

АЛКОГОЛЬНЫЙ И НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ:

ОБЩНОСТЬ И РАЗЛИЧИЯ

А.О. Буверов

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Московской
медицинской академии им. И.М. Сеченова

Термин «стеатогепатит» в настоящее время все чаще употребляется для описания весьма гетерогенной группы патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. Основным этиопатогенетическим фактором развития жирового гепатоза и стеатогепатита остается алкоголь, роль которого прослеживается у 65% пациентов. Вместе с тем почти четверть века назад Ludwig впервые описал изменения печени, аналогичные картине алкогольной болезни печени (АБП), присутствовавшие у лиц, не употреблявших алкоголь в гепатотоксических дозах (> 40 г чистого этанола в сутки). Со второй половины 90-х годов минувшего столетия неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – диагноз, прочно занявший место в ряду основных причин поражения печени и позволивший существенно уменьшить долю «криптогенных» гепатитов.

Установлено, что частота выявления НАСГ при гистологическом исследовании печени в странах Западной Европы и США составляет 7-9%. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило выдвинуть предположение, что в 60-80% случаев цирроз неясной этиологии формируется на фоне нераспознанного НАСГ.

АБП и НАСГ в рассматриваются в литературе, как правило, отдельно друг от друга. Тем интереснее представляется их сравнительная клинко-патогенетическая характеристика.

Стеатоз – первый удар

Накопление жира в клетках печени может быть следствием:

- 1) повышения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень;
- 2) снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях;
- 3) избыточного синтеза СЖК;
- 4) снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

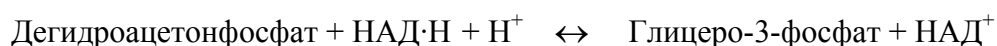
Основные пути метаболизма жира в гепатоцитах представлены на схеме (рис. 1).

Свободные или неэстерифицированные жирные кислоты либо поступают в печень из тонкой кишки или жировой ткани, либо синтезируются непосредственно в печени. Дальнейшая

судьба СЖК может быть двоякой: 1) эстерификация с образованием триглицеридов, которые затем включаются в состав ЛПОНП; 2) проникновение в митохондрии при участии карнитин-пальмитоил-трансферазы 1 – фермента внешней митохондриальной мембраны. В митохондриях СЖК включаются в формирование энергетического потенциала клетки. Сначала они расщепляются путем так называемого β -окисления, а затем, наряду с другими субстратами, полностью распадаются до углекислого газа в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса). В процессе этого образуются восстановленные формы коферментов НАД и ФАД, последующее окисление которых ведет к переносу электронов на митохондриальную дыхательную цепь. Итогом функционирования этой цепи является синтез макроэргического соединения – АТФ.

По-видимому, важнейшая роль в нарушении обмена СЖК принадлежит алкоголю, хотя нередко его влияние настолько тесно переплетается с другими факторами, что оценить вклад каждого из них не представляется возможным.

Окисление этанола обуславливает повышенный расход кофермента НАД⁺ и увеличение соотношения в пользу его восстановленной формы НАД·Н. Последнее приводит к сдвигу вправо реакции:



Последствие повышенного синтеза глицеро-3-фосфата - усиление эстерификации жирных кислот и синтеза триглицеридов, что служит начальным этапом развития как гиперлипидемии, так и жировой дистрофии печени. Наряду с этим, нарастание концентрации НАД·Н сопровождается снижением скорости β -окисления жирных кислот, что также способствует их отложению в печени.

Дополнительный фактор риска ожирения печени – избыток жиров в диете в сочетании с дефицитом белков, что достаточно характерно для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Доказано, что несбалансированное питание выступает в роли независимого фактора развития дистрофических изменений гепатоцитов и прогрессирования алкогольной болезни печени.

Известно, что развитие инсулиннезависимого сахарного диабета тесно связано с ожирением. Лицам с избыточной массой тела свойственна пониженная чувствительность периферических рецепторов к инсулину в сочетании с высоким уровнем инсулина в крови. Инсулин активирует синтез СЖК и триглицеридов, снижает скорость β -окисления СЖК в печени и секрецию липидов в кровотоки, что закономерно ведет к отложению жира в печени.

Список остальных факторов, участвующих в формировании как стеатоза печени, так и НАСГ, достаточно обширен, хотя по отдельности каждый из них наблюдается относительно редко. К числу этих факторов относятся:

- Лекарственные препараты: глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, такмоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства и др.
- Синдром мальабсорбции (как следствие наложения илеоюнального анастомоза, расширенной резекции тонкой кишки, гастропластики по поводу ожирения и т.д.)
- Быстрое похудание
- Длительное парентеральное питание
- Синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки
- Абеталипопротеинемия
- Липодистрофия конечностей
- Болезнь Вебера-Крисчена
- Болезнь Вильсона-Коновалова

Некоторые авторы согласно указанным факторам выделяют первичный и вторичный НАСГ. Первичный НАСГ ассоциирован с нарушениями липидного и углеводного обмена и развивается, соответственно, у лиц с ожирением, гипертриглицеридемией и инсулиннезависимым сахарным диабетом. Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается на фоне перечисленных выше метаболических расстройств, приема ряда медикаментов, мальабсорбции и т.д. Вместе с тем почти у 40% явных этиопатогенетических факторов выявить не удается.

Ожирение и злоупотребление алкоголем представляют собой два независимых фактора риска развития стеатоза печени. Так, в исследовании DIONIS у лиц контрольной группы стеатоз выявлялся в 16% случаев, у употребляющих более 60 г чистого этанола в сутки – в 46%, у лиц с ожирением – в 76%, а при наличии обоих факторов – в 95% случаев.

Перекисное окисление липидов – второй удар

Привлекательность выдвижения оксидативного стресса на роль важнейшего универсального патогенетического механизма развития гепатита на фоне жировой дистрофии печени различной этиологии состоит в том, что эффектами ПОЛ можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите гистологических изменений. ПОЛ с повреждением мембран приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды – продукты ПОЛ – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов.

В соответствии с общностью патогенетических факторов гистологическая картина алкогольного и неалкогольного стеатогепатита также характеризуется значительным сходством. К основным гистологическим признакам как АБП, так и НАСГ относятся: 1)

жировая дистрофия гепатоцитов; 2) смешанная воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги); 3) фиброз (преимущественно перивенулярный); 4) дополнительные (непостоянные) признаки – тельца Мэллори, фокальные центрлобулярные некрозы, отложения железа. Учитывая неспецифическую клиничко-лабораторную картину, основой диагностики НАСГ служит гистологическое исследование печени. Однако без учета данных алкогольного анамнеза по гистологической картине установить различие между алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом невозможно.

Активные формы кислорода (АФК) могут образовываться не только в митохондриях, но и в микросомах. Источниками АФК, помимо СЖК, могут служить альдегиды, кетоны, пищевые нитрозамины, железо. У пациентов с НАСГ продемонстрирована повышенная экспрессия цитохрома P450 2E1, который играет важную роль в метаболизме этанола и ряда ксенобиотиков. Даже при отсутствии указаний на прием алкоголя, этот цитохром способен генерировать свободные радикалы из эндогенно вырабатываемых кетонов, альдегидов и пищевых N-нитроаминов. Возможными медиаторами индукции цитохрома у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем, являются кетоны и/или СЖК, влиянием которых можно объяснить повышение активности цитохрома P450 2E1 на фоне диеты с высоким содержанием жиров.

Считается, что эндотоксины и цитокины, выработка которых индуцируется под влиянием эндотоксинов, включая TNF- α и некоторые TNF-индуцибельные цитокины, такие как интерлейкины (IL-6 и IL-8), также вовлечены в патогенез алкогольного стеатогепатита и последующего развития цирроза. Некоторые данные указывают на роль этих цитокинов и в прогрессировании поражения печени при НАСГ. Так, лечение метронидазолом улучшает течение НАСГ, развившегося после наложения илеоюнального анастомоза и других ситуациях и при длительном полном парентеральном питании, что подтверждает важное значение эндотоксемии и эндотоксин-индуцируемых цитокинов в патогенезе заболевания (рис. 2).

Различия течения алкогольного и неалкогольного стеатогепатита определяются скоростью прогрессирования патологических изменений

Прогноз прогрессирования патологических изменений и выживаемости при естественном течении АБП и НАСГ представлен в таблице. Очевидно, что алкогольный стеатогепатит менее благоприятен прогностически, чем неалкогольный. Естественно, что сочетание гепатотоксического действия этанола с этиологическими факторами НАСГ ведет к более тяжелому течению заболевания.

У многих пациентов границу между АБП и НАСГ четко определить не удастся. Это обусловлено тем, что:

- 1) гепатотоксическая доза алкоголя, по данным различных исследований, переменна (20-80 г чистого этанола в сутки);
- 2) сообщаемое количество алкоголя может быть в несколько раз меньше реального;
- 3) проявление гепатотоксического действия алкоголя зависит от ряда дополнительных факторов, в т.ч. от факторов развития НАСГ.

Как было показано, патогенез стеатогепатита различной этиологии характеризуется значительной однотипностью патофизиологических механизмов (в первую очередь оксидативного стресса), вступающих в действие после инициации тем или иным триггерным фактором. Клинические, лабораторные и инструментальные методы также не позволяют провести четкую границу между различными вариантами стеатогепатита. Более того, в клинической практике нередко приходится наблюдать пациентов с признаками жировой дистрофии и воспаления печени, у которых при сборе анамнеза и обследовании выявляются факторы риска как АБП, так и НАСГ.

В связи с этим представляется обоснованным выделение **стеатогепатита смешанной этиологии** с обязательной расшифровкой этиопатогенетических факторов, существенных для выбора оптимальной тактики лечения.

Принципы лечения стеатогепатита

Строгие схемы ведения больных стеатогепатита на сегодняшний день не разработаны. При выборе метода лечения учитывают основные этиопатогенетические факторы и фоновые заболевания. Естественно, что алкогольная этиология стеатогепатита предусматривает полный отказ от употребления спиртных напитков.

В случаях развития стеатогепатита на фоне ожирения и сахарного диабета наиболее эффективно постепенное снижение массы тела, достигаемое соблюдением диеты и адекватных физических нагрузок. При недостаточной эффективности указанных мер возможно назначение анорексигенных препаратов (сибутрамин) и ингибиторов кишечной триглицерид-липазы (орлистат). Уменьшение массы тела и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности. Необходимо учитывать, что резкое похудение может привести к ухудшению течения заболевания. У пациентов с резко выраженным ожирением может быть выполнена гастропластика, в то время как наложение илеоюнонального анастомоза, несмотря на

уменьшение массы тела, приводит к прогрессированию стеатоза и воспалительно-фибротических изменений в печени.

Нарушения углеводного обмена, в т.ч. латентная инсулинорезистентность, служат показанием для назначения препаратов, повышающих чувствительность к инсулину (метформин, тиазолидиндионы – троглитазон, розиглитазон, пиоглитазон).

У больных НАСГ, развившимся на фоне илеоцеюального анастомоза, положительный эффект оказывал курсовой прием метронидазола. Механизм действия последнего, обусловлен, по-видимому, подавлением патогенной микрофлоры при синдроме избыточного бактериального роста; на течение первичного НАСГ метронидазол не влияет. Отдельные работы посвящены применению при НАСГ лактулозы, которая способствует нормализации состава кишечной микрофлоры.

Применение препаратов, нормализующих липидный спектр крови, не оказывает положительного действия на биохимические и гистологические признаки НАСГ. Патогенетически оправдано назначение при стеатогепатите любой этиологии антиоксидантных препаратов – эссенциальных фосфолипидов, адеметионина, бетаина, альфа-токоферола.

Подпись к рисунку 1. Метаболизм жирных кислот в гепатоцитах.

Свободные жирные кислоты (СЖК), поступающие из кишечника или синтезируемые в печени *de novo*, могут эстерифицироваться с образованием триглицеридов, которые затем включаются в липопротеины очень низкой плотности. Часть СЖК транспортируется в митохондрии, где подвергается β -окислению и последующему окислению в цикле Кребса. Вследствие этого образуются восстановленные коферменты НАД и ФАД участвующие в переносе электронов на цитохромы митохондриальной дыхательной цепи. В результате функционирования последней происходит фосфорилирование АДФ с образованием АТФ. Вместе с тем часть электронов может участвовать в синтезе реактивных форм кислорода, чему способствуют вещества, разобщающие окисление и фосфорилирование.

Подпись к рис.2. Активные формы кислорода (АФК) и механизмы реализации оксидативного стресса.

АФК обладают прямой цитотоксичностью, активируя Fas-опосредованный апоптоз гепатоцитов. АФК также инициируют перекисное окисление липидов, приводящее к образованию реактогенных соединений, в том числе малонового диальдегида (МДА) и 4-гидроксинонена (ГКЕ). Данные соединения могут как непосредственно вызывать гибель гепатоцитов, так и индуцировать цитотоксические иммунные реакции вследствие ковалентного связывания с клеточными белками, а также формирование содержащих мономеры

цитокератинов телец Мэллори, фиброгенез и хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов (ПЯЛ). Помимо этого, АФК способствуют секреции цитокинов ($\text{TNF}\alpha$, $\text{TGF}\beta$, IL-8) мононуклеарными фагоцитами, потенцирующих вышеуказанные патологические процессы.

В пилотных исследованиях к улучшению лабораторных и гистологических показателей как при алкогольном, так и при неалкогольном стеатогепатите приводило назначение урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) в дозе 10-15 мг/кг веса в сутки в течение 6-12 месяцев. Механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты окончательно не ясны; по-видимому, существенная роль принадлежит подавлению секреции провоспалительных цитокинов. Дальнейшее изучение влияния этого препарата на течение стеатогепатита, безусловно, заслуживает внимания.

Урсодезоксихолевая кислота – препарат патогенетического действия при АБП

Препараты, предложенные в качестве средств для патогенетической терапии АБП, составляют весьма внушительный список. К ним относятся глюкокортикостероиды (ГКС), инфликсимаб, пентоксифиллин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, силимарин, пропилтиоурацил, α -токоферол, анаболические стероиды, колхицин и многие другие. Хотя эффективность большинства из них продемонстрирована в ряде клинических испытаний, с точки зрения медицины, базирующейся на доказательствах, к классу А можно отнести (и то с некоторыми оговорками), только применение ГКС при тяжелом алкогольном гепатите. Недостаточность доказательной базы обусловлена как небольшим количеством, так и значительной разнородностью по ряду параметров групп пациентов, включаемых в исследования.

Вместе с тем патогенетическая терапия прогрессирующих форм АБП вполне оправдана, так как позволяет не только ускорить регресс изменений печени, но и в ряде ситуаций прервать или приостановить каскад патологических реакций, которые создают угрозу жизни больного. Среди средств патогенетического лечения АБП значимое место занимает УДХК (Урсосан).

УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. Интересно, что химическая формула УДХК и гидрофобной хенодесоксихолевой кислоты ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$) идентичны, различаясь только позицией гидроксильной группы атома C_7 : β -положение у первой и α -положение у второй. Именно 7β -позиция ОН-группы определяет гидрофильность и отсутствие токсичных свойств УДХК. Желчь человека содержит следовые количества УДХК – 0,5-1%.

Механизмы действия УДХК многообразны и пока окончательно не изучены. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют сгруппировать их следующим образом:

- ◆ Холеретический эффект: 1) вытеснение пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; 2) стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот; 3) индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник
- ◆ Цитопротективный эффект: встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам
- ◆ Антиапоптотический эффект: снижение концентрации ионизированного Са в клетках, ведущее к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий, блокирующее, в свою очередь, активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов
- ◆ Иммуномодулирующий эффект: уменьшение экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 4, 6, TNF- α , ИФН- γ)
- ◆ Гипохолестеринемический эффект: снижение всасывания холестерина в кишечнике, снижение синтеза холестерина в печени, снижение экскреции холестерина в желчь
- ◆ Литолитический эффект: снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК (Урсосана) определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме АБП. Безусловно, УДХК показана при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита, приводя к существенному уменьшению зуда и улучшению биохимических показателей. Как указывалось ранее, признаки внутрипеченочного холестаза при гистологическом исследовании печени ассоциированы с плохим прогнозом. В связи с этим наличие биохимических или гистологических указаний на холестаз при хроническом алкогольном гепатите, компенсированном и субкомпенсированном циррозе служит показанием для включения УДХК в схемы терапии. Цитопротективный эффект УДХК позволяет назначать препарат также при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употребление алкоголя.

Исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при этанол-индуцированном поражении печени, на сегодняшний день выполнено недостаточно для окончательного определения места этого лекарственного средства при различных формах АБП. По-видимому, данное обстоятельство во многом связано со значительной гетерогенностью клинических

вариантов АБП и отсутствием общепринятых рекомендаций по дозировке препарата и длительности курса терапии при этой патологии.

Первое сообщение J.N. Plevris и соавторов (1991) указывало на улучшение клинико-биохимических показателей на фоне применения УДХК у больных алкогольным циррозом. В недавнем исследовании R. Bettini и M. Gorini (2002) УДХК применялась в дозе 450 мг в день на протяжении 6 месяцев, что привело к существенному улучшению показателей функции печени. Лучшие результаты были продемонстрированы в группе больных, которым УДХК назначалась в комбинации с силимарином. Рандомизированное контролируемое исследование G. Pelletier и соавторов (2003) не показало положительное влияние УДХК в дозе 13-15 мг/кг в день в течение 6 месяцев на выживаемость больных алкогольным циррозом. Вместе с тем необходимо заметить, что в группе УДХК исходный уровень сывороточного билирубина был выше, чем в группе плацебо (163 и 145 мкмоль/л соответственно), что изначально предопределяло худший прогноз больных первой группы. Авторы пришли к выводу, что полученные результаты могут быть обусловлены недостаточной дозировкой препарата.

Общепринятой дозировкой УДХК считается 13-15 мг на кг веса в сутки, но результаты исследований как при АБП, так и при других болезнях печени, протекающих с холестазом, весьма убедительно указывают на целесообразность во многих случаях назначения более высоких доз препарата.

УДХК – безопасное лекарственное средство, практически не имеющее побочного действия. Возможно некоторое послабление стула. При подозрении на острый холангит (который, как указывалось выше, иногда может напоминать по течению холестатический вариант алкогольного гепатита), назначение УДХК противопоказано.

Таким образом, УДХК (Урсосан) представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия с хорошим профилем безопасности. Его эффективность при различных формах АБП обусловлена патологическими механизмами последней, однако требует подтверждения в дальнейших клинических испытаниях.

Литература

1. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // Бол. орг. пищевар. – 2001. – №. – С. 16-25.
2. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Бол. орг. пищевар. – 2000. – № 2 – С. 41-46.
3. Гундерманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2002. - № 3. – С. 21-24.

4. Chen J., Schenker S., Frosto T.A., Henderson G.I. Inhibition of cytochrome c oxidase activity by 4-hydroxynonenal (HNE). Role of HNE adduct formation with enzyme catalytic site // *Biochem. Biophys. Acta.* –1998. – Vol. 1380. – P. 336-344.
5. Farinati F., Cardin R., Bortolami M. et al. Estrogen receptors and oxidative damage in the liver // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 36 (suppl. 1). – 270A.
6. Fromenty B., Berson A., Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26 (suppl.1). – P. 13-22.
7. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32 (suppl. 1). – P. 39-47.
8. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice.* – Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. - 2002. – P. 56-59.
9. Pera N., Phung N., Farrell G.C. Oxidative stress in hepatic fibrogenesis: implications from a nutritional model of nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30. – 493A.
10. Pessayre D. Liver failure and mitochondrial disease // In: Balisteri W.F., Lindsay K., Stucker S., editors. *AASLD 1999 Postgraduate Course.* – Dallas. – 1999. – P. 147-157.
11. Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms // In: *Hepatology 2000. Falk symposium 117.* – Kluwer Academic Publishers. – 2000. – P. 57-76.
12. Ueno T., Sugawara H., Sujaku K. et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients in fatty liver // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 27. – P.103-107.