

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: распространенность, естественное течение, современные подходы к диагностике и лечению

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и алкогольный стеатогепатит (АСГ), хотя и отличаются по этиологии и эпидемиологии, во многом имеют схожий патогенез и гистопатологию. НАСГ и АСГ – поздние стадии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной жировой болезни печени (АЖБП) соответственно, хотя условия, вызывающие прогрессию неосложненного стеатоза печени до образования НАСГ или АСГ, пока до конца неизвестны. НАЖБП/НАСГ и АЖБП/АСГ – все более актуальные проблемы здравоохранения прежде всего из-за их тесной связи с пандемиями сахарного диабета (СД) и ожирения. Вызывая хронические заболевания печени (ХЗП), они, как ожидается, в будущем окажут существенное влияние на расходы здравоохранения.

Определение, эпидемиология и естественное течение

Как НАЖБП, так и АЖБП характеризуются чрезмерным накоплением жира в печени, то есть стеатозом печени. Когда стеатоз сосуществует с поражением гепатоцитов и воспалением, болезнь трактуется как НАСГ или АСГ. Первичная НАЖБП/НАСГ связана с инсулинорезистентностью (ИР) и ее метаболическими проявлениями (ожирение, висцеральное ожирение, СД 2 типа, гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия). Такое причинное взаимодействие было установлено благодаря длительным исследованиям, показавшим хронологическую взаимосвязь между прогрессией метаболического синдрома и возникновением НАЖБП. Даже при отсутствии СД и ожирения НАЖБП ассоциируется с другими компонентами метаболического синдрома. Так, при обследовании больных с НАЖБП без СД около 18% пациентов с нормальным весом и 67% больных с ожирением отвечали критериям метаболического синдрома. Вторичная НАЖБП/НАСГ, которая редко встречается у взрослых, не связана с ИР, а ассоциируется с некоторыми медицинскими состояниями или хирургическими вмешательствами, а также приемом некоторых лекарственных средств.

Оперативное определение НАЖБП/НАСГ требует исключения других причин заболевания печени (вирусного, аутоиммунного, генетического и т.д.) при потреблении алкоголя до 20–30 г в день. Это количество основано на эпидемиологических исследованиях, показавших, что вызываемый алкоголем стеатоз наблюдается при превышении этого порога. Вследствие все увеличивающейся распространенности и прочной ассоциации с метаболическим синдромом в настоящее время признано, что НАЖБП/НАСГ может встречаться вместе с другими ХЗП и что при некоторых обстоятельствах (хроническом гепатите С, гемохроматозе, алкогольной болезни печени) эта ассоциация может увеличивать повреждение печени.

Распространенность АЖБП/АСГ и НАЖБП/НАСГ варьирует в разных популяциях в зависимости от образа жизни и употребления алкоголя.

У 90% алкоголиков при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется ожирение печени, и у 5–15% из них в течение 20 лет развивается АСГ и цирроз печени. У 10–35% алкоголиков при биопсии печени выявляются изменения, характерные для алкогольного гепатита. Если употребление алкоголя прекращается, то у 10% этих пациентов клиническая и патогистологическая картина полностью восстанавливается. У тех, кто продолжает употреблять алкоголь, риск возникновения цирроза на 30–40% выше.

В одном эпидемиологическом исследовании было показано, что каждый добавочный литр алкоголя на душу населения, независимо от типа напитка, приводит к 14% увеличению риска развития цирроза у мужчин и 8% – у женщин. Простой стеатоз у алкоголиков обычно является бессимптомным и может полностью исчезнуть после 4–6 недель воздержания от алкоголя. Тем не менее у 5–15% пациентов, несмотря на воздержание от алкоголя, может отмечаться прогрессия к фиброзу и циррозу печени. В одном исследовании было показано, что постоянное потребление алкоголя более 40 г в день увеличивало риск фиброза или цирроза печени на 30–40%. АСГ – самое частое поражение органа у хронических алкоголиков, а ежегодный уровень смертности вследствие алкоголиндукцированных ХЗП в терминальной стадии превышает уровень смертности вследствие автокатастроф.

НАЖБП часто протекает бессимптомно с нормальными показателями печеночных проб, что существенно затрудняет оценку ее распространенности. Диагностика НАЖБП при помощи УЗИ может считаться надежной только тогда, когда стеатозом охвачено более одной трети всей печени. С учетом этих оговорок распространенность НАЖБП оценивается в 20–30% всей взрослой популяции в западных и в 15% – в азиатских странах. НАЖБП/НАСГ строго ассоциируются с наличием и степенью ожирения. С внедрением информативных методов диагностики, таких как магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), НАЖБП была диагностирована у 34% взрослых американцев. Среди больных с выраженным ожирением и индексом массы тела (ИМТ) более 35 кг/м² распространенность НАЖБП и НАСГ составляет соответственно 91 и 37%. Среди больных СД 2 типа НАЖБП/НАСГ фиксируется не менее чем у 70% пациентов. В США с НАЖБП связаны почти 40% впервые идентифицированных случаев ХЗП. Неожиданно высокая распространенность гистологически верифицированной НАЖБП была получена при исследовании здоровых доноров печени (12–18% в Европе, 27–38% в США). Недавние исследования, выполненные в центрах высокоспециализированной медицинской помощи, показали высокую распространенность гистологически верифицированного НАСГ среди пациентов с НАЖБП: 43–55% у больных с повышенными уровнями аминотрансфераз, 49% у пациентов с морбидным ожирением, и 67% – среди пациентов с ХЗП. Частота первичной НАЖБП в Италии оценивается в 2/100/год, в то время как японское исследование в более избранных группах населения показало уровень 10/100/год. Для сравнения: для вторичного НАСГ, возникшего вследствие

употребления тамоксифена, предполагаемый уровень составляет 0,2 случая на 100 женщин в год.

Факторами риска для НАЖБП/НАСГ являются более старший возраст, мужской пол и испанская этническая принадлежность. В то время как у большинства пациентов с ожирением, ИР и метаболическим синдромом имеется стеатоз, только у небольшого числа из них развивается НАСГ, фиброз и цирроз. Потенциальные внешние причины прогрессирования НАЖБП включают диетические факторы (диета с высоким содержанием растворимых жиров, мяса, сладких напитков, низким содержанием антиоксидантов и омега-3-жирных кислот) и избыточный бактериальный рост. Существенную роль в повышении восприимчивости к НАЖБП, по-видимому, играют генетические факторы, о чем свидетельствуют семейные случаи и межэтнические вариации. Наличие в семье хотя бы одного члена с НАЖБП формирует повышенный риск для развития болезни, независимо от возраста и ИМТ. Предполагается, что полиморфизм генов, кодирующих микросомальный триглицеридный трансферный протеин, фосфатидилэтаноламинтрансферазу, супероксиддисмутазу 2, эндотоксиновый рецептор CD14, TNF α , TGF β и ангиотензиноген, повышает риск развития НАСГ и/или фиброза.

В отличие от алкогольных стеатогепатитов краткосрочный прогноз при НАЖБП благоприятный. Долгосрочный прогноз зависит от гистологических данных в момент исследования. Среди пациентов с простым стеатозом в течение 8–13 лет у 12–40% из них развивается НАСГ с ранним фиброзом. Примерно у 25% этих пациентов в течение такого же периода времени развиваются цирроз печени или печеночная декомпенсация (15%) либо прецирротические изменения (10%).

Примерно у 7% пациентов с компенсированным циррозом печени вследствие НАЖБП/НАСГ в течение 10 лет развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), причем около 50% из них либо требуют трансплантации печени, либо умирают вследствие печеночных осложнений.

Риск развития ГЦК при циррозе вследствие НАЖБП/НАСГ сопоставим с таковым при алкогольном циррозе либо циррозе вследствие гепатита С. В настоящее время около 12% всех трансплантаций печени в США выполняются по поводу цирроза вследствие НАЖБП/НАСГ. Средняя продолжительность жизни больных с НАЖБП меньше, чем в популяции. Если в общей популяции печеночная патология является только 13-й ведущей



С.М. Ткач

причиной смерти, то у пациентов с НАЖБП/НАСГ она является 3-й ведущей причиной смерти.

Патогенез

Патогенез АСГ – сложный процесс, который существенно не отличается от патогенеза НАСГ и вовлекает несколько механизмов на различных метаболических уровнях. Эти механизмы включают увеличение синтеза жиров, увеличение экспорта жиров из печени, а также уменьшение их распада. Теория двух ударов при НАСГ предполагает, что оксидативный стресс и цитокины ведут к развитию некроза воспаленного участка и в конечном счете – к развитию фиброза и цирроза. Эта гипотеза, однако, оспаривается недавно полученными данными, предполагающими, что механизмы, которые могут привести к прогрессированию болезни, сами по себе могут также индуцировать и стеатоз. То есть, оксидативный стресс, некоторые кишечные бактерии и цитокины могут вызывать стеатоз точно так же, как и некроз воспалительного очага, и фиброз. Свободные жирные кислоты могут стимулировать апоптоз гепатоцитов, а эндоплазматический стресс приводить к стеатозу, оксидативному стрессу и апоптозу. Поскольку эти механизмы важны также в развитии ожирения и ИР, они могут быть первыми ударами, приводящими к увеличенному печеночному выделению свободных жирных кислот, оксидативному стрессу и повышению цитокиновой активности, которые приводят к стеатозу и прогрессирующему повреждению печени у восприимчивых индивидуумов.

Некоторые из новых находок в патогенезе этанолиндуцированного повреждения печени вовлекают снижение регуляции PPAR α и повышение регуляции липогенных ферментов путем индукции стеролрегуляторного элементсвязывающего протеина (SREBP). Многообещающая линия исследований касается аденозин-5'-монофосфат-активированной протеинкиназы, которая контролирует ключевые метаболиты (малоновый коэнзим А и длинноцепочечный ацетилкоэнзим А), ответственные за баланс между синтезом и распадом жиров. Ассоциация алкогольного заболевания печени с циркулирующими аутоантителами, гипергаммаглобулинемией, антителами к уникальным печеночным белкам и цитотоксическими лимфоцитами против аутологичных гепатоцитов предполагает нарушение иммунорегуляции с потерей иммунотолерантности. Известно несколько иммунных процессов, распознающих собственные белки, которые модифицируются алкогольными метаболитами. Если раньше развитие АЖБП связывалось с недостатком питания, то в настоящее время экспериментальными и клиническими исследованиями

показано, что алкогольная гепатотоксичность вызвана оксидативным стрессом, реализующимся главным образом через микросомальный цитохром P450E1 (CYP2E1), и иммунными ответами против собственных белков. Поэтому стеатоз нужно считать только частью ранней адаптивной реакции на стресс, а не первым ударом, ответственным за прогрессирование болезни.

Вместо этого внимание должно быть сосредоточено на механизмах, ответственных за клеточное повреждение и фиброз, которые могут быть сходными для АСГ и НАСГ. Идентифицированные медиаторы фиброза включают активные формы кислорода и цитокины, клетки Купфера, Т-лимфоциты, звездчатые клетки и другие клетки, отвечающие за поражение гепатоцитов, а также продукты жизнедеятельности кишечных бактерий. ИР и гипергликемия могут вызывать фиброз непосредственно или же путем повышения регуляции синтеза соединительной ткани, или путем генерации конечных продуктов гликозилирования. Внепеченочные причины развития фиброза печени исходят из кишечника, являющегося источником профиброгенных бактериальных продуктов, таких как липополисахариды, а также из висцеральной жировой ткани как источника профиброгенных адипоцитокинов, таких как лептин, ренин-ангиотензиноген и норадреналин. Одинаково важной при ожирении может быть более низкая секреция адипонектина, а также антистеатических, противовоспалительных и антифибротических адипоцитокинов. Механизмы воспаления и фиброза, индуцированные ожирением, представлены на рисунке.

Диагноз

Диагноз алкогольной болезни печени основан на комбинации признаков, включающих значительное употребление алкоголя (>20–30 г/сут) в прошлом и настоящем, клинические признаки заболевания печени и изменение лабораторных показателей. В различных исследованиях, включая осмотры значительной части населения, оценивались различные биомаркеры алкогольного употребления. К сожалению, их низкая чувствительность и/или специфичность не позволяют уверенно рекомендовать надежное использование какого-либо единичного биомаркера. Среди этих маркеров чаще всего оцениваются уровень γ -глутимилтранспептидазы, средний корпускулярный объем эритроцита, сывороточные

трансаминазы (отношение АСТ/АЛТ превышает 3) и уровень углеводдефицитного трансферрина.

Тесты, способные оценить наличие простого стеатоза, были бы полезны в случае, если бы они имели чувствительность, более высокую, чем визуализирующие методы. Тесты, количественно определяющие уровень стеатоза, могли бы быть клинически полезными для мониторинга изменений в динамике лечения и прогнозирования метаболических осложнений заболеваний печени. К сожалению, доступные тесты не могут быть легко сравнимы между собой относительно их диагностической роли, поскольку они сравниваются с различными другими стандартами: УЗИ, биопсией печени или магнитно-резонансной томографией (МРТ). Индекс ожирения печени и продукты накопления липидов указывают на стеатоз печени и могут быть полезными для проведения обширного скрининга среди населения в целом вместо УЗИ. SteatoTest и шкала НАЖБП имеют более высокую чувствительность, чем УЗИ, и могут использоваться для количественного определения уровня стеатоза. При этом независимо валидированы только SteatoTest и индекс ожирения печени.

В настоящее время проводится много исследований по изучению информативности неинвазивных суррогатных маркеров фиброза печени. Сейчас доступны неинвазивные тесты на фиброз (FibroTest, ELF-панель и FibroMeter) и более простые клинические показатели. Большинство из этих тестов могут использоваться, чтобы разграничить прогрессирующий и минимальный/отсутствующий фиброз, но некоторые предполагают и соответствующее определение стадийности фиброза. Установлено, что факторами, ассоциирующимися с выраженным фиброзом печени у больных НАЖБП, являются возраст выше 45 лет, ИМТ более 30 кг/м², СД 2 типа, выраженный СОАС, отношение АСТ/АЛТ более 1, гиперферритинемия и наличие аутоантител. Наличие этих факторов риска существенно ограничивает необходимость проведения биопсии. Некоторые из этих факторов (возраст, ИМТ, СД 2 типа, отношение АСТ/АЛТ) в сочетании с количеством тромбоцитов и сывороточной концентрацией альбумина выделены в шкалу фиброза при НАЖБП, позволяющую достаточно точно предсказывать наличие или отсутствие фиброза у большинства больных с НАЖБП. Эта шкала недавно

объединена с Европейской панелью сывороточных маркеров фиброза, что позволило дифференцировать различные стадии фиброза у больных НАЖБП с точностью более 90%.

Так как ИР строго связана с наличием НАЖБП/НАСГ, прямое измерение ИР или суррогатных маркеров полезно в исследовательских или клинических целях. В этом отношении с ИР связаны окружность талии, индекс ожирения печени и продукты накопления липидов. Индексы НОМА и QUICKI являются наиболее часто используемыми суррогатными индексами ИР или инсулинчувствительности. Другие более сложные методы основаны на измерении уровней глюкозы и инсулина в пробе на толерантность к глюкозе. Инсулинчувствительность может также быть быстро оценена при изучении липидного спектра путем вычисления соотношения между триглицеридами и холестеринем ЛПВП.

Визуализирующие методы, такие как УЗИ, компьютерная томография (КТ) и МРТ, при исследовании общей популяции обнаруживают стеатоз у 20–30% пациентов, но не дают информации о воспалении или фиброзе. Несмотря на более низкую чувствительность и специфичность по сравнению с КТ, УЗИ рассматривается как приемлемая процедура первой линии для диагностики АЖБП и НАЖБП в клинической практике. Определение уровня стеатоза при УЗИ надежно, если только выполняется одним и тем же квалифицированным оператором. МРТ и МРС определяет уровень стеатоза достоверно, но ограничены проблемами стандартизации и высокой стоимостью. Другие методы количественного определения фиброза, такие как диффузно-взвешенная визуализация или магнитно-резонансная эластография, используются, но все еще остаются экспериментальными.

В отдельных группах больных с НАЖБП диагностически оправданным является определение жесткости печени путем проведения транзиторной эластографии. Однако граничные показатели фиброза не всегда коррелируют с данными биопсии, на их величину влияет наличие стеатоза и воспаление, которые могут увеличивать жесткость печени. Главным предиктором недостаточной информативности транзиторной эластографии является ИМТ (25% >30 кг/м², 41% >35 кг/м²). Более того, даже у здоровых людей без ожирения и метаболического синдрома, а также при некоторых других состояниях без наличия фиброза показатели жесткости могут быть высокими (8 кПа и выше), что существенно снижает ценность метода.

К сожалению, ни один из доступных неинвазивных лабораторных или визуализирующих методов пока не способен отличить простой стеатоз от НАСГ или АСГ. С клинической точки зрения это очень важно, поскольку диагноз стеатогепатита определяет пациентов, находящихся в группе риска развития фиброза, и оправдывает более интенсивные рекомендации по изменению образа жизни и использованию фармакологического лечения.

Гистопатология

Биопсия печени — золотой стандарт для диагноза НАСГ и АСГ, поскольку является единственным надежным методом, позволяющим оценивать воспаление и фиброз. Наличие стеатоза — предпосылка для диагноза АЖБП и НАЖБП за исключением цирротической стадии, где он может отсутствовать. Стеатоз определяется, если содержание жира в гепатоцитах превышает 5%. Простой стеатоз, или стеатоз с лобулярным воспалением, но без гепатоцеллюлярного

повреждения, не квалифицируется как НАСГ, поскольку имеет более благоприятный исход.

Когда имеются АСГ или НАСГ, в гепатоцитах и портальных пространствах обнаруживаются воспалительные инфильтраты смешанных клеток. При НАСГ инфильтраты печени являются главным образом центрилобулярными (3-я зона ацинуса). Другие находки включают баллонирование гепатоцитов и тельца Мэллори. Гистология не в состоянии достоверно дифференцировать АСГ от НАСГ, даже несмотря на эндоплазматические изменения и баллонирование гепатоцитов с наличием или без наличия ацидофильных телец или пятнистого некроза, которые сейчас считаются кардинальной особенностью НАСГ.

На данный момент не существует общепринятой системы градации НАСГ. Шкала НАСГ — невзвешенная сумма стеатоза, баллонирования и лобулярного воспаления, она была разработана в первую очередь для оценки изменений в динамике лечения. Поэтому она может использоваться для того, чтобы оценить результаты лечения, но не для постановки диагноза НАСГ. К сожалению, все доступные градации и стадии пока не имеют достаточной валидности для использования общими патологами. Что касается большинства ХЗП, фиброз при этом может присутствовать или отсутствовать, и поэтому он не является частью определения НАСГ/АСГ. Перисинусоидальный фиброз — характерная особенность НАСГ, поэтому современные системы градации включают и перисинусоидальный, и портальный фиброз.

Различная гистологическая структура характерна для двух определенных групп пациентов с НАСГ. У детей НАСГ характеризуется портальным воспалением и фиброзом, а зональным стеатозом и редкой баллонной дистрофией или перисинусоидальным фиброзом. У пациентов, подвергающихся бариатрической хирургии, НАСГ характеризуется изолированным портальным фиброзом и зональным стеатозом.

Фиброз при АСГ, как полагают, начинается в перивенулярной области и пропорционален количеству употребляемого алкоголя. Он определяется у 40–60% тех пациентов, которые употребляли больше 40–80 г в день алкоголя в течение 25 лет, и является независимым фактором риска прогрессии к фиброзу или циррозу. Прогрессия алкогольной болезни печени достигает кульминации при развитии цирроза, который обычно является микронодулярным.

Как и при других ХЗП, вариабельность биоптатов лимитирует информативность биопсии печени при АЖБП/НАЖБП и может оказывать влияние на постановку диагноза и определение стадийности АСГ/НАСГ. По аналогии с другими ХЗП желательно, чтобы фрагмент биоптата печени был размером минимум 15 мм в длину (лучше 25 мм).

Лечение

Фармакологическое лечение АСГ обычно применяется при остром гепатите или обострении ХЗП и направлено на то, чтобы, кроме всего прочего, вызвать у алкоголиков абстиненцию. Ожирение печени — ранняя стадия алкогольного заболевания печени, которое обычно является обратимым процессом при алкогольном воздержании. Абстиненция — самое важное терапевтическое вмешательство для пациентов с алкогольным заболеванием печени и, как показали исследования,

Продолжение на стр. 6.



Рис. Механизмы жириндуцированного воспаления и фиброза при АСГ и НАСГ

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: распространенность, естественное течение, современные подходы к диагностике и лечению

Продолжение. Начало на стр. 4.

оно улучшает клинические и гистологические результаты, а также выживаемость больных. Длительное употребление алкоголя заканчивается увеличением риска возникновения кровотечения из-за портальной гипертензии и уменьшением выживаемости. Белково-энергетическая недостаточность очень характерна и является сильным предиктором выживаемости у хронических алкоголиков. У них имеется также дефицит некоторых витаминов (фолат, тиамин, пиридоксин и витамин А) с соответствующей клинической картиной анемии, ментальных расстройств и нарушений зрения. Причины мальнутриции у этих пациентов многообразны и включают анорексию, нарушение переваривания макронутриентов, нарушение всасывания микронутриентов, усиленный мышечный и висцеральный катаболизм белков, нарушение метаболизма жиров. В острой фазе болезни или при обострении ХЗП необходимо повышенное поступление белков (1,5 г/кг массы тела/сут) и энергии (40 ккал/кг массы тела/сут). Энтеральное или парентеральное питание улучшает мальнутрицию и может улучшить выживаемость. Дефицит микронутриентов также требует соответствующего восполнения. Психотерапия необходима для достижения абстиненции и лучшего отбора избранных пациентов для пересадки печени. Фармакологическое лечение алкогольного заболевания печени должно быть основано на стадии болезни и целях лечения. Наиболее часто применяются различные гепатопротекторные препараты, такие как адеметионин, эссенциальные фосфолипиды, растительные средства.

Лечебных рекомендаций по ведению больных НАЖБП/НАСГ, основанных на больших рандомизированных контролируемых исследованиях, практически нет. Соответственно, существующие стратегии ведения больных направлены на индивидуальное лечение метаболического синдрома, поскольку это не только снижает риск кардиоваскулярных заболеваний, но может оказаться полезным и для печени. Рациональное патогенетическое лечение НАЖБП/НАСГ основывается на снижении ИР, уровня свободных жирных кислот, оксидативного и цитокинопосредованного стресса и влияния на баланс и эффекты провоспалительных профибротических и антифибротических противовоспалительных адипокинов, высвобождающихся из жировой ткани. Все лечение НАЖБП/НАСГ можно разделить на коррекцию компонентов метаболического синдрома и непосредственно гепатопротекторную терапию.

Самой эффективной возможностью первой линии терапии для пациентов с НАЖБП/НАСГ является изменение образа жизни, полученное посредством мультидисциплинарного подхода, включая снижение веса, диетические изменения, физические упражнения и когнитивную поведенческую терапию. Эти изменения должны быть осуществлены на долгосрочной основе для всех

пациентов с НАЖБП/НАСГ, независимо от выраженности заболевания печени.

Минимальное снижение веса, необходимое для улучшения течения НАСГ, не определено. Умеренная потеря веса сопровождается значительным уменьшением содержания жира в печени, даже несмотря на минимальное сокращение жировой прослойки. Потеря веса на 5-10% может быть достаточной для нормализации уровня аминотрансфераз. Одно из исследований показало, что потеря веса на 9% улучшает стеатоз, оказывает небольшое положительное влияние на воспаление, но не влияет на наличие фиброза. Сравнение четырех различных диетических режимов показало, что потеря веса одинаково независима от макронутриентного профиля, и возможно, что любой тип диеты может быть полезным, пока пациент ее использует. К сожалению, только около 15% пациентов с НАЖБП теряют более чем 10% своего веса, а большинство пациентов затем опять набирают вес. Поведенческая терапия должна быть осуществлена всякий раз, когда доступны необходимые ресурсы. Независимо от потери веса потребление высокофруктозного кукурузного сиропа и индустриальных трансжиров, присутствующих во многих обработанных продуктах, связано с развитием НАЖБП, ИР и печеночным воспалением, поэтому безалкогольные напитки и определенные диетические элементы должны быть сведены к минимуму или устранены.

К сожалению, пациенты с НАЖБП/НАСГ участвуют менее чем в половине от всего количества физических упражнений, организованных в контрольных группах в зависимости от возраста или пола, и только 20-33% из них используют текущие рекомендации для физической активности. Причины для отказа от упражнений включают усталость, снижение кардиореспираторных возможностей, артрит, сердечно-сосудистые заболевания и психологические причины. Физическая активность обратно пропорционально связана с внутрипеченочным жиром, инсулинчувствительностью и абдоминальным ожирением. У страдающих ожирением людей кратковременное (4-недельное) занятие аэробикой снижает количество печеночного и висцерального жира даже без изменения в массе тела или диетических ограничений. Долгосрочные (3-месячные) упражнения улучшают сердечно-легочные ресурсы, ИР и уровень ферментов печени, независимо от потери веса. Пациентам с НАЖБП/НАСГ рекомендуется по крайней мере 150 мин/нед умеренной активности (оживленная ходьба), по крайней мере 75 мин/нед интенсивной активности (оздоровительный бег) в дополнение к упражнениям, направленным на тренировку мышц (два раза в неделю). Во всех случаях предпочтительна индивидуализированная программа, даже ограниченная физическая активность лучше, чем ее отсутствие вообще. В равной степени полезно и важно ограничение гиподинамией и сидячего образа жизни.

Среди методов бариатрической хирургии у больных с выраженным ожирением и НАЖБП/НАСГ предпочтительнее должно отдаваться желудочному шунтированию и бандажированию, которые сопровождаются улучшением метаболических и гистологических показателей. Наоборот, билиопанкреатическое шунтирование у таких больных сопровождается повышенным риском развития печеночной недостаточности и фиброза.

Доказательство того, что ИР у больных с НАЖБП провоцирует развитие воспаления и фиброза, привело к нескольким пилотным исследованиям по изучению эффективности метформина и других агентов, снижающих ИР у пациентов с НАЖБП/НАСГ и СД или без него. В большом рандомизированном контролируемом 12-месячном исследовании применение метформина (2 г/сут) у больных с НАЖБП/НАСГ без диабета ассоциировалось со значительно более высоким уровнем нормализации трансаминаз, а также с более выраженным уменьшением стеатоза, воспаления и фиброза по сравнению с лечением витамином Е или диетотерапией, направленной на снижение веса. Предварительные исследования показали эффективность тиазолидиндионов второй генерации (розиглитазона, пиоглитазона), которые выступают как агонисты γ-рецепторов активирования пероксисомальной пролиферации, повышают чувствительность к инсулину, улучшают биохимические и гистологические показатели. К сожалению, недавно проведенный метаанализ показал, что розиглитазон повышает частоту инфарктов миокарда и сердечной недостаточности, а пиоглитазон повышает риск возникновения сердечной недостаточности, что ограничивает дальнейшее изучение их эффективности при длительном лечении НАЖБП/НАСГ.

Поскольку дислипидемия и гипертриглицеридемия отмечаются у 20-80% больных с НАЖБП, изучалась эффективность препаратов, улучшающих липидный спектр, таких как фибрират и статины. К сожалению, контролируемое изучение 12-месячного применения клофибрата какого-либо эффекта на печеночные пробы и гистологические данные не показало. Данных об эффективности статинов при НАЖБП/НАСГ пока недостаточно. Однако клинически важным является то, что применение статинов у больных с НАЖБП/НАСГ не повышает риск статининдуцированной идиосинкразической гепатотоксичности, а также не повышает риск и выраженность стеатоза и повышения АЛТ у таких больных.

Достижения в понимании механизмов прогрессирования повреждения печени при АЖБП/АСГ и НАЖБП/НАСГ стимулировали изучение эффективности гепатопротекторных средств, таких как адеметионин, антиоксиданты, урсодезоксихолевая кислота, растительные гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды и некоторые другие.

Несколько пилотных исследований различных антиоксидантных агентов, таких как пробукол, бетаин, витамин Е, показали их потенциальную эффективность. К сожалению, недавнее контролируемое исследование результатов комбинированного применения витамина Е и витамина С у пациентов с НАСГ не показало какого-либо улучшения в изменении шкалы фиброзы по сравнению с плацебо. Это же касается и УДХК, которая длительное время рассматривалась как потенциальный терапевтический агент при НАСГ. Большое рандомизированное контролируемое исследование не показало преимуществ двухлетнего применения

УДХК (13-15 мг/кг/сут) при НАСГ, в частности ее влияния на гистологическую картину печени.

В качестве универсального гепатопротектора, который с успехом может применяться как при АСГ, так и при НАСГ, в настоящее время рассматривается адеметионин (S-аденозил-L-метионин, Гептрал).

Это активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени в количестве до 8 г/сут и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, а более всего — в местах образования и потребления, т.е. в печени и мозге. На фоне применения адеметионина у больных с АЖБП/АСГ повышаются исходно сниженные показатели глутатиона, цистеина и таурина в сыворотке крови и ткани печени, что свидетельствует о выраженном улучшении и нормализации метаболических процессов. Известно, что основной токсический метаболит алкоголя ацетальдегид блокирует систему восстановления глутатиона, что обуславливает повреждение гепатоцитов продуктами перекисного окисления липидов. Адеметионин, являясь донатором сульфгидрильной группы, способствует устранению дефицита глутатиона. Кроме того, он достоверно уменьшает повышенные уровни билирубина, трансаминаз и ГГТ, способствуя увеличению продолжительности жизни больных с АЖБП/АСГ.

В последнее время адеметионин (Гептрал) также начал рассматриваться как эффективный препарат для коррекции метаболических нарушений гепатоцитов при НАЖБП/НАСГ. В настоящее время в развитии НАЖБП/НАСГ доказана первостепенная роль митохондриальной дисфункции, которая может не только обуславливать нарушение β-окисления жирных кислот, но и приводить к увеличению продукции свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, способствующих поддержанию воспалительного и фибротического процесса в печени. Известно, что в развитии стеатоза печени и прогрессировании НАЖБП в НАСГ и цирроз печени большую роль играет дефицит метионина и холина. Установлено, что истощение запасов адеметионина и глутатиона в митохондриях возникает при недостатке в пище холина и метионина уже на ранних этапах НАСГ. Терапия адеметионином восстанавливает уровень глутатиона в митохондриях, что способствует уменьшению гепатоцеллюлярного повреждения. То есть, применение адеметионина при НАСГ является эффективным и патогенетически оправданным.

Таким образом, общность патогенеза АСГ и НАСГ, а также накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о том, что адеметионин (Гептрал) обладает антиоксидантным, детоксицирующим эффектами, ускоряет регенерацию печеночной ткани и замедляет развитие фиброза, позволяют рекомендовать этот препарат как универсальный гепатопротектор в составе комплексной терапии АЖБП/АСГ и НАЖБП/НАСГ для сдерживания прогрессирования заболевания.

«Медична газета «Здоров'я України – XXI сторіччя»^{© ®}

Редакционная коллегия

Е.Н. Амосова, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувача кафедрою госпитальної терапії №1 НМУ ім. А.А. Богомольця МЗ України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, директор ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академик НАМН України, член-корреспондент НАН і РАМН, заступитель директора по науковій роботі ГУ «Інститут геронтології НАМН України»

Б.М. Венцовский, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувача кафедрою акушерства і гінекології №1 НМУ ім. А.А. Богомольця МЗ України

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МЗ України

С.И. Герасименко, д.м.н., професор, заступитель директора ГУ «Інститут травматології і ортопедії НАМН України» по науково-лічєбної роботі

Ф.С. Глумчер, д.м.н., професор, завідувача кафедрою анестезіології і інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця

И.И. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології і андрології головний сексопатолог МЗ України

Ю.И. Губский, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувача кафедрою біоорганічної, біологічної і фармацевтичної хімії НМУ ім. А.А. Богомольця МЗ України

Д.И. Заболотный, д.м.н., професор, академик НАМН України, директор ГУ «Інститут отоларингології ім. А.И. Коломийченко НАМН України», головний отоларинголог МЗ України

Д.Д. Иванов, д.м.н., професор, завідувача кафедрою нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МЗ України

В.Н. Коваленко, д.м.н., професор, академик НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України

В.В. Корпачев, д.м.н., професор, завідувача відділом клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академик НАМН України, завідувача кафедрою педіатрії НМУ ім. А.А. Богомольця МЗ України

Б.Н. Маньковский, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувача кафедрою діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МЗ України

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувача кафедрою пропедевтики внутрішніх болєзней Вінницького національного медичного університету ім. Н.И. Пирогова МЗ України

В.З. Нетяженко, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувача кафедрою пропедевтики внутрішніх болєзней №1 НМУ ім. А.А. Богомольця МЗ України

В.И. Паньків, д.м.н., професор, завідувача відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України

А.Н. Пархоменко, д.м.н., професор, завідувача відділом реанімації і інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України

Н.В. Пасечникова, д.м.н., професор, директор Інституту глазних болєзней і тканевий терапії ім. В.П. Філатова НАМН України

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології і патології опорно-двигального апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопороза

Л.Г. Розенфельд, д.м.н., професор, академик НАМН України, віце-президент НАМН України, заступитель директора ГУ «Інститут отоларингології ім. А.И. Коломийченко НАМН України»

С.С. Страфун, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МЗ України, заступитель директора ГУ «Інститут травматології і ортопедії НАМН України» по науковій роботі

И.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академик НАМН, член-корреспондент НАН України, завідувача відділом токсикології Інституту медицини праці НАМН України

Н.Д. Тронько, д.м.н., професор, академик НАМН України, член-корреспондент НАН, директор ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України»

Ю.И. Фещенко, д.м.н., професор, академик НАМН України, директор ГУ «Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», головний пульмонолог і фізіатр МЗ України

П.Д. Фомин, д.м.н., професор, академик НАМН України, головний хірург МЗ України

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувача кафедрою гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МЗ України, головний гастроентеролог МЗ України

В.И. Цымбалюк, д.м.н., професор, академик НАМН України, заступитель директора ГУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Рогоданова НАМН України»

В.П. Черных, д.ф.н., д.х.н., професор, член-корреспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МЗ України

Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво – ТОВ «МедПроект «Здоров'я України»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Людмила Жданова
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко
ШЕФ-РЕДАКТОР	Дмитро Молчанов
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Наталія Атрохіна
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ	Лідія Тралло
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Валентина Грищенко Валентина Кривоберець Ірина Сандул Інна Мартиненко
НАЧАЛЬНИК ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Максим Маліков
ДИЗАЙНЕРИ	Роман Попов Тарас Безлюда
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ РЕКЛАМИ	Наталія Семенова
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Інна Головка Юлія Башкірова Володимир Жданов
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Зоя Федірکو Анна Покровська
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Микола Дятленко

Свідцтво №14867-3838Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37635
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

 – матеріали, що публікуються на правах реклами.

 – авторські матеріали.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Адреса для листів:

вул. Народного Ополчення, 1, м. Київ, 03151.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція **391-54-71, 391-54-77**
Відділ реклами **391-54-72, 391-54-73(74)**
Відділ підписки та розповсюдження **391-54-76**

Газета віддрукована в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.

Підписано до друку 19.03.2012 р.
Замовлення № Наклад **20 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

Міністерство охорони здоров'я України
Академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Київське товариство гастроентерологів
Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр МОЗ України

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у роботі наукового симпозіуму з міжнародною участю XIV Національної школи гастроентерологів, гепатологів України «Патологія печінки: профілактика розвитку, діагностика, лікування. Актуальні питання дієтології. Новини медицини», який відбудеться 5-6 квітня 2012 р. у м. Києві.

Місце проведення: Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика за адресою: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Відкриття конференції: 5 квітня 2012 р. о 9 годині в актовому залі НМАПО (м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Реєстрація учасників: 5 квітня 2012 р. о 8 годині у холі НМАПО (м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Проїзд: станція метро «Дорогожичі».

Телефон для довідок: (044) 432-04-73, електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

Питання, які будуть розглядатися

- Питання діагностики захворювань печінки. Оцінка результатів інструментальних та лабораторних методів дослідження
- Ранні ознаки цирозу печінки
- Гепаторенальний синдром, портальна гіпертензія, правила ведення хворих.
- Особливості контролю набрякового синдрому
- Тактика ведення хворих у разі цирозу печінки різної етіології
- Печінка та інші захворювання
- Прогностичні критерії та профілактика прогресування цирозу печінки
- Продукти харчування та печінка
- Дієтологія за різних захворювань внутрішніх органів
- Новини гастроентерології: Маастрихт IV, нові препарати та підходи до лікування в арсеналі лікаря-гастроентеролога та інші

Науковий симпозіум включено до Реєстру медичних з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводитимуться 2012 року, затвердженого МОЗ і АМН України (№ 5).

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, терапевти, сімейні лікарі, хірурги, дієтологи, алергологи, інфекціоністи, ендоскопісти, педіатри та лікарі інших спеціальностей.

Доповідачами плануються провідні фахівці України з гепатології та терапії (проф. Г.А. Анохіна, О.Я. Бабак, Н.Б. Губергіц, А.Е. Дорофєєв, Т.Д. Звягінцева, Ю.М. Степанов, С.М. Ткач, Г.Д. Фалєєнко, Н.В. Харченко) та Росії (проф. О.О. Белоусова, О.О. Буєверов, В.В. Карташев, М.В. Маєвська, М.Д. Ардатська, Ю.П. Успенський та інші). В рамках наукового симпозіуму відбудеться виставка лікарських засобів вітчизняних та зарубіжних фармацевтичних компаній.

Організаційний комітет
Національної школи гастроентерологів, гепатологів України

АНОНС

Академія адвокатури України
Комітет з питань біоетики при президії Національної академії наук України
Українська медико-правова асоціація
Всеукраїнське лікарське товариство
Інформаційний центр з біоетики
за підтримки
Всесвітньої асоціації з медичного права
Європейської асоціації права в охороні здоров'я
Кафедри ЮНЕСКО з біоетики

Міжнародний (III Всеукраїнський) конгрес з медичного і фармацевтичного права, біоетики та соціальної політики

19–21 квітня 2012 р., м. Київ

Основні теми конгресу:

- Глобальне та національне охороноздоровче право, управління та біотика: вироблення концептуальних засад.
- Інноваційні біомедичні технології: оцінка юридичних ризиків та етичних зауваг.
- Відповідальність за шкоду, завдану наданням медичної допомоги / послуг неналежної якості: тенденції, проблеми та шляхи вирішення.
- Проблеми освіти та підвищення кваліфікації з медичного і фармацевтичного права та біоетики: досвід зарубіжних країн і його застосування в Україні.

Більш докладну інформацію Ви можете знайти на вебсайті
<http://aau.edu.ua/ua/medpravo/medpravo-activity/>.

Реєстраційна форма учасника та тези доповідей мають бути подані до **15 березня 2012 р.**

Контакти: тел./факс: +38(044)246-5788,
ел. пошта: intconsecretariat@gmail.com, imedpharmlaw@gmail.com.

Інформаційний спонсор Конгресу – «Медична газета «Здоров'я України»



Препарати компанії КРКА користуються довірою лікарів у понад 70 країнах світу⁽¹⁾

Обери Свободу



Ефективність



Безпека



Якість



Надійне лікування стає доступним

1. KRKA, d.d., Novo mesto. Annual report 2010.

Р. п. МОЗ України №208, UA/7955/01/01 від 17.04.2008, UA/7955/01/02 від 17.04.2008 №2008.

Відпускається за рецептом лікаря. ТОВ "КРКА Україна": вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, 3-й поверх, 01015, Київ, а/с 42. тел. (044) 569-28-38, факс, (044) 569-28-48, ел. адреса: ukraine@krka.biz
На правах реклами. Розповсюджується на семінарах, конференціях та симпозіумах з медичної тематики.



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.