

ШИПУЛИН В.П.

Кафедра терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА В СЛУЧАЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С БИЛИАРНЫМ СЛАДЖЕМ

Термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) впервые сформулировали в 1980 г. J. Ludwig и соавт., изучая характер изменений в печени больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, у которых в анамнезе не было указаний на прием алкоголя в гепатотоксических дозах, однако при морфологическом исследовании ткани печени были выявлены признаки, характерные для алкогольной болезни печени [1]. Было выделено два основных диагностических критерия: 1) признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом; 2) отсутствие алкоголизма в анамнезе.

Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (non-alcohol icfatty liver disease) был предложен в 2000 году и в настоящее время применяется как общее название различных дисметаболических состояний печени, в основе которых лежит чрезмерное внутри- и внеклеточное накопление жира [2]. Первоначальное описание этого состояния остается уместным и сегодня, поскольку неалкогольное поражение печени проходит ряд стадий — от простого стеатоза до стеатогепатита, фиброза и исхода в цирроз. Вначале к этим данным относились скептически, но за последнее десятилетие количество сообщений о НАСГ увеличилось, и в настоящее время его рассматривают как самостоятельное нозологическое заболевание лиц, не употребляющих алкоголь, но имеющих поражение печени, сходное по гистологической структуре с алкогольным.

Анамнез и установление причин метаболических нарушений наряду с пальпаторно определяемой гепатомегалией в большинстве случаев позволяют заподозрить жировую дистрофию печени. Нарушения гликемического профиля, триглицеридемия, гиперхолестеринемия оказывают существенную помощь в диагностике.

Неалкогольный стеатогепатит специфических клиничко-биохимических признаков не имеет. Жировую дистрофию печени четко диагностиру-

ют при УЗИ органов брюшной полости, компьютерной томографии и МРТ печени.

Ниже представлен достаточно типичный клинический случай.

Пациент К., 42 лет, обратился с жалобами на чувство дискомфорта в правом подреберье, усиливающееся вскоре после принятия пищи, общую слабость, снижение работоспособности. Указанные жалобы появились около года назад. Пациент отметил, что жалобы появились в то время, когда он стал набирать вес (за последние два года пациент прибавил в весе около 20 кг). Больной отмечает, что ведет малоподвижный образ жизни, по роду деятельности подвержен повышенной стрессовой нагрузке. Пациент отрицает частое употребление алкоголя: изредка (1–2 раза в месяц) одна-две рюмки коньяка (50–60 мл). Питание несбалансированное: основную часть дневного рациона пациент потребляет вечером. Отец пациента умер в возрасте 60 лет от инсульта. Мать страдает сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией, имеет избыточный вес.

При объективном исследовании: пациент избыточного питания. Рост — 180 см, масса тела — 113 кг, индекс массы тела — 34,87, окружность талии — 102 см. Костно-мышечный аппарат без видимой патологии, лимфоузлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, АД 150/95, пульс 100 в минуту. Живот при пальпации мягкий, край печени ровный, безболезненный, выступает на 3 см из-под края реберной дуги. Перкуторно размеры селезенки не увеличены. Пациенту был назначен ряд инструментальных и лабораторных исследований, результаты которых приведены ниже.

Общий анализ крови: эр. — $4,2 \cdot 10^{12}/л$, лейкоц. — $4,3 \cdot 10^9/л$, тромб. — $256 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 6 мм/ч. Биохимический анализ крови: билирубин

© Шипулин В.П., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

общий — 27,8 мкмоль/л, прямой — 6,7 мкмоль/л, ЩФ — 120 Ед, ГГТ — 82 ЕД, холинэстераза — 6480 Ед/л, АсАТ — 56 Ед, АлАТ — 85 Ед, общий белок — 71 г/л, альбумин — 41,0 г/л, глюкоза — 5,6 ммоль/л, сывороточное железо — 22,4 ммоль/л. Липидограмма: общий холестерин — 5,9 ммоль/л, триглицериды — 1,9 ммоль/л, ЛПВП — 1,05 ммоль/л, ЛПНП — 3,85 ммоль/л, ЛПОНП — 1,05 ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин — 5,7 %.

HbsAg — негативный, анти-HCV — негативный.

ЭКГ: отклонение электрической оси сердца влево. Умеренные изменения миокарда обменного характера.

УЗИ ОБП: размеры печени увеличены. Структура органа — повышенной эхогенности, мелкозернистая. Желчный пузырь овальной формы, с перегибом в шейке. Стенка желчного пузыря уплотнена, в полости — взвесь. Холедох 3 мм в диаметре.

Поджелудочная железа визуализируется плохо. Селезенка обычной формы, 120 × 83 мм, ткань обычной эхогенности.

Диагноз НАСГ основывается на совокупности трех составляющих:

1) гистологическая характеристика (наиболее существенно наличие жировой дистрофии печени и изменений, сходных с алкогольным гепатитом);

2) отсутствие злоупотребления алкоголем;

3) данные соответствующих исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени.

Как видно из вышеприведенных данных, пациент имеет все перечисленные признаки.

Наиболее сложная и дорогостоящая процедура — выполнение пункционной биопсии печени и гистологическая оценка биоптата, которая до недавнего времени являлась основой диагностики НАСГ.

Оценка степени воспаления и фиброза с помощью ультразвукового исследования печени затруднена и ненадежна.

В последние годы в медицине явно наметилась тенденция к уменьшению количества инвазивных диагностических процедур. Ультразвуковая эластометрия — одно из перспективных направлений в диагностике неалкогольной болезни печени и выполняется на аппаратах «ФиброСкан». Эта методика позволяет количественно определять жесткость печени, выраженную не в относительных, а в абсолютных единицах — килопаскалях (кПа). Относительная простота оценки выраженности фиброза печени, возможность прогнозирования развития осложнений, быстрота выполнения исследования представляют удобный и достаточно точный инструмент, заслуживающий широкого внедрения в практическое здравоохранение и являющийся в определенной

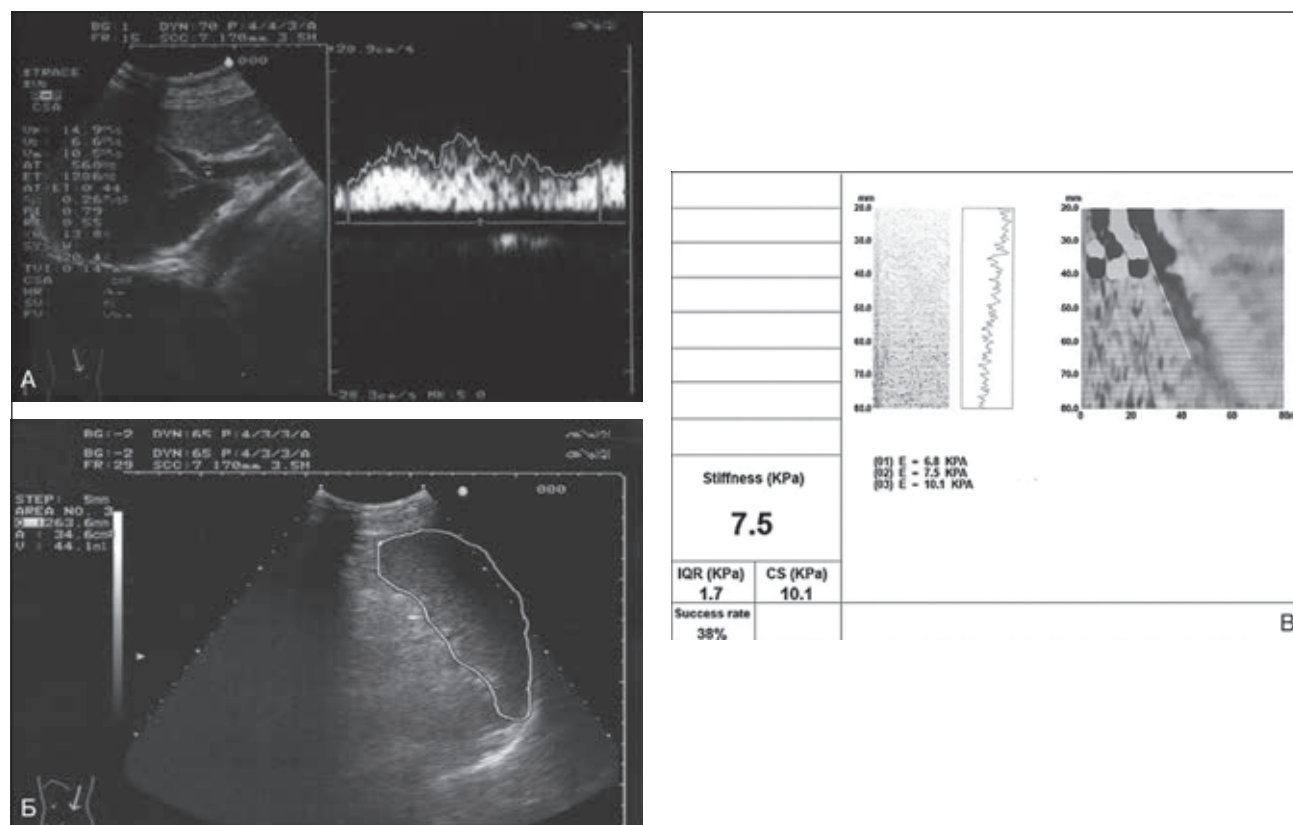


Рисунок 1. Данные ультразвуковой эластометрии печени пациента К.

степени альтернативой пункционной биопсии печени. Безусловно, при эластографии печени не представляется возможным определить именно жировую дистрофию гепатоцитов и ее степень.

У пациента К. средняя плотность ткани печени составила 7,5 кПа, что соответствует степени I фиброза (рис. 1).

Гипербилирубинемия (в пределах 25–35 ммоль/л) при НАСГ имеет место в 12–17 % случаев [3]. Дифференциальную диагностику гипербилирубинемии у исследуемого пациента следует проводить с синдромом Жильбера — Мейленграхта, для которого характерно изолированное повышение уровней общего и непрямого билирубина. Чаще этот синдром встречается у мужчин-европейцев. Наиболее точный метод, позволяющий диагностировать этот синдром, — генотипирование по гену UGT1A1. Однако следует отметить, что большинство лабораторий в Украине, в том числе и коммерческих, еще не выполняют названное исследование.

Активность щелочной фосфатазы умеренно повышена у 40–60 % пациентов с НАСГ, а вот нарушение белково-синтетической функции печени является малохарактерным [3]. Среди лабораторных показателей, чаще всего изменяющихся при НАСГ, наиболее часто встречается увеличение в 2–3 раза активности АЛТ и АсАТ. По отношению АсАТ/АЛТ в большинстве случаев можно дифференцировать НАСГ (< 1) и алкогольное поражение печени (< 2) [4]. Почти в 20 % случаев развивается гиперлипидемия (за счет триглицеридов и холестерина). Нарушения обмена липопротеинов (особенно гиперлипидемия IV типа) нередко (в 54 % случаев) наблюдаются при избыточной массе тела (на 50–200 % выше нормы); обычно эти нарушения сочетаются с НАСГ при менее выраженном фиброзе. В 58 % случаев нарушаются показатели обмена железа (повышение уровня ферритина и насыщения трансферрина в плазме). Поскольку обычные показатели функции печени неспецифичны, их определение не имеет значения при диагностике НАСГ и его дифференциации с невоспалительной жировой инфильтрацией печени [5].

У пациента К. имеется билиарный сладж. Под этим термином подразумевают любую неоднородность желчи, определяемую при ультразвуковом исследовании. Билиарный сладж достаточно часто определяется у лиц, страдающих ожирением. Он состоит из гранул билирубината кальция, кристаллов моногидрата холестерина и полимеризованных нитей гликопротеинового муцина желчного пузыря [6].

У пациента наблюдаются признаки не только неалкогольной жировой болезни печени, но и артериальной гипертензии, ожирения. В совокупности с наличием гиперхолестеринемии это

позволяет говорить о наличии у пациента метаболического синдрома. Для уточнения диагноза ему желательно посетить еще и эндокринолога, и кардиолога.

В перечне заболеваний МКБ-10 отсутствует единый код, отражающий конкретный диагноз неалкогольного стеатогепатита. В настоящее время наиболее часто используют рубрику «K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках».

Неалкогольная жировая болезнь печени (F-1). Артериальная гипертензия II ст. Ожирение I ст. — диагноз, который мы вполне правомочно выставить пациенту К.

Жировая болезнь печени является одной из причин фиброза печени. У 20 % таких пациентов в течение 20 лет формируется цирроз печени [7].

Что же касается лечения больного, то в настоящее время не существует консенсусов по лечению НАСГ. Вероятно, они и не будут созданы, так как проблема НАСГ фактически является междисциплинарной проблемой гепатологии, кардиологии, эндокринологии.

Как самостоятельное направление терапии может рассматриваться применение эссенциальных фосфолипидов, которые обладают выраженным антифибротическим эффектом.

Эссенциальные фосфолипиды эффективны в лечении физико-химической стадии холестеринового калькулеза у пациентов с сопутствующими нарушениями липидного спектра крови [8].

В данном случае пациенту был назначен препарат Энерлив®, в составе которого содержатся обезжиренные соевые фосфолипиды, а концентрация фосфатидилхолина составляет около 76 %. Препарат назначен в дозе 2 капсулы трижды в день во время еды (1800 мг) в течение трех месяцев. Пациенту рекомендовано снизить массу тела — как за счет диеты, так и за счет повышения физической активности. Рекомендованное снижение массы тела — 30 кг, что должно быть достигнуто за 6–7 месяцев (при темпе похудения 4–5 кг в месяц).

Относительно назначения других медикаментов следует заметить, что данный вопрос следовало бы рассматривать спустя несколько месяцев после начала лечения, опираясь на наличие/отсутствие положительной клинической и лабораторной динамики. Не секрет, что многие врачи склонны к полипрагмазии. И, к сожалению, к полипрагмазии лекарственных средств с недоказанной лечебной эффективностью. Возможно, стоит вспомнить основную врачебную заповедь «Не навреди!», прежде чем делать какие-то назначения, даже руководствуясь благими намерениями.

Через 3 месяца после начала лечения вес пациента составил 101 кг, т.е. пациент похудел на 12 кг. Общий анализ крови: эр. — $4,1 \cdot 10^{12}/л$,

лейк. — $4,9 \cdot 10^9$ /л, тромб. — $280 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 8 мм/ч. Биохимический анализ крови: билирубин общий — 16,2 мкмоль/л, прямой — 4,2 мкмоль/л, ЩФ — 83 Ед, ГГТ — 82 ЕД, холинэстераза — 6480 Ед/л, АсАТ — 34 Ед, АлАТ — 60 Ед, общий белок — 70 г/л, альбумин — 42,0 г/л, глюкоза — 5,1 ммоль/л, сывороточное железо — 20,2 ммоль/л. Липидограмма: общий холестерин — 5,4 ммоль/л, триглицериды — 1,75 ммоль/л, ЛПВП — 1,12 ммоль/л, ЛПНП — 3,4 ммоль/л, ЛПОНП — 1,05 ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин — 5,2 %. Можно констатировать улучшение показателей липидограммы (снижение уровней общего холестерина и триглицеридов, а также показателей ЛПНП и ЛПОНП), уменьшение цитолиза гепатоцитов и снижение холестаза, улучшение показателей углеводного обмена.

Можно сделать вывод, что Энерлив® является достаточно эффективным патогенетическим средством для лечения неалкогольного стеатогепатита на фоне метаболического синдрома.

Список литературы

1. Ludwig J., Viggiano T.R. *Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease* // *Mayo Clin. Proc.* — 1980. — 55. — 434. — 8.
2. Буторова Л.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения.* — М., 2012.
3. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. *Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение* // *Здоровье Украины.* — 2004. — № 103.
4. Скрипник І.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. *Клінічна гепатологія.* — Полтава: Дивосвіт, 2007. — 425 с.
5. Мак-Нелли П. *Секреты гастроэнтерологии.* — Изд. 2-е. — М.: Бином, 2005.
6. Ильченко А.А., Делюкина О.В. *Клиническое значение билиарного сладжа* // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* — 2005. — 2.
7. Степанов Ю.М., Філіппова О.Ю. *Стеатоз і стеатогепатит — тригери печінкового фіброгенезу* // *Гастроентерологія.* — 2013. — № 2(48). — С. 97-106.
8. Осьодло Г.В. *Фізико-хімічна стадія холестеринового калькульозу: акцент на фосфоліпідному компоненті жовчі* // *Новини медицини і фармації.* — 2013. — № 15(466). — С. 6-7.

Получено 20.11.13 □