

УДК 616.36:612.397.81]:615.272.4

## Печень и статины: аспекты взаимоотношений

Т.А. Цапьяк

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: печень, статины, аторвастатин, липримар

Возрастающий интерес мировой медицины к неалкогольной жировой болезни печени обусловлен несколькими факторами: ежегодной рост количества пациентов с ожирением до масштабов эпидемии, соучастие печени в формировании и прогрессировании мета-

онального состояния печени может способствовать развитию дислиппротеидемии (ДЛП) и, наоборот, ДЛП, которая возникает вследствие влияния эндо- и экзогенных факторов, может приводить к формированию стеатоза печени, а в дальнейшем и к стеатогепатиту. Пато-

логическому состоянию печени может способствовать развитию дислиппротеидемии (ДЛП), которая является тенденцией к повышению уровня

на гиперхолестеринемия характерна для стеатогепатита. Воспалительные изменения в гепатоцитах, пораженных жировой дистрофией, способствуют прогрессированию вторичной ДЛП, которая проявляется тенденцией к повышению уровня

Табл. 1

пациенты	Среднее значение показателей				
	АЛТ* ммоль/л	АСТ** ммоль/л	холестерин ммоль/л	билирубин мкмоль/л	метацетинового теста
Жен.(n=14)	1,08±0,37	0,59±0,30	6,88±1,54	16,25±7,35	21,05±4,93
Муж.(n=19)	1,5±0,47	0,70±0,53	6,67±1,15	15,44±4,26	19,43±7,08
Всего(n=34)	1,47±0,47	0,67±0,45	6,76±1,33	15,78±5,79	20,1±6,31

\* - норма 0,1- 0,68 ммоль/л

\*\* - норма 0,1-0,68 ммоль/л

болического синдрома и, наконец, наблюдения последних лет развеяли миф об исключительно доброкачественном течении и определили вероятность развития цирроза и рака печени в исходе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Изменение липидного спектра сыворотки крови, как вариант приобретенного расстройства метаболизма является одним из факторов развития НАСГ, дислиппротеидемии (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) встречаются у этой категории больных в 20-81 % случаев.

Основная проблема коррекции метаболических нарушений в рамках инсулинрезистентности и метаболического синдрома- многофакторность и сложность патогенеза. Печень играет ключевую роль в обмене липидов: в ней синтезируются холестерин, жирные кислоты, гормоноподобные вещества липидной природы, а также липиды и липопротеиды. Таким образом, нарушение функци-

генетической основой развития первичного НАСГ является феномен инсулинрезистентности, важным звеном которого выступает нарушение метаболизма глюкозы и липидов в жировой ткани, что ведет к усилению липолиза и высвобождения свободных жирных кислот. Центральным местом инсулинрезистентности служит печень, где реализуется основной патологический феномен- увеличение утилизации СЖК как альтернатива глюкозе в цикле Рэндла- приводит, с одной стороны, к компенсаторной гиперинсулинемии, а с другой, к каскаду реакций, интенсифицирующих синтез атерогенных фракций липопротеидов. (3) Наиболее часто встречающимися фенотипами ДЛП при НАСГ являются изолированная гиперхолестеринемия и смешанная дислиппротеидемия (гипоальфа-холестеринемия в сочетании с гиперхолестеринемией и/или гипертриглицеридемией). Смешанная ДЛП чаще встречается

общего холестерина сыворотки крови. (1) Целью коррекции атерогенной дислипидемии является повышение уровня ЛПВП, снижение концентраций ЛПНП и триглицеридов. В зависимости от исходного типа ДЛП может быть использован весь спектр гиполипидемических препаратов. (2) Патогенетически обосновано назначение статинов, как препаратов первого ряда при нарушениях липидного обмена у пациентов с НАСГ.

Механизм действия статинов, главным образом, связан с угнетением синтеза холестерина в печени на стадии мевалоновой кислоты вследствие обратимого ингибирования ключевого фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил — коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и увеличением числа и активности печеночных ЛПНП-рецепторов на поверхности клеток, что способствует усилению захвата и катаболизма ЛПНП. Это приводит к уменьшению в плазме concentra-

Табл. 2

пациенты	Среднее значение показателей АЛТ (ммоль/л) на фоне терапии				
	2-я нед.	4-я нед.	8-я нед.	12 -я нед.	24 -я неделя
Жен.(n=14)	1,05±0,34	0,78±0,24	0,74±0,17	0,71±0,09	0,66±0,10
Муж.(n=19)	1,44±0,42	0,99±0,33	0,79±0,17	0,75±0,15	0,69±0,12

пациенти	Среднее значение холестерина крови (ммоль/л) до начала терапии и в ходе лечения			
	0-я нед.	4-я нед.	8-я нед.	24-я нед.
Жен.(n=14)	6,88±1,54	5,49±0,89	4,70±0,53	4,19±0,49
Муж.(n=19)	6,67±1,15	5,84±0,90	4,61±0,65	4,17±0,5

ции холестерина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой и низкой плотности. Одновременно повышается уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности.

### Цель исследования

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния статинов на активность и прогноз НАСГ. В исследовании приняли участие 33 больных с верифицированным НАСГ минимальной степени активности, в возрасте от 24 до 66 лет (средний возраст 48 лет), из них 19-мужчины, 14-женщины. При верификации диагноза использовались критерии исключения других (алкогольных, вирусных, аутоиммунных) хронических диффузных заболеваний печени. При ультразвуковом исследовании печени у всех больных выявлялось повышение ее эхогенности (признак жировой инфильтрации) и у 26 больных умеренная гепатомегалия. Среднее значение индекса массы

трансаминаз крови контролировался каждые 2 недели в 1-й месяц лечения, затем 1 раз в месяц (контрольные значения отражены в табл.2). Изучение уровня холестерина крови проводилось до лечения и на 4, 8 и 24 неделях терапии (Табл. 3).

По результатам метацетинового теста у 42,4% пациентов (муж - 6, жен - 8) сохранена детоксикационная функция печени с массой функционирующих гепатоцитов 100%, у 57,6% больных (муж.-13, жен.-6) выявлено умеренное снижение детоксикационной функции печени с массой функционирующих гепатоцитов 50-100%. На фоне терапии липримаром в стабильной дозе 10мг/сут. у 8 (42,1%) мужчин и 6 (42,8%) женщин уровень АЛТ определялся в пределах референтных значений как минимум при 2-х исследованиях, в остальных случаях наблюдалась стойкая тенденция к снижению этого показателя.

После первых 4-х недель терапии липримаром уровень холестерина в когорте женщин снизился на 20,2%, в группе

снижения холестерина и повышением показателя метацетинового теста.

На фоне приема липримара не отмечено каких-либо нежелательных эффектов. Одна пациентка в ходе терапии отмечала появление головной боли, однако, связь с исследуемым препаратом установлена не была.

### Выводы

✓ Дислиппротеидемия является одним из факторов развития и прогрессирования НАСГ, следовательно патогенетически обоснованно применение гиполлипдемических препаратов. Учитывая доминирующий фенотип ДЛП – изолированная гиперхолестеринемия – препаратами первой линии являются статины.

✓ Аторвастатин (липримар) в дозе 10мг/сут. является эффективным и безопасным средством для коррекции атерогенной дислиппротеидемии у пациентов с НАСГ, а также обоснован в качестве па-

Табл. 4

пациенты	Среднее значение показателя метацетинового дыхательного теста		
	0	3 мес.	6 мес.
Жен.(n= 14)	21,05±4,93	22,81±4,98	24,73±6,28
Муж.(n=19)	19,43±7,08	21,77±6,76	23,11±6,13

тела пациентов составил 29,0 кг/м<sup>2</sup>. Критериями отбора являлись повышение активности трансаминаз не более 3-х норм, исходная гиперхолестеринемия, отсутствие предыдущего лечения статинами. Исходные данные биохимического исследования крови представлены в Табл. 1. Всем больным в качестве монотерапии назначался аторвастатин (липримар) в дозе 10мг 1 раз в день. В качестве мониторинга лечения применялся метацетиновый дыхательный тест до лечения (исходные значения представлены в табл.1), через 3 и 6 месяцев лечения, а также уро-

мужчин на 12,4%, после 8-й недели лечения на 31,6% и 30,8%, через 24 недели на 39% и 37,4% соответственно.

При сравнительном анализе динамики снижения уровня трансаминаз и холестерина крови на фоне терапии выявлена прямая корреляционная зависимость (p<0,005).

При контрольном исследовании метацетинового теста через 3 мес. нормализация показателя метацетинового теста отмечена у 9% пациентов, через 6 мес. у 21,2 %. Выявлена прямая корреляционная зависимость (p<0,005) между уровнем

патогенетической терапии неалкогольной жировой болезни печени.

### Литература

1. Фадеев Г.А., Чернишов В.А., Кушир І.Е. Порівняльна характеристика стану ліпідного обміну у хворих на стеатогепатоз та стеатогепатит // Сучасні гастроентерол.- 2005. - 5. - С.15 - 17.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома // Український терапевтичний журнал.- 2006.- 3. – С.4 – 8.
3. Буевров А.О., Богомоллов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // терапевтический архив. – 2007. - 8. – С. 88 – 92

### Печінка і статини: аспекти взаємостосунків

Т.А. Цапляк

У статті представлені сучасні погляди на патогенетичне лікування неалкогольного стеатогепатиту, можливість використання з цією метою препаратів з групи статинів.

### Liver and statins: aspects of correlations

Т.А. Tsaplyak

In the article the modern looks are represented on pathogenetic treatment of nonalcoholic steatohepatitis, possibility of the use to that end of preparations from the group of statyn.