

УДК: 616.36-002-003.826-085

Выбор лечебной стратегии при неалкогольном стеатогепатите

Т.А. Цапьяк, П.Н. Радзивил

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, инсулинрезистентность, стратегии лечения

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти. В первую очередь, это обусловлено высоким риском прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Актуальность проблемы неалкогольного стеатогепатита в клинике внутренних болезней обусловлена многочисленными факторами, из которых наиболее значимыми представляются следующие:

- ✓ Рост числа заболеваний печени, не связанных с вирусным, токсическим, аутоиммунным повреждением
- ✓ Рост развития числа «криптогенных» циррозов, требующих трансплантации печени
- ✓ Значительное снижение качества жизни у пациентов с «продвинутой» клинико-лабораторной стадией заболевания
- ✓ Прогрессирование фиброза печени и развитие цирроза печени за 10-летний период наблюдения у 20-40% пациентов
- ✓ Отсутствие алгоритмов ведения пациентов с НАСГ

Ведущая патогенетическая роль в формировании неалкогольной жировой болезни печени, согласно современным представлениям, принадлежит инсулинрезистентности. Вместе с тем, возможно развитие стеатоза и стеатогепатита по другому сценарию при остром голодании, после наложения еюноилеального анастомоза, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов.

На сегодняшний день не существует единого стандартизированного подхода к определению лечебной тактики в отношении НАСГ. Это, прежде всего, обусловлено многогранностью не только этиологических факторов, но и патогенетических механизмов развития жировой инфильтрации печени и некроза гепатоцитов. Таким образом, в качестве потенциально эффективных обсуждаются различные группы препаратов, однако остается сложным во-

прос индивидуализации терапии с учетом имеющихся клинико-лабораторных проявлений у конкретного больного.

Целью настоящего исследования было изучение критериев выбора лечебной стратегии при неалкогольном стеатогепатите в зависимости от состояния инсулинрезистентности.



Рис. 1
Удельный вес инсулинрезистентности в структуре этиологических факторов НАСГ

Характеристика исследуемых групп пациентов

показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа
Кол-во пациентов	34	33	31	34
Мужчины	22 (64,7%)	19 (57,5%)	19 (61,3%)	19 (55,9%)
Женщины	12 (35,3%)	14 (42,5%)	12 (38,7%)	15 (44,1%)
Средний возраст	45,7 лет	47,9 лет	51 год	48,5 лет
Первичный НАСГ	16 (47,1%)	19 (57,6%)	21 (67,7%)	34(100 %)
Вторичный НАСГ	18(52,9%)	9 (42,4%)	10(32,3%)	-

Материал и методы

В исследовании принимали участие 132 пациента с НАСГ в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст составил 48,2 лет). Диагноз устанавливался на основании анамнеза (исключение потребления алкоголя в клинически значимых дозах, вирусного и наследственного заболевания печени, приема гепатотоксичных препаратов), отклонения в биохимических показателях характеризующих цитолитический синдром и признаков стеатоза печени по данным УЗИ органов брюшной полости. Также в ходе исследования оценивалось состояние инсулинрезистентности по уровню индекса Хома (ИХ) более 2,5.

Методом простой случайной выборки пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от выбранной тактики лечения: 1-я гр.- 34 пациента получали лечение урсодезоксихолевой кислотой (урсофальком) в дозе 13мг/кг/сут., 2-я гр. – 33 пациента получали лечение эссенциальными фосфолипидами (левинциале) по 2 капс.х3 р./день, 3-я гр. – 31 пациент принимал статины (липримар 10мг/сут), 4-я гр. – 34 пациента получали инсулинсинтетайзер метформин (сиофор) 500мг х 1 раз в день первую неделю, затем 500мг х 2р/день. Во всех группах лечение проводилось в течение 24 недель. Группу контроля составили 30 пациентов.

В таблице 1 представлена характеристика исследуемых групп пациентов.

Для проведения сравнительного анализа пациенты 1-й, 2-й и 3-й групп были разделены на две подгруппы: ИР(+) - пациенты, имевшие исходный уровень ИХ $\geq 2,5$ и ИР(-) - пациенты с ИХ $< 2,5$. Во всех группах лечение проводилось в течение 24 недель.

После обработки результатов лабораторные данные пациентов исследуемых групп сравнивались с аналогичными данными 30 пациентов группы контроля.

Результаты исследования и обсуждение:

Среди всех выявленных причин развития неалкогольного стеатогепатита в качестве основной, наиболее часто встречающейся, определена избыточная масса тела (ожирение) – 78% случаев. По данным клинико-анамнестического анамнеза согласно вероятным причинам формирования НАСГ, 68,2% обследованных пациентов страдают первичным НАСГ, в остальных случаях определяются причины развития вторичного НАСГ

В структуре пациентов с первичным НАСГ имело место сочетание инсулинрезистентности с ожирением в 80,3% случаев, в 34,9% случаев инсулинрезистентность сочеталась с нарушением толерантности к глюкозе и у 59,3% пациентов имелась ги-

Табл. 2

Динамика показателей АЛТ, холестерина, триглицеридов крови у пациентов с первичным и вторичным НАСГ в группах исследования

Группы	Статистич. показатель	АЛТ, ммоль/л			
		ИР +		ИР -	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I гр.	$M \pm m$	$1,52 \pm 0,12^*$	$0,81 \pm 0,07^*$	$1,62 \pm 0,09^*$	$0,68 \pm 0,07$
II гр.	$M \pm m$	$1,68 \pm 0,15^*$	$0,87 \pm 0,12^*$	$1,90 \pm 0,18^*$	$1,11 \pm 0,21^*$
III гр.	$M \pm m$	$1,67 \pm 0,10^*$	$1,03 \pm 0,11^*$	$1,54 \pm 0,12^*$	$0,87 \pm 0,11^*$
контроль	$M \pm m$	$0,44 \pm 0,03$			
		холестерин, ммоль/л			
I гр.	$M \pm m$	$5,54 \pm 0,48^*$	$5,14 \pm 0,42^*$	$5,29 \pm 0,39^*$	$4,97 \pm 0,28^*$
II гр.	$M \pm m$	$5,89 \pm 0,4^*$	$5,84 \pm 0,27^*$	$5,67 \pm 0,66^*$	$5,56 \pm 0,70^*$
III гр.	$M \pm m$	$7,33 \pm 0,28^*$	$4,95 \pm 0,18^*$	$6,72 \pm 0,22^*$	$4,28 \pm 0,15$
контроль	$M \pm m$	$3,81 \pm 0,12$			
		триглицериды, ммоль/л			
I гр.	$M \pm m$	$2,01 \pm 0,17^*$	$1,74 \pm 0,11$	$2,07 \pm 0,20^*$	$1,54 \pm 0,16$
II гр.	$M \pm m$	$2,42 \pm 0,13^*$	$2,09 \pm 0,11^*$	$2,22 \pm 0,21^*$	$1,99 \pm 0,19^*$
III гр.	$M \pm m$	$2,21 \pm 0,17^*$	$1,67 \pm 0,09^*$	$1,92 \pm 0,12^*$	$1,44 \pm 0,05$
контроль	$M \pm m$	$1,34 \pm 0,03$			

Примечание: * - достоверность расхождения с нормой

Показатели липидного спектра крови (ЛПНП, ЛПВП) пациентов с первичным и вторичным НАСГ в группах исследования

показатель 0 нед.		I группа		II группа		III группа		Группа контроля
		24 нед.	0 нед.	24 нед.	0 нед.	24 нед.	0 нед.	
ЛПНП, ммоль/л (M ± m)	ИР +	3,02 ± 0,26	2,64 ± 0,22	3,36 ± 0,22	2,83 ± 0,17	3,03 ± 0,17	2,32 ± 0,10	2,14 ± 0,05
	ИР-	2,62 ± 0,21	2,33 ± 0,15	3,06 ± 0,29	2,60 ± 0,18	2,68 ± 0,21	2,23 ± 0,09	
ЛПВП, ммоль/л (M ± m)	ИР+	0,98 ± 0,08	1,13 ± 0,07	0,79 ± 0,06	1,00 ± 0,07	0,78 ± 0,06	1,15 ± 0,04	1,21 ± 0,04
	ИР-	1,10 ± 0,11	1,17 ± 0,10	0,87 ± 0,08	1,04 ± 0,08	0,86 ± 0,05	1,13 ± 0,05	

пертриглицеридемия.

Обращает внимание, что в 19,8 % случаев НАСГ был единственным клиническим проявлением инсулинрезистентности.

Динамика биохимических показателей крови в исследуемых группах больных с первичным и вторичным НАСГ соответственно представлены в таблицах 2 и 3.

Как представлено в таблице 2 достоверность различия в показателях АЛТ в подгруппах с инсулинрезистентностью и без существенно отличалась.

В группе лечения урсофальком уровень АЛТ достоверно отличался от нормы ($p < 0,01$). Вместе с тем, показатели АЛТ статистически достоверно не отличались между собой у пациентов с первичным и вторичным НАСГ ($p < 0,05$). По окончании 24 недельного курса лечения у больных с инсулинрезистентностью этот показатель хотя и снизился в 1,9 раз, но различия с показателем в группе контроля оставались статистически значимыми ($p < 0,05$). В то время как в группе пациентов без инсулинрезистентности (вторичный НАСГ) после лечения уровень АЛТ статистически не отличался от показателя в группе контроля ($p > 0,05$). При сравнении показателя АЛТ у пациентов группы лечения урсофальком с инсулинрезистентностью и без по окончании курса лечения также не было выявлено статистически достоверных различий ($p < 0,05$).

В группе лечения левоциалие показатель АЛТ достоверно отличался от нормы у пациентов неза-

висимо от состояния инсулинрезистентности ($p < 0,01$), между показателем у пациентов с инсулинрезистентностью и без достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). По результатам контроля АЛТ по окончании лечения установлено снижение уровня последнего в 1,9 и 1,7 раз соответственно, однако статистически достоверно отличались от показателя в группе контроля ($p < 0,01$).

До начала терапии липпримаром показатели АЛТ у этой группы больных статистически достоверно отличались от нормы ($p < 0,01$), в то время как достоверного различия между подгруппами с инсулинрезистентностью и без выявлено не было ($p > 0,05$). На наш взгляд клинически важным является снижение уровня АЛТ по результатам лечения как у пациентов с первичным, так и с вторичным НАСГ в 1,6 и в 1,8 раз соответственно и статистически достоверно не отличались между собой ($p > 0,05$). Однако, только у пациентов без инсулинрезистентности уровень АЛТ по результатам лечения статистически достоверно не отличался и от показателя в группе контроля ($p > 0,05$).

Таким образом, на основании представленных данных можно предположить, что у пациентов с вторичным НАСГ может быть достаточно эффективной монотерапия УДКХ, в том числе при отклонениях в показателях липидного спектра терапия статинами достоверно снижает уровень АЛТ.

Наиболее выраженное снижение уровня холестерина отмечалось в группе лечения статинами у па-

Пациенты с первичным НАСГ

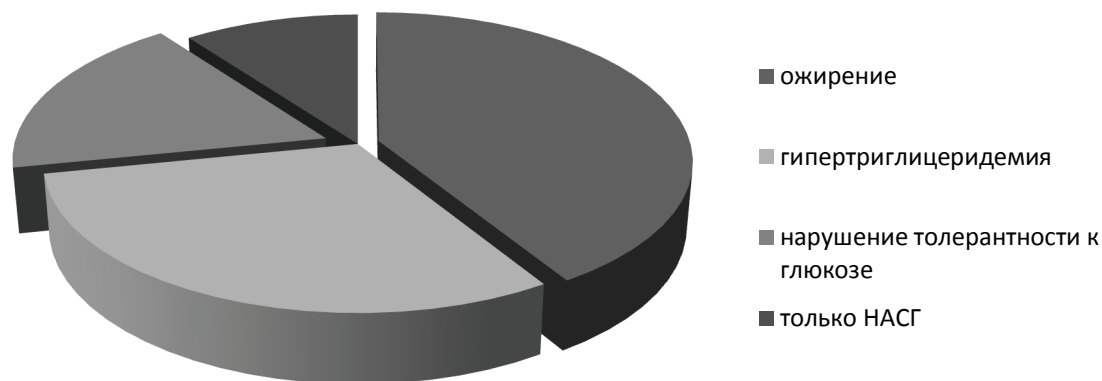


Рис. 2

Частота встречаемости признаков метаболических нарушений у пациентов с первичным НАСГ

Динамика биохимических показателей на фоне коррекции инсулинрезистентности у больных первичным НАСГ

Биохимический показатель	Статистический показатель	До лечения	После лечения
АЛТ, ммоль/л	M±m P P1	1,59 ± 0,08 <0,01	0,94 ± 0,09 <0,01 < 0,01
Холестерин, ммоль/л	M±m P P1	5,22 ± 0,23 <0,001	4,88 ± 0,18 <0,001 > 0,05
Триглицериды, ммоль/л	M±m P P1	± <0,001	± <0,001 > 0,05

Примечание: P- достоверность расхождения с нормой P1 – достоверность расхождения между показателем до и после лечения

циентов с первичным и вторичным НАСГ в 1,5 раза ($p < 0,01$) и в 1,6 раза ($p < 0,01$) соответственно.

При анализе данных, представленных в таблице 2, отмечено, что во всех группах сравнения исходный уровень холестерина статистически достоверно отличался от показателя в группе контроля, в то время как в подгруппах с инсулинрезистентностью и без достоверного различия этого показателя не обнаружено.

По результатам лечения урсофальком через 24 недели от начала терапии снижения уровня холестерина не отмечается и различия с показателем в группе контроля остается статистически достоверно ($p < 0,05$). Идентичные результаты получены и в группе лечения левинциалом.

При анализе показателя холестерина в группе лечения липримаром выявлено, что у пациентов с исходно нормальным показателем ИХ (вторичный НАСГ) по окончании лечения уровень холестерина статистически достоверно не отличался от показателя в группе контроля ($p > 0,05$). Таким образом, по результатам представленных данных наиболее оправданной стратегией коррекции гиперхолестеринемии у больных с НАСГ может оказаться монотерапия статинами.

Эти данные подтверждаются и при анализе динамики изменения содержания ЛПНП и ЛПВП у пациентов на фоне лечения в группах сравнения.

Как из таблицы 3 наиболее выраженное снижение ЛПНП отмечено в группе лечения липримаром как у больных первичным НАСГ в 1,4 раза ($p < 0,05$), так и у больных с вторичным НАСГ в 1,3 раза ($p < 0,01$). В отличие от групп лечения урсофальком и левинциалом, у пациентов группы лечения липримаром также отмечено статистически достоверное повышение ЛПВП в обеих подгруппах. До начала терапии уровень ЛПВП у больных этой группы статистически достоверно отличался от группы контроля, в то время как по окончании 24 недельного курса лечения липримаром уровень ЛПВП статистически достоверно не отличался от группы контроля ($p > 0,05$).

Особого внимания заслуживает рассмотрение

подхода к лечению НАСГ, основанного на коррекции инсулинрезистентности. Становится очевидным, что применение лекарственных препаратов, влияющих на инсулинрезистентность, может привести к улучшению течения НАСГ. Динамика биохимических показателей на фоне лечения метформином до и после лечения представлена в таблице 4.

Как видно из таблицы 4 при коррекции показателя ИХ, у пациентов с НАСГ достоверно снижается показатель активности – уровень АЛТ в 1,7 раза, однако несмотря на положительную динамику показателей липидного обмена, достоверного их снижения на фоне 24 недельного курса лечения сиюфором не отмечено.

Выводы

В выборе лечебной стратегии определяющим является наличие или отсутствие инсулинрезистентности;

Для пациентов с инсулинрезистентностью препаратом выбора является метформин, который может применяться в качестве монотерапии у пациентов с изолированным цитолитическим синдромом. В клинических ситуациях сочетания первичного НАСГ и нарушения липидного спектра необходимо использовать сочетание метформина со статином или УДХК в зависимости от доминирующего отклонения в показателях холестерина и триглицеридов (см. алгоритм);

В случаях вторичного НАСГ с изолированным повышением АЛТ препаратами выбора могут быть как эссенциальные фосфолипиды, так и УДХК. При сочетании синдрома цитолиза с гиперхолестеринемией возможна монотерапия статином, соответственно сочетание с гипертриглицеридемией – препаратами выбора могут быть УДХК или статин.

Тем самым можно утверждать, что в алгоритме диагностики НАСГ обязательным биохимическим исследованием должно быть определение ИХ и при его значении $> 2,5$ базисным препаратом в лечении этих пациентов должны быть препараты группы инсулинсинтетайзеров, в частности, метформин («Сиюфор»).

Література

1. Степанов Ю.М., А.Ю.Филлипова Место «Эссенциале форте Н» в терапии неалкогольных стеатогепатитов // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - № 6 (32). – С. 68-72
2. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению стеатогепатитом // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 6 (38). – С. 25-28
3. Харченко В.В. Функціональний стан печінки та показники енергетичного обміну у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою // Український терапевтичний журнал. – 2009. - № 2. – С. 81-84
4. Бабак О.Я., Колеснікова О.В., Просоленко К.О. Роль порушень ліпідного та вуглеводного обміну в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому // Український терапевтичний журнал. – 2008. - № 1. – С. 4-8
5. Фадєєнко Г.Д., Кравченко Н.А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 1 (27). – С. 8-13
6. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2003. - № 3. – С. 2-7.
7. Фадєєнко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита. Роль генетических факторов // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - № 4 (30). – С. 13-17
8. Свінцицький А.С., Соловйова Г.А., Кваченко К.А., Долгая Н.С. Неалкогольный стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 4 (42). – С. 38-42
9. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.П. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита // Сімейна медицина. – 2009. - № 2. – С.12-17
10. Радченко В.Г., Мизунов В.А. Терапия неалкогольного стеатогепатита // Лечащий врач. – 2008. - № 3. – С.83-85
11. Бабак О.Я., Колеснікова О.В., Просоленко К.О., Шуть І.В. Особливості метаболічних порушень та зміни маркерів фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу на тлі метаболічного синдрому // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 5 (49). – С. 18-21
12. Топорков А.С. Применение урсодезоксихолевой кислоты при хронических заболеваниях печени // Вестник семейной медицины. – 2006. - № 6. – С.42-47
13. Понгжонг Вей, Р. Скотт Ректор, Ажамал А. Пбдах, Ажон П.Тифалт Неалкогольная жировая болезнь печени и митохондриальная дисфункция // Биологическая терапия. – 2009. - № 3. – С.4-9
14. Звягинцева Т.Д. Эссенциальные фосфолипиды: перспективы лечения и профилактики неалкогольного стеатогепатита // Здоров'я України. – 2007. - № 6. – С.49

Вибір лікувальної стратегії при неалкогольному стеатогепатиті

Т.А. Цапяк, П.М. Радзівіл

У статті представлені диференційовані підходи до вибору лікувальної тактики з урахуванням етіопатогенетичної форми при неалкогольному стеатогепатиті.

The choice of treatment strategy in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Т.А. Tsapyak, P.N. Radzivil

The article presents the differentiated approaches to selection of therapeutic tactics in the light of etiopathogenetic forms with non-alcoholic steatohepatitis.