

УДК 616.36-003.829	UDC 616.36-003.829
НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ	NON-ALCOHOLIC FATTY HEPATOSIS
Корочанская Наталья Всеволодовна – д.м.н., профессор <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия</i>	Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD, professor <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HPE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia</i>
Нелипа Людмила Олеговна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Nelipa Ludmila Olegovna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
В статье представлен разбор клинического случая наблюдения неалкогольной жировой болезни печени у пациентки, имеющей полиморбидный фон. Приводится обзор литературных источников по вопросам диагностики и лечения этого заболевания.	The article presents the clinic case of non-alcoholic fatty hepatitis in female patient with polymorbide background. The literature review of diagnostics and treatment of the disease is displayed.
Ключевые слова: НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ, ПОЛИМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ	Key words: NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, HEPATIC STEATOSIS, POLYMORBIDE PATIENT, INSULINORESISTENCY

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается в настоящее время как неинфекционная эпидемия. С этой довольно многоликой и многогранной проблемой практикующие врачи встречаются не только в гастроэнтерологии, но и в ряде других разделов терапии. В последние годы такое патологическое состояние, получившее название «метаболический синдром», привлекло внимание таких специалистов, как эндокринолог и кардиолог.

Некоторые исследователи предполагают, что НАЖБП следует считать компонентом метаболического синдрома (Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей. Болезни печени по Шиффу. Введение в гепатологию. М., 2011. С. 569). Как показывает практика, развитие метаболического синдрома у многих пациентов может указывать на параллельное существование и НАЖБП, что обусловлено метаболизмом жиров и углеводов в организме. В Национальном руководстве по гастроэнтерологии употребляется синонимичное понятие этой патологии – «метаболический гепатит».

Хроническое заболевание НАЖБП включает в себя несколько клиничко-морфологических форм: стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз. Они встречаются у лиц, которые не злоупотребляют алкоголем или не принимают его более 20 г в сутки (в пересчете на чистый этанол).

Показатель распространенности НАЖБП в разных странах варьирует, в России в среднем он соответствует 20 %. В настоящее время это заболевание «помолодело», то есть оно встречается у пациентов гораздо моложе тех, у которых оно обычно диагностируется, а также у лиц с нормальной массой тела.

В основе патогенеза НАЖБП лежит инсулинорезистентность – нарушение количества и чувствительности рецепторов к инсулину

(Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2008. С. 626). Поэтому подавляющее большинство пациентов – лица, страдающие ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, имеющие дислипидемию. К этиологическим факторам заболевания можно отнести: некоторые болезни обмена веществ, например болезнь Вильсона – Коновалова, лекарственные препараты, длительное парентеральное питание, быстрое снижение массы тела или наоборот высокая «белковая нагрузка», сочетающаяся с увеличением массы тела, например у спортсменов, синдромы мальабсорбции и избыточного бактериального роста тонкой кишки.

Патогенетические механизмы НАЖБП многогранны, но в качестве модели развития заболевания предложена теория «двух ударов». Так называемый «первый удар» – избыточное поступление в клетки печени свободных жирных кислот из экзогенных липидов и собственно – стеатоз, особенно это четко прослеживается при висцеральном ожирении. При формировании инсулинорезистентности увеличивается липолиз в адипоцитах, а свободные жирные кислоты в избыточном количестве поступают в гепатоциты. «Второй удар» – это формирование воспалительных изменений в клетках печени – стеатогепатит, для которого, наряду с вышеописанными механизмами, характерно как одновременное, так и последовательное развитие. Это в значительной степени связано с истощением функциональной активности митохондрий. В результате в системе цитохрома запускается микросомальное окисление липидов, происходит образование активных форм кислорода, повышается продукция провоспалительных цитокинов, в печени формируются очаги воспаления, происходит гибель гепатоцитов, запускается процесс апоптоза, и в нем главную роль играет основной индуктор – TNF-альфа1.

Следующие этапы повреждения органа – фиброз и цирроз печени, зависящие от компенсации процесса стеатоза, от сохранения

повреждающих факторов, отсутствия соответствующей корректной фармакотерапии (Минушкин О. Н. Неалкогольный стеатогепатоз печени, диагностика, лечебные подходы // Лечащий врач. 2012. № 2).

Диагностика заболевания

Жировая болезнь печени – больше морфологическое понятие, так как на ранних стадиях клинической симптоматики недостаточно. Если раньше к «золотому стандарту» относился такой метод, как пункционная биопсия, то в настоящий момент это не обязательная процедура в том случае, когда для ее проведения нет четких абсолютных показаний. Для диагностики заболевания необходимо руководствоваться тем арсеналом диагностических средств, которые доступны, быстро применимы в условиях как поликлинического, так и амбулаторно-лечебного звена.

Кроме тщательного сбора анамнеза и наличия сопутствующих заболеваний, о чем подробно было сказано выше, необходимо проводить тщательный осмотр пациента с измерением антропометрических данных – индекс Кетле и окружность талии, по которым можно подсчитать степень ожирения.

Среди инструментальных методов немаловажное место занимают ультразвукография органов брюшной полости, а также компьютерная томография. С помощью этих методов исследования определяется степень эхогенности паренхимы печени (она повышена). При УЗ-исследовании используется специфический термин для обозначения стеатогепатоза – «большая белая печень», что отображает степень ее ожирения.

При использовании этого метода исследования выявляются гепатомегалия, признаки портальной гипертензии: спленомегалия, дилатация воротной и селезеночной вен, очень часто – холестероз желчного пузыря или желчнокаменная болезнь.

Лабораторные показатели

По биохимическому анализу крови можно видеть маркеры цитолиза и холестаза: повышение показателей АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина. В отличие от алкогольного гепатита, повышение АЛТ преобладает над уровнем АСТ, а при соотношении АЛТ/АСТ более 2 является прогностически неблагоприятным признаком. Щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза, а также уровень билирубина, как правило, не более 1,5–2-кратного превышения от нормы часто выявляются не в сочетании с повышенным уровнем трансаминаз. С учетом полиморбидного фона заболевания нами оценивался уровень глюкозы в крови, липидный профиль, а также белково-синтетическая функция печени (общий белок, альбумин) (Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинический разбор: тучная пациентка с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемия // Лечащий врач. 2010. № 10).

Рассмотрим клинический случай НАЖБП у пациентки, которая наблюдалась в гастроэнтерологическом центре.

Пациентка П., 52 лет, обратилась с жалобами на снижение работоспособности, повышенную утомляемость. Во время диспансеризации, проведенной в поликлинике, у пациентки было выявлено повышение уровней «печеночных проб»: АСТ, АЛТ, ГГТП. По этому поводу она была направлена на консультацию в гастроэнтерологический центр. Больше никаких жалоб она не предъявляла. При более тщательном опросе было выявлено, что по консистенции стул был часто неоформленным 1–2 раза в день, но регулярный. Астенический синдром и нарушение стула наблюдалось в течение нескольких лет.

Следует отметить, что пациентка среднего возраста всегда была полной женщиной, прогрессивно набирала вес, и в 35 лет у нее диагностировали ожирение II степени. На момент поступления в клинику ее индекс массы тела (ИМТ) составлял 34,6 кг/м². Такая тенденция была связана с образом жизни и диетическими пристрастиями больной: питание нерегулярное, основной прием жирной пищи приходился на вечер, (жительница сельской местности имела свое подсобное хозяйство).

При объективном осмотре состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розовые, фиолетово-малиновые стрии на коже живота. Периферических отеков нет. Рост – 170 см, вес – 100 кг, ИМТ – 34,6 кг/м². Антропометрические маркеры абдоминального типа ожирения: окружность талии (ОТ) – 110 см. Живот увеличен в объеме за счет абдоминального ожирения, безболезненный при пальпации, печень – на 1,0–1,5 см от края правой реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, край мягкой эластической консистенции, безболезненный, селезенка не пальпируется. Женщина находилась в менопаузе, гормональная заместительная терапия не проводилась.

По данным лабораторного исследования: повышение уровня общего холестерина крови – 6,8 ммоль/л, сывороточные трансаминазы были повышены более чем в 3 раза: АЛТ – 110 Ед./л, АСТ – 102 Ед./л, ГГТП – 180 Ед./л; остальные показатели (амилаза, липаза, уровень общего и прямого билирубина) – в норме. Общий анализ крови – без патологических отклонений показателей от нормы, HCVAb и HBsAg – не обнаружены, аутоиммунные маркеры заболеваний печени также не были выявлены.

По данным УЗИ брюшной полости у пациентки имелись не только проявления жировой болезни печени, но и поражение желчевыводящих путей: печень увеличена, паренхима повышенной эхогенности, с выраженными явлениями стеатоза. Желчный пузырь: стенки уплотнены, не утолщены, желчь густая. Поджелудочная железа: несколько увеличена в

размерах, повышенной эхогенности. Алкоголь не употребляет, остальные вредные привычки и прием гепатотоксичных препаратов отрицает.

Клинический диагноз следующий: Стеатогепатит (дисметаболический) умеренной степени активности. Хронический панкреатит с умеренно нарушенной внешнесекреторной функцией в стадии неполной ремиссии. Ожирение II степени (ИМТ – 34,6 кг/м²).

Этот диагноз подтверждали вышеописанные клинико-лабораторные синдромы: цитолитический, холестатический, отсутствие алкогольной, вирусной и аутоиммунной этиологии, наличие абдоминального ожирения, данные объективного осмотра и ультразвукового исследования органов брюшной полости, наступление менопаузы.

Тактика ведения пациентки: учитывая ее высокую социальную активность, трудоспособный возраст, прогрессирование астенического синдрома, было рекомендовано проведение следующих лечебных мероприятий.

1. Пересмотр образа жизни и питания как основного лечебного фактора – исключить или ограничить легкоусвояемые углеводы и жирную пищу, разделив ее прием на 5–6 раз в день, при этом снизить калорийность пищи до 1500–1200 ккал в сутки.

2. Для нормализации стула было рекомендовано использовать полиферментные препараты – панкреатин 10 000 Ед. для компенсации дисфункции внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы.

3. В качестве основного гепатопротектора был выбран лекарственный препарат – L-орнитин-L-аспартат, при этом учитывали повышенные «печеночные пробы», прогрессирование астенического синдрома и новые данные доказательной медицины, свидетельствующие об антифибротическом и антиоксидантном действии препарата. L-орнитин-L-аспартат в дозе 5 г три раза в день курсами по 4 недели через каждый месяц.

Пациентка была полностью удовлетворена результатами лечения. Через месяц на повторном приеме она отметила, что астенический синдром был полностью купирован уже с первых дней приема лекарственного препарата. За месяц ее вес снизился на 2 кг (необходимое условие эффективного лечения – постепенное уменьшение веса, желательно, не более 3 кг в месяц), а лабораторные показатели сократились почти в два раза: АЛТ – 70 Ед./л, АСТ – 56 Ед./л, ГГТП – 120 Ед./л.

Пациентка продолжает наблюдаться в условиях гастроэнтерологического центра. С учетом предложенной ей тактики лечения в течение следующего года и в условиях дальнейшего наблюдения она продолжала прием L-орнитин-L-аспартата в дозе 15 г в сутки (в режиме 4-недельного приёма, чередуя с 4-недельным перерывом), при этом выполняя описанные выше диетические рекомендации.

Обсуждение

Как было сказано, в последнее время актуальность решения проблемы распространения неалкогольной болезни печени обусловлена не только процессами урбанизации современного общества, социальной адаптации, но и успехами медицины в области диагностики этого заболевания. Это практически такая же распространенная проблема, как и «общее ожирение». НАЖБП диагностируется у пациентов трудоспособного возраста, которые занимают активную социальную позицию. Поэтому лечение должно быть направлено на достижение высшей цели – улучшение качества жизни. В то же время необходимо мотивировать пациентов контролировать процесс выздоровления, при этом продолжать наблюдение за их состоянием и настаивать на регулярном посещении врача.

Появилось много новых неинвазивных диагностических тестов: «ФиброМакс», «ФиброТест», шкала оценки фиброза (для ее расчета

учитываются антропометрические данные), «Original European Liver Fibrosis (OELF) test», фиброэластометрия. При наличии возможностей применение этих тестов позволяет с большей точностью подойти к выбору тактики лечения конкретного пациента.

Арсенал лечебных мероприятий многообразен. Используются препараты различных групп, среди которых в качестве гепатопротекторов назначаются метаболические препараты с антиоксидантным, антифибротическим действием: витамин Е, эссенциальные фосфолипиды и их комбинация с метионином и глицирризиновой кислотой, адеметионин, L-орнитин-L-аспартат, силимарин, метадоксин. Для полиморбидного пациента необходимо корректировать сопутствующие патологии: гипертоническую болезнь, сахарный диабет, ожирение, патологию репродуктивной системы у женщин и т.д. (Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Авалуева Е. Б., Айламазян Э. К., Власов Н. Н., Гриневич, В. Б., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Хорошина Л. П., Жесткова Н. В., Орешко Л. С., Дуданова О. П., Добрица В. П., Турьева Л. В., Тирикова О. В., Козлова Н. М., Елисеев С. М., Гумеров Р. Р., Венцак Е. В., Алешина Е. И., Гурова М. М., Горячева Л. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Терапия. 2017; 3(13).

В нашем клиническом случае приведена тактика лечения, основанная на использовании препарата L-орнитин-L-аспартата как основного гепатопротектора. Этот лекарственный препарат в основном имел применение в сфере токсического поражения печени, при лечении печеночной энцефалопатии, не связанной с неалкогольным поражением печени. Благодаря новым исследованиям в области изучения этого препарата, его доказанной эффективности при лечении не только неалкогольного стеатогепатита, но и стеатогепатоза, появилась

возможность во многом расширить область его применения. Это связано, прежде всего, с хорошим клиническим эффектом – нормализацией печеночной функции, о чем свидетельствуют нормализация биохимических маркеров, регресс симптомов астенического синдрома, безопасность лекарственного препарата и хорошая его переносимость, сочетаемая с низким процентом побочных действий.

Список литературы

1. *Юджин Р.Шифф* Болезни печени по Шиффу / Р. Шифф Юджин, Ф. Соррел Майкл, С. Мэддрей Уиллис // Введение в гепатологию. – М., 2011.
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2008. – 700 с.
3. *Минушкин О. Н.* Неалкогольный стеатогепатоз печени, диагностика, лечебные подходы / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2012. – № 2.
4. *Драпкина О. М.* Клинический разбор: тучная пациентка с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемия / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // Лечащий врач. – 2010. – № 10.
5. *Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Авалуева Е. Б., Айламазян Э. К., Власов Н. Н., Гриневич В. Б., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Хорошнина Л. П., Жесткова Н. В., Орешко Л. С., Дуданова О. П., Добрица В. П., Турьева Л. В., Тирикова О. В., Козлова Н. М., Елисеев С. М., Гумеров Р. Р., Венцак Е. В., Алешина Е. И., Гурова М. М., Горячева Л. Г.* Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Терапия. – 2017; 3(13).
6. *Бурков С. Г.* Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени / С. Г. Бурков, А. Г. Арутюнов, С. А. Годунова, И. Ю. Гурова, И. В. Егорова, Т. А. Должкова, Ю. Н. Шиковная // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. – № 10.
7. *Ефремов Л. И.* Чревоугодие, ожирение и метаболический синдром в контексте «семи смертных грехов» / Л. И. Ефремов, Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев // Эксперим. клин. гастроэнтер. – 2013; 4:56–61.
8. *Ильницкий А. Н.* Антивозрастная медицина: вопросы гепатологии (пособие для врачей) / А. Н. Ильницкий, В. А. Максимов, И. М. Каримова, Н. М. Позднякова / ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, НОГР. – М., 2016.
9. *Надинская М. Ю.* Гепта-Мерц: биохимические свойства и клинические эффекты / М. Ю. Надинская. – М., 2008. – 87 с.
10. *Осипенко М. Ф.* Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепта-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита / М. Ф. Осипенко, А. В. Редькина, Е. А. Бикбулатова и др. // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2010; 1:35–8.
11. *Павлов Ч. С.* Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани / Ч. С. Павлов, В. Б. Золоторевский, В. Т. Ивашкин и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007; 1: 90.