

УДК 616.33/34:616.379-008.

І.Ю.Корнійчук

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. О.С.Хухліна)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У статті проведено огляд літератури, що відображає особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки, основні ланки патогенезу, клініки, діагностики, лікування та методи профілактики на сучасному етапі.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, стеатогепатит, патогенез, діагностика, лікування.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – захворювання, при якому збільшується накопичення жиру не менше ніж у 5 % гепатоцитів, при цьому маса печінки збільшується на 5-10 % [9]. Проблема розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на теперішній час є однією з найбільш важливих і актуальних проблем внутрішньої медицини, має загальномедичне та соціальне значення, бо призводить до погіршення якості життя, інвалідизації і передчасної смерті. У першу чергу це зумовлено високим ризиком прогресування НАЖХП із розвитком неалкогольного стеатогепатиту, печінкової недостатності і гепатоцелюлярної карциноми [9, 11].

У різних країнах частота НАЖХП серед населення коливається в межах 3-40 % [8, 9]. Серед дорослого населення поширеність стеатозу печінки є досить великою. Дослідження "Dionysos study" підтвердило гістологічну наявність стеатозу в 46 % хворих з ожирінням, що не зловживали алкоголем, і 95 % – з ожирінням, що вживали більше 60г чистого етанолу на день [16]. Частота виявлення НАГС серед осіб, яким проводилася біопсія печінки, становить приблизно 7-9 % у західних країнах і США, 1-2 % – в Японії. Алкогольний гепатит трапляється в 10-15 разів частіше. Попередні результати епідеміологічного дослідження DIREG-L-01903, що проводилося в Росії, свідчить про високий рівень захворюваності серед населення. Аналізувалася група з 30754 осіб, віком від 18 до 80 років. Захворювання діагностовано у 26,1 % (8018) осіб, які звернулися до терапевта з різних причин, але лише 2 % (641) осіб знали про своє захворювання на момент звернення [10].

Частіше хворіють жінки віком 40-50 років з ознаками ожиріння [9]. Співвідношення чоловіків і жінок 1:3, хоча захворювання трапляється у всіх вікових групах.

НАЖХП – це самостійна нозологічна одиниця, що поділяється на дві стадії:

- жировий гепатоз (стеатоз) печінки;
- неалкогольний стеатогепатит (НАГС) [4].

Термін «стеатогепатит» використовується для визначення гетерогенної групи патологічних

змін печінки, що характеризуються зональною інфільтрацією на фоні жирової дистрофії гепатоцитів. Основним етіопатогенетичним чинником розвитку жирового гепатозу і стеатогепатиту лишається алкоголь, вплив якого прослідковується у 65 % осіб.

У 1980 році Ludwig і співавтори описали гістологічні зміни в печінці, схожі з картиною алкогольного гепатиту в пацієнтів, які не вживали алкоголю в кількостях, що викликають пошкодження печінки [18]. Для позначення цього стану як самостійної нозологічної одиниці запропоновані терміни «псевдоалкогольний гепатит», «діабетичний гепатит» та інші, однак найбільш вживаним стало визначення «неалкогольний стеатогепатит» (НАГС) [18].

Дослідження великих груп хворих на криптогенний цироз печінки, що включало в себе оцінку суміжних захворювань і чинників ризику, дозволило висунути версію, що в 60-80 % випадків цирозу неуточненої етіології формується внаслідок нестановленого НАГС.

У США 2-6 % від загальної кількості трансплантацій печінки виконується хворим на НАГС на стадії некомпенсованого цирозу.

Основні причини розвитку НАГС: ожиріння; цукровий діабет II типу і гіперглікемія; гіперліпідемія; швидка втрата маси тіла (схуднення); повне парентеральне харчування; синдром мільабсорбції; медикаментозні засоби (тетрациклін, амідарон, ніфедипін, дилтіазем, глюкокортикоїди, синтетичні естрогени, тамоксифен); дивертикульоз кишечника із синдромом надмірного бактеріального росту; регіональна ліподистрофія; абеталіпопротеїнемія; хвороба Вільсона-Коновалова, Вебера-Крисчена та інші.

НАГС поділяється на первинний і вторинний. Первинний НАГС пов'язаний з ендогенними порушеннями ліпідного і вуглеводного обміну (ожиріння, цукровий діабет II типу, гіперліпідемія). Вторинний НАГС викликається зовнішніми чинниками і розвивається внаслідок метаболічних розладів, вживання препаратів, синдрому мільабсорбції, тривалого парентерального харчування, синдрому надмірного бактеріального росту в кишечнику [4].

Виділяють три основні клінічно-морфологічні форми НАЖХП:

- стеатоз печінки;
- неалкогольний стеатогепатит;
- цироз печінки як наслідок неалкогольного стеатогепатиту [7].

Патогенетичною основою НАЖХП є феномен інсулінорезистентності і зміна профілю гормонів – регуляторів жирового обміну (лептину, адипонектину та ін.). Зниження чутливості периферичних тканин, перш за все м'язів і білої жирової тканини до інсуліну – периферична інсулінорезистентність – супроводжується розвитком гіперглікемії і/чи гіперінсулінемії. Гіперінсулінемія призводить до посилення ліполізу в жировій тканині та підвищення кількості вільних жирних кислот (ВЖК). Збільшення транспорту ВЖК до печінки та недостатнє їх окиснення призводить до накопичення надмірної кількості тригліцеридів (ТГ) у цитоплазмі гепатоцитів і секреції великої кількості ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) – виникає стеатоз печінки.

Надмірна кількість ВЖК призводить до посилення ролі пероксисомного і мікосомального окиснення за участю цитохрому P₄₅₀, що супроводжується накопиченням активних форм кисню. Зниження мітохондріального окиснення призводить до дефіциту аденозинтрифосфату (АТФ) в клітині. Підвищена експресія цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-8), на фоні стеатозу, призводить до зростання пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), накопичення малонового альдегіду і розвитку оксидативного стресу (ОС).

Дефіцит АТФ, ПОЛ, вироблення фактору некрозу пухлин- α (TNF- α), трансформувального фактору росту- β_1 (TGF- β_1), інтерлейкінів (ІЛ)-6,8 сприяє розвитку запалення, апоптозу, цитолізу, дистрофії та фіброзу печінки – розвивається стеатогепатит [1, 2, 4, 7].

Існує модель патогенезу НАСГ – теорія "двох ударів". Теорія "первинного удару" - при ожирінні збільшується надходження в печінку ВЖК і розвивається стеатоз печінки. Теорія "вторинного удару" – реакція окиснення ВЖК і утворення продуктів ПОЛ і реактивних форм кисню (ОС), що призводить до розвитку стеатогепатиту і має найбільше клінічне і прогностичне значення [4, 8].

Особливостями клінічної картини при НАСГ у більшості випадків є те, що ураження печінки виявляють при обстеженні на інші захворювання (ожиріння, ІХС, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету II типу, жовчнокам'яної хвороби та інших). Для більшості випадків НАСГ є не характерними виражені симптоми – пацієнти найчастіше скарж не висловлюють [5].

Найбільш поширеним симптомом є астения (пацієнти скаржаться на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зниження фізичної та розумової працездатності, підвищену дратівливість, психоемоційну лабільність, іпохондрію, порушення сну). Рідше відчуття тяжкості, ниючий біль у

правому верхньому квадранті живота, який виникає без впливу провокувальних чинників. При огляді в 50-70% осіб лікарі виявляють збільшення розмірів печінки, інколи – збільшення селезінки. Диспептичні прояви, свербіж шкіри, жовтяниця, "печінкові знаки", ознаки портальної гіпертензії (збільшення селезінки, асцит) виявляють рідко, переважно на стадії цирозу печінки. Зниження м'язової маси є у 15-30 % осіб, але тяжко діагностується у хворих на ожиріння [12].

Діагностика. Найбільш характерні клінічні, лабораторні та інструментальні критерії НАСГ представлені в таблиці [14, 15].

Лікування. На сучасному етапі дослідження не розроблено стандартизованих терапевтичних підходів до ведення пацієнтів із НАЖХП. При виборі методу лікування враховують основні етіопатогенетичні чинники і фонові захворювання (до яких, у першу чергу, відносяться синдром інсулінорезистентності і ОС), тому найбільш важливими завданнями в програмах фармакотерапії даної категорії осіб є:

1. Корекція метаболічних порушень:

- Зниження маси тіла (дієта і фізичні навантаження) чи призначення препаратів для зниження маси тіла (орлістат, сибутрамін).
- Підвищення чутливості клітинних рецепторів до інсуліну (метформін, тіазолідиндіони).
- Зниження рівня ТГ (фібрати, статини: симвастатин, аторвастатин).
- Зниження концентрації TNF- α (пентоксифілін).
- Гіпотензивна терапія (антагоністи рецепторів ангіотензину II).

2. Лікування оксидативного стресу:

- Антиоксиданти і гепатопротектори (вітамін Е, силібірин, бетаїн, N – ацетилцистеїн, урсодезоксихолева кислота (УДК), а – ліпоєва кислота (АЛК)).

3. Відновлення мікробіоценозу кишечника (еубіотики, пробіотики, пребіотики) [4, 6, 7].

Напрями профілактики:

1) Підтримка нормальної маси тіла (ІМТ < 25 кг/м²) і ОТ (менше 94 см у чоловіків і 80 см у жінок);

2) Раціональне харчування: («середземноморський» тип харчування: овочі, фрукти, морепродукти, горіхи, оливкова олія, зменшення вмісту тваринних жирів; вживання алкоголю допускається не більше 20 г/добу);

3) Достатнє фізичне навантаження (ходьба в помірному темпі по 40 хв не менше 5 разів на тиждень);

4) Контроль за показниками крові (глюкоза, АсАТ, АлАТ, загальний холестерин, ТГ) та АТ у всіх осіб що досягли 20 років. У подальшому за відсутності змін ці показники визначаються не рідше одного разу на рік, з метою перегляду концепції профілактики;

5) Профілактика розвитку ЦД 2-го типу що передбачає прийом метформіну при ІМТ > 27 кг/м²

Таблиця

Клінічні, лабораторні та інструментальні критерії неалкогольного стеатогепатиту

Вік	зазвичай 41-60 років, інколи 11-20 років
Стать	частіше жіноча (65-80 %)
Часті супутні захворювання	ожиріння (у 69-100 % пацієнтів) діабет (у 36-75 % пацієнтів) гіперліпідемія (у 20-81 % пацієнтів)
Скарги	відсутні (у 48-100 % пацієнтів) незначний дискомфорт у черевній порожнині, біль у верхньому правому квадранті живота, слабкість
Об'єктивні ознаки	гепатомегалія (часто), спленомегалія (рідко), ознаки хронічних захворювань печінки та портальної гіпертензії (рідко)
Лабораторні показники	підвищення активності АсАТ і АлАТ у плазмі крові у 2-3 рази, лужна фосфатаза (нормальна чи дещо підвищена активність), підвищення холестерину (часто), підвищення тригліцеридів (часто), концентрація білків крові (норма), білірубін крові (норма), протромбіновий час (норма), підвищення рівня сироваткового феритину (рідко), маркери вірусних гепатитів негативні, автоантитіла відсутні
Дані інструментальних методів	УЗД печінки (гіперехогенність тканин печінки внаслідок жирової інфільтрації), біопсія печінки, (жирова дистрофія, клітинна запальна інфільтрація, можлива наявність тілець Меллорі, формування фіброзу), комп'ютерна томографія (зниження щільності паренхіми печінки), радіонуклідне сканування з колоїдом сірки, міченим ^{99m} Tc (дозволяє виявити вогнищевий стеатоз)

чи співвідношенні ОТ/ОБ більше 1,0 у чоловіків і більше 0,85 у жінок [7].

Висновки

1. Останніми роками зростає зацікавленість та кількість робіт, які присвячені питанню діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки.

2. Аналіз джерел літератури свідчить, що на розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки впливають: ожиріння, цукровий діабет II типу, гіпергікемія, гіперліпідемія.

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні раніше невідомих закономірностей розвитку неалкогольного ураження печінки у хворих на ожиріння різного ступеня з урахуванням особливостей метаболічного та інтоксикаційного синдромів, стану мікроекології товстої кишки та розробленні ефективних схем лікування.

Література

1. Бабак О.Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 5-17.
2. Бабак О.Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5. – С. 5-12.
3. Богомолов П.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит / П.О. Богомолов, Ю.О. Шульпекова // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд. испр. и доп.; под. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2005. – С. 205-216.
4. Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2009. – № 1. – С. 3-9.
5. Вовк Е.И. Жировая болезнь печени в практике терапевта: место в сосудистом консилиуме / Е.И. Вовк // Лечащий врач. – 2009. – № 8. – С. 39-47.
6. Звягнечева Т.Д. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита / Т.Д. Звягнечева, А.И. Чернобай // Семейна медицина. – 2009. – № 2. – С. 12-17.
7. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Ю.О. Шульпекова // Рос. мед. вести. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 70-81.
8. Маевская М.В. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии / М.В. Маевская, А.О. Буеверов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 14-19.

9. Неалкогольная жировая болезнь печени и митохондриальная дисфункция. / А. Джамал, Вей Йоджонг, Р. Скот Ректор [и др.] // Биол. терапия. – 2009. – № 3. – С. 4-9.
10. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике / Л.Н. Елисеева, Т.М. Будацова [и др.] // Рос. мед. вести. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 31-36.
11. Скрипник І.М. Клінічна гепатологія / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – С. 425.
12. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О.С. Хухліна, М.Ю. Коломоєць // Монографія. – Чернівці, 2008. – С. 50-61.
13. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули // Практическое руководство. Пер. с англ.; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухиной. – М.: Геотар Медицина, 2002. – С. 864.
14. Шульпекова Ю.О. Алгоритм обследования и лечения пациентов с гепатитами и гепатозами / Ю.О. Шульпекова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 101-107.
15. Adams L.A. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies / L.A. Adams, K.D. Lindor // J. Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 132-138.
16. Bedogni G. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos Nutrition and Liver Study / G. Bedogni // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 44-52.
17. Day C.P. The genetic basis for non-alcoholic steatohepatitis / C.P. Day // Kluwer Academic Publishers. – 2001. – P. 43-52.
18. Ludvig J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinical experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. – 1980. – Vol. 55. – P. 434-438.
19. Mccullough A.J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis / A.J. Mccullough // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 40. – P. 17-29.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

И.Ю.Корнийчук

Резюме. В статье проведён обзор литературы, что отображает особенности течения неалкогольной жировой болезни печени, главные звенья патогенеза, клиники, лечения и методы профилактики на современном этапе.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, патогенез, диагностика, лечение.

EPIDEMIOLOGY, METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NONALCOHOLIC STEATONHEPATITIS AT THE PRESENT STAGE

I.Yu.Korniichuk

Abstract. The paper deals with a bibliographical review, reflecting the specific characteristics of the progress of non-alcoholic fatty liver disease, the basic components of pathogenesis, clinical presentation, treatment and preventive methods at the present stage.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І.Федів

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 4 (56). – P.159-162

Надійшла до редакції 30.04.2010 року