально - болевой	23	1
Увеличение печени	33	12

Таблица 2. Средняя активность АЛТ (Е/л), АСТ (Е/л) и билирубина (мкмоль/л) у больных СГ и НАСГ в ходе лечения

День исследования	Исследуемые пациенты	
	СГ n=21	НАСГ n=27
АЛТ до лечения, Ед/л	$31,1 \pm 9,1$	$75,5 \pm 22,4$
АЛТ после лечения, Ед/л	$24,2 \pm 6,4$	$31,8 \pm 7,3^*$
АСТ до лечения, Ед/л	$29,2 \pm 9,1$	$56,6 \pm 12,6$
АСТ после лечения, Ед/л	$21,1 \pm 3,1$	$24,8 \pm 6,8^*$
билирубин до лечения, мкмоль/л	$20,1 \pm 6,1$	$29,5 \pm 62,5$
билирубин после лечения, мкмоль/л	$12,2 \pm 5,4$	$14,8 \pm 4,8$

Оценка биохимических исследований сыворотки крови у больных со СГ и НАСГ оценивалась до лечения, через 3 месяца. Важное практическое значение имела коррекция выявленных изменений биохимических тестов у больных НАЖБП в процессе лечения. Так, динамика трансаминаз и билирубина у больных НАЖБП в ходе терапии с использованием Диалипона по сравнению с показателями до лечения представлена в таблице 3.

Изучение липидного обмена у пациентов с СГ и НАСГ (табл. 3) демонстрирует значительные нарушения фактически всех показателей липидограммы. Нарушения липидного обмена были выявлены у 41 (85,4%) пациентов и степень их выраженности зачастую коррелировала со степенью стеатоза. Так, содержание общего холестерина было выше референтных величин и составило у пациентов с СГ I-II ст. $8,2 \pm 1,7$ ммоль/л и $8,3 \pm 1,0$ ммоль/л - у больных НАСГ. Коэффициент атерогенности мы определяли по формуле: (общий холестерин – ЛПВП)/ЛПВП. Это соответствовало показателям: $6,4 \pm 0,9$ - СГ I-II ст. и $10,8 \pm 1,0$ – НАСГ. Однако максимальные показатели как общего холестерина, так и коэффициент атерогенности выявлялись у пациентов с СГ III-IV ст. ($9,3 \pm 1,3$ ммоль/л и $6,0 \pm 1,2$ соответственно, $p < 0,05$). Уровень триглицеридов сыворотки крови был максимальным у пациентов с СГ I-II ст. ($2,8 \pm 0,6$ ммоль/л), в то время как у больных СГ III-IV ст. и НАСГ он достигал значений $2,1 \pm 0,9$ ммоль/л и $1,8 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно. Обращает на себя внимание факт прогрессирующего роста показателей липопротеидов низкой плотности, который достигал у пациентов с СГ III-IV ст. достоверных различий по сравнению с больными СГ I-II ст. ($7,3 \pm 1,2$ ммоль/л против $4,5 \pm 1,0$ ммоль/л, $p < 0,05$), и несколько снижался в группе НАСГ ($6,7 \pm 1,1$ ммоль/л). Таким образом, при исключении у пациентов токсической этиологии развития НАЖБП (при развитии стеатоза печени вследствие приема гепатотоксичных препаратов или веществ), позволяет рассматривать нарушения липидного обмена как одно из ведущих звеньев патогенеза настоящего заболевания.

После курса терапии мы выявили выраженные сдвиги в показателях липидограммы. Общий холестерин снизился у больных как с СГ, так и НАСГ. Так у больных со СГ I и II ст. данный

показатель составлял $5,4 \pm 1,2$; СГ III-IV ст. - $5,8 \pm 1,2$; НАСГ - $5,8 \pm 1,1$ ммоль/л. Аналогичную тенденцию мы выявили в других показателях липидограммы. Триглицериды были снижены у больных со СГ I - II ст. на 36%, со СГ III-IV ст. на 24 % и у пациентов с НАСГ на 39%. Кроме того мы выявили позитивные сдвиги у больных с НАЖБП в показателях липопротеидов высокой плотности, что выражалось увеличением показателя на 68% у больных со СГ I - II ст., двукратным увеличением у остальных пациентов.

Таблица 3. Показатели липидограммы у больных НАЖБП, $M \pm m$

Показатели	СГ I-II ст. (n=13)	СГ III-IV ст. (n=8)	НАСГ (n=27)
Общий холестерин, ммоль/л	$8,2 \pm 1,7$	$9,3 \pm 1,3$	$8,3 \pm 1,0$
Триглицериды, ммоль/л	$2,8 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,7$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,2 \pm 1,1$	$3,3 \pm 1,0^*$	$3,9 \pm 1,4$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,5 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$
Коэффициент атерогенности	$6,4 \pm 0,9$	$12,2 \pm 1,2^*$	$10,8 \pm 1,0$

Таблица 4. Показатели липидограммы у больных НАЖБП после лечения, $M \pm m$

Показатели	СГ I-II ст. (n=13)	СГ III-IV ст. (n=8)	НАСГ (n=27)
Общий холестерин, ммоль/л	$4,4 \pm 1,2$	$5,9 \pm 1,2$	$5,8 \pm 1,1$
Триглицериды, ммоль/л	$1,8 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,9$	$1,1 \pm 0,8$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,6 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,5 \pm 1,0$	$7,3 \pm 1,2$	$6,7 \pm 1,1$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$
Коэффициент атерогенности	$1,75 \pm 0,7$	$3,5 \pm 1,1$	$3,1 \pm 0,9$

Показатели липопротеидов низкой и очень низкой плотности были также снижены в 2 и более раз. Коэффициент атерогенности нормализовался у больных с СГ I – II ст. и приблизился к нормальным значениям у остальных пациентов.

Выводы

1. Применение урсодезоксихолевой кислоты при лечении НАЖБП является патогенетически обоснованным, поскольку она способствует своевременной регрессии основных клинических проявлений и биохимических синдромов НАСГ, а, следовательно, предотвращает прогрессирование болезни.

2. Включение в схему лечения больных с НАЖБП урсодезоксихолевой кислоты стабилизирует липидный обмен, восстанавливает энергетический потенциал клеток печени.

Использованная литература

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. Москва, 2009. С. 1-20.
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Рус. мед. журн. – 2005. Т. 13, № 26. С. 1706-1720.
- Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинко-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Тер. арх. - 2006. Т. 78, №4. С. 32-38.
- Saibara T. et al. Clinical features and therapeutic strategy for tamoxifen induced nonalcoholic steatohepatitis (NASH) // Prague hepatology meeting 2010. – P. 99.
- Sanyal A. J. NASH: Emerging concepts in clinical impact, evaluation and care. // Prague hepatology meeting 2010. – P. 52-57.