

УДК 616.36-003.826-092

Многоликий стеатогепатит

А.О. Буеверов

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Буеверов Алексей Олегович – доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ». Контактная информация: bcl72@yandex.ru

Цель обзора. Осветить основные общие патогенетические процессы стеатогепатита разной этиологии.

Основные положения. В патогенезе *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) ведущая роль принадлежит инсулинорезистентности и оксидативному стрессу, реализующемуся через механизмы перекисного окисления липидов. Гепатотоксичность лекарственных препаратов, мальабсорбция, синдром избыточного бактериального роста, болезни накопления ведут к развитию вторичного НАСГ. Прогрессирование *алкогольной болезни печени* (АБП), имеющей многие общие этапы патогенеза с НАСГ, тесно связано с феноменом бактериальной транслокации, ведущему к избыточной стимуляции клеток Купфера и гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что ожирение представляет собой независимый фактор прогрессирования не только НАСГ, но и АБП. Многообразие этиопатогенетических факторов стеатогепатита и их нередкое сочетание определяет необходимость выделения понятия «стеатогепатит смешанной этиологии». Лечение стеатогепатита предусматривает элиминацию или нивелирование действия этиологических и фоновых факторов, а также назначение препаратов патогенетической направленности.

Заключение. Причины развития стеатогепатита весьма многообразны, однако среди них преобладают метаболические факторы и алкоголь. Лечение стеатогепатита должно предусматривать возможность сочетания этиологических факторов.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, алкогольная болезнь печени, оксидативный стресс, лечение.

The many faces of steatohepatitis

A.O. Buyeverov

The aim of review. To highlight basic pathogenic processes, common for steatohepatitis of different etiology.

Recent data of the literature. In pathogenesis of *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) the leading role belongs to insulin resistance and the oxydative stress realized by lipid peroxidation mechanisms. Hepatotoxic of drugs, malabsorption, bacterial overgrowth syndrome, storage diseases lead to development of secondary NASH. Progression of *alcoholic liver disease* (ALD), that has many common stages of pathogenesis with NASH, is closely related to phenomenon of bacterial translocation, leading to overstimulation of Kupffer's cells and hyperproduction of proinflammatory cytokines. Convincing data are accumulated, that prove obesity as an independent factor for progression of not only NASH, but ALD as well. Variety of ethipathogenic factors of steatohepatitis and their frequent combination calls to determine the concept of «steatohepatitis of mixed etiology». Treatment of steatohepatitis requires elimination or inactivation of etiological and background factors along with prescription of pathogenic drugs.

Conclusion. The causes of steatohepatitis are quite diverse; however metabolic factors and alcohol prevail among them. At treatment of steatohepatitis one should consider potential combination of etiological factors.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, alcohol-induced liver disease, oxydative stress, treatment.

Термин «стеатогепатит», относительно недавно, но стремительно вошедший в лексикон клиницистов, весьма широко употребляется для описания полиэтиологической группы нозологических форм, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. В роли основных этиопатогенетических факторов стеатоза и стеатогепатита, безусловно, выступают ожирение и алкоголь, причем значение первого из них имеет устойчивую тенденцию к росту. В 1980 г. J. Ludwig впервые описал изменения в печени, аналогичные картине алкогольного гепатита, присутствовавшие, однако, у лиц, не употреблявших алкоголь в гепатотоксических дозах (более 40 г абсолютного этанола в сутки). Со второй половины 1990-х годов *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) и *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) – диагнозы, прочно занявшие место в ряду основных причин поражения печени и позволившие существенно уменьшить долю «криптогенных» гепатитов и циррозов.

Установлено, что в общей популяции распространенность НАЖБП достигает 20%, а НАСГ – 3%. У пациентов с ожирением стеатоз гепатоцитов наблюдается в 75% случаев; при морбидном ожирении НАЖБП обнаруживается почти у всех больных, НАСГ – у 25–75%. Сахарный диабет 2-го типа (СД-2) ассоциирован с НАЖБП в 50–75% случаев. При этом, как было подчеркнuto на монотематической конференции по НАЖБП Европейской ассоциации по изучению печени, состоявшейся в Болонье в сентябре 2009 г., 6,3% мужчин и 2,6% женщин с СД-2 умирают от цирроза печени в исходе НАСГ. 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. В США по поводу цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы в исходе НАСГ проводится до 6% трансплантаций печени при общем числе около 5000 в год.

В большинстве научных публикаций *алкогольная болезнь печени* (АБП) и НАЖБП разделяются, а порой даже противопоставляются друг другу. Между тем в основе обеих нозологий как общепатологический феномен лежит именно стеатогепатит.

В 1998 г. С. Day и О. James предложили теорию «двух ударов» для объяснения патогенеза НАЖБП, рассматривая в качестве «первого удара» стеатоз, а «второго удара» – воспаление на фоне стеатоза, то есть стеатогепатит. Очевидно, что данная теория может быть в определенной степени применима и к АБП. Однако вся клиническая практика свидетельствует, что у большинства пациентов со стеатозом «первый удар» так и остается единственным (стеатоз без воспаления), тогда как у пациентов со стеатогепатитом оба процесса – стеатоз и воспаление – протекают одновременно. Именно эти факты мотивировали самих авторов теории «двух ударов» через 10 лет выразить крити-

ческое отношение к ней. Вместе с тем данная теория удобна для рассмотрения цепи патогенетических событий при стеатогепатите.

Стеатоз: дисбаланс между поступлением и утилизацией жирных кислот

Накопление жира в клетках печени может быть следствием:

- повышения поступления *свободных жирных кислот* (СЖК) в печень;
- снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях;
- избыточного синтеза СЖК;
- снижения синтеза или секреции *липопротеидов 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;

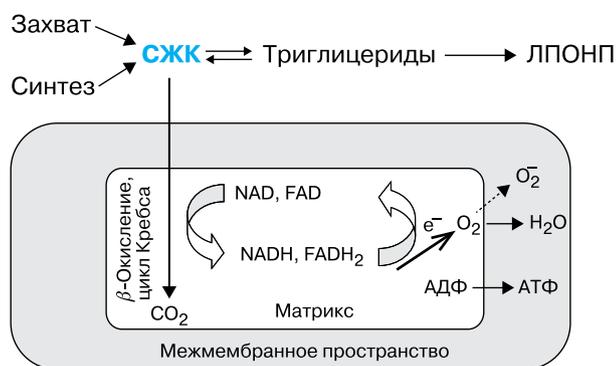


Рис. 1. Схема метаболизма жирных кислот в гепатоцитах.

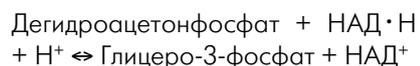
СЖК, поступающие из кишечника или синтезируемые в печени *de novo*, могут эстерифицироваться с образованием триглицеридов, которые затем включаются в липопротеины очень низкой плотности. Часть СЖК транспортируется в митохондрии, где подвергается β -окислению и последующему окислению в цикле Кребса. Вследствие 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.

2) проникновение в митохондрии при участии карнитин-пальмитоил-трансферазы 1 – фермента внешней митохондриальной мембраны.

В митохондриях СЖК включаются в реакции, вносящие существенный вклад 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. 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 достаточ-

но характерно для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Доказано, что несбалансированное питание выступает в роли независимого фактора развития дистрофических изменений гепатоцитов и прогрессирования АБП.

Известно, что развитие СД-2 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 кровоток, 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 др.);
- быстрое похудание;
- длительное парентеральное питание;
- синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки;
- бета-липопротеидемия;
- липодистрофия конечностей;
- болезнь Вебера–Крисчена;
- болезнь Вильсона–Коновалова и др.

Согласно указанным факторам, иногда выделяют вторичный НАСГ, который индуцируется внешними воздействиями и развивается на фоне перечисленных выше метаболических расстройств, приема медикаментов, мальабсорбции и др. Из этого следует, что при

формулировке диагноза в таких случаях необходимо первым указывать основное заболевание, которое привело к развитию стеатоза или стеатогепатита.

Вместе с тем у 10–40% пациентов явных этиопатогенетических факторов выявить не удастся, что сопряжено с трудностями диагностики, предусматривающей обязательное выполнение пункционной биопсии печени.

Стеатогепатит: стеатоз + оксидативный стресс

Привлекательность выдвижения оксидативного стресса на роль важнейшего универсального патогенетического механизма развития гепатита на фоне жировой дистрофии печени различной этиологии состоит в том, что эффектами *перекисного окисления липидов* (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 активизировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов.

В патогенезе АБП важную роль играет транслокация *липополисахаридов* (ЛПС), в результате которой запускается сложный каскад реакций, приводящий к секреции избыточного количества TNF α , продукция которого клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развертывании клинической картины алкогольного гепатита (рис. 2).

Активные формы кислорода могут образовываться не только в митохондриях, но и в микросомах. Их источниками, помимо СЖК, могут служить альдегиды, кетоны, пищевые нитрозамины, железо. У пациентов с НАСГ повышена 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-нитрозаминов. 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, IL-8 и др.), 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, при длительном полном парентеральном питании, в ряде других ситуаций, что подтверждает важное значение эндотоксемии и эндотоксинин-

дуцируемых цитокинов в патогенезе заболевания.

Дефицит АТФ, перекисное окисление, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция TNF α в печени и жировой ткани, высокая активность TGF β и IL8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, нейтрофильной воспалительной инфильтрацией и фиброзом печени. По такому «сценарию» развиваются и АБП, и НАСГ, в части случаев прогрессирующие до стадии цирроза. Риск повреждения печени возрастает при наличии синдрома перегрузки железом, высокой активности лептина и снижении уровня адипонектина.

Современные представления о патогенезе НАЖБП и ключевой роли инсулинорезистентности в ее развитии представлены на рис. 3.

Стеатогепатит как результат потенцирования этиологических факторов

Рассматривая патогенез стеатогепатита различной этиологии, мы отметили значительную однотипность патофизиологических механизмов (в первую очередь оксидативного стресса), вступаю-

щих 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 алкогольной болезни печени, так и НАСГ.

В связи с этим представляется обоснованным выделение стеатогепатита как синдрома, принимая во внимание участие в его патогенезе разнообразных факторов: алкоголя, нарушения липидного и углеводного обмена и др. Стеатогепатит смешанной этиологии – диагноз, который может и должен занять свое место в лексиконе клиницистов; при этом расшифровка этиопатогенетических факторов представляется существенной для определения оптимальной тактики лечения.

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.

Избыточная масса тела представляет собой важный и детально изученный фактор прогрессирования АБП. Так, недавно опубликованы результаты 6-летнего проспективного когортного исследования, включавшего 1 230 000 женщин (средний возраст 56 лет). Согласно им, среди женщин с индексом массы тела от 22,5 до 25 кг/м², принимавших алкоголь в количестве менее 70 г этанола в неделю, абсолютный риск развития цирроза в течение 5 лет составил 0,8 на 1000. Этот показатель увеличивался до 1,0 при индексе массы тела выше 30. При употреблении

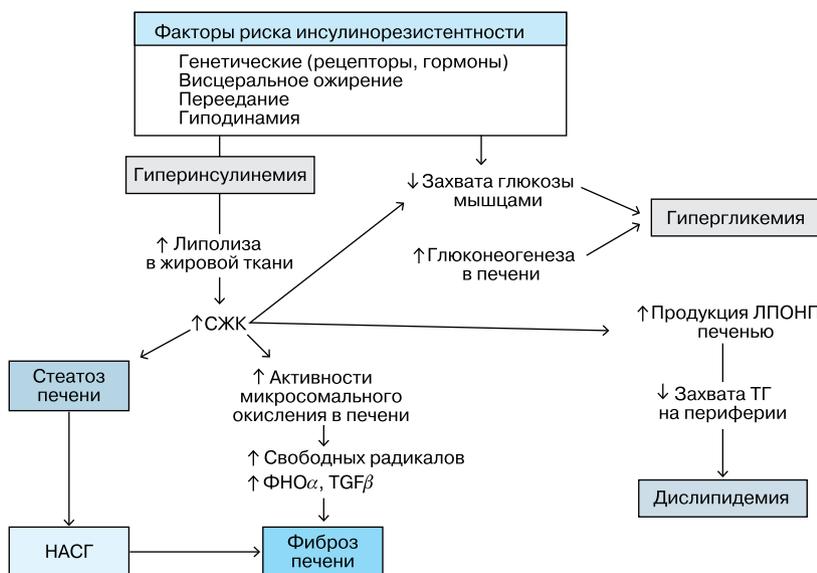


Рис. 2. Схема патогенеза алкогольного гепатита

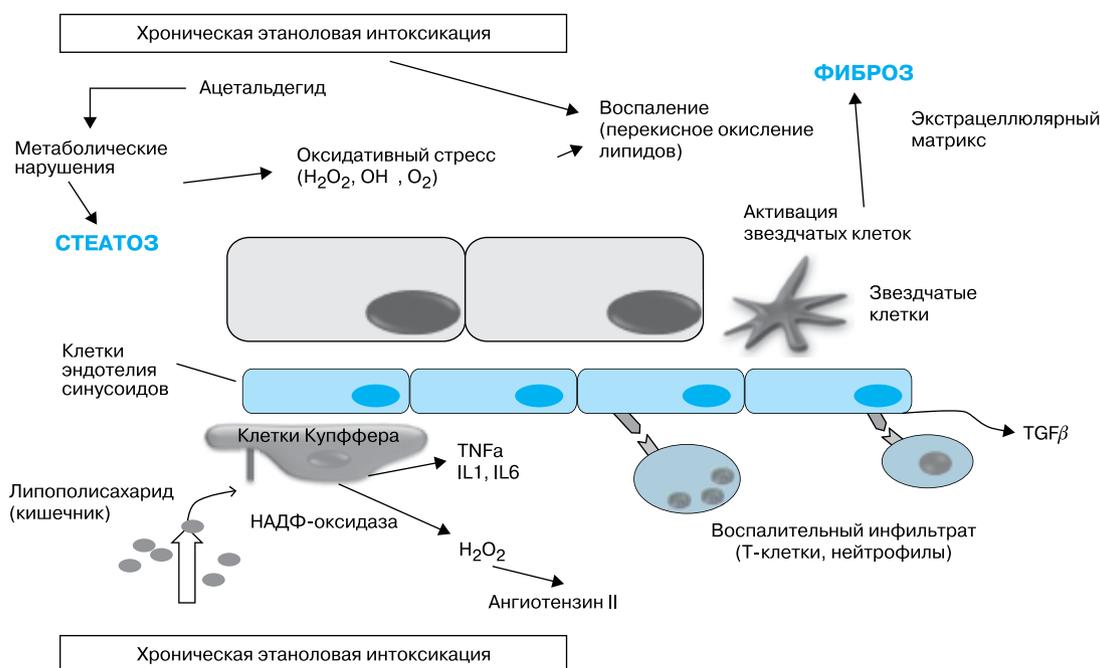


Рис. 3. Роль инсулинорезистентности в развитии различных форм НАЖБП

более 150 г в неделю риск цирроза составил 2,7 и 5,0 соответственно. На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что избыточная масса тела повышает вероятность развития алкогольного цирроза у женщин. Сочетание ожирения и злоупотребления алкоголем также отрицательно отражается на выживаемости. Риск летального исхода при избыточной массе тела меньше по сравнению с таковым у злоупотребляющих алкоголем: 1,29 и 3,66 соответственно. При комбинации указанных факторов риск смерти возрастает до 9,53.

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, в том числе и вторичного, относятся: жировая дистрофия гепатоцитов, смешанная воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), фиброз (преимущественно перивенулярный), а также дополнительные (непостоянные) признаки – тельца Мэллори, фокальные центроlobулярные некрозы, депозиты железа.

Учитывая неспецифическую клинко-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.

Общие патогенетические звенья – общие подходы к лечению

Подходы к лечению стеатогепатита любого генеза можно сгруппировать по трем направлениям:

- элиминация этиологических и триггерных факторов;
- предотвращение накопления СЖК в печени;
- применение экзогенных антиоксидантов.

Прекращение действия этиологического фактора возможно, хотя и далеко не всегда осуществимо на практике, при АБП. В случаях вторичного НАСГ к полному разрешению стеатоза и сопутствующего воспаления ведет отмена «причинного» лекарственного

средства, коррекция трофологической недостаточности, успешное лечение синдрома избыточного бактериального роста и др. Уменьшение потока СЖК в печень достигается абстиненцией, снижением массы тела, повышением чувствительности тканей к инсулину. Назначение антиоксидантов при стеатогепатите, безусловно, оправдано с патогенетической точки зрения, но не всегда подтверждается результатами клинических исследований.

Лечение АБП предусматривает на любой стадии соблюдение строгой абстиненции, назначение преднизолона и/или пентоксифиллина при тяжелом течении алкогольного гепатита и применение лекарственных средств с антиоксидантными свойствами. Строгие схемы ведения больных НАЖБП до сих пор не разработаны. При выборе метода лечения учитывают основные этиопатогенетические факторы и фоновые заболевания.

Изменение образа жизни и нормализация массы тела. Правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация массы тела – основа борьбы с инсулинорезистентностью и лечения НАЖБП. Однако данные

крупных клинических исследований, спланированных для изучения этого вопроса, весьма ограничены. В небольших исследованиях по изучению влияния диеты было продемонстрировано снижение выраженности стеатоза, в небольшой мере – воспаления, но практически никогда – степени фиброза печени, что, возможно, связано с относительно короткими сроками наблюдения.

При наличии избыточной массы тела необходимо добиваться ее плавного снижения на 0,5–1,0 кг в неделю. Быстрое похудание может привести к прогрессированию стеатогепатита и ускорению фиброгенеза.

Рекомендуется включение в рацион питания продуктов, содержащих повышенное количество мононенасыщенных и ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки, и имеющих низкий гликемический индекс. Ограничивается потребление сладких напитков и простых углеводов. Пациентам с НАЖБП подходит «средиземноморский» стиль питания, подразумевающий обилие фруктов, овощей, рыбы, морепродуктов, других продуктов, содержащих мононенасыщенные жирные кислоты, ограничение потребления жирного мяса.

Физическая активность. Показаны дозированные аэробные нагрузки, например, ходьба в среднем темпе по 30–40 мин не реже 5 раз в неделю, бег трусцой, плавание.

Орлистат. Специфический ингибитор липаз пищеварительного тракта. Назначается по 120 мг 3 раза в день во время еды. После годового приема удается достичь снижения массы тела в среднем на 8–10%. На фоне длительного применения отмечается улучшение показателей липидного и углеводного обмена, а также повышение сывороточной концентрации адипонектина.

При неэффективности консервативных методов лечения морбидного ожирения следует обсу-

дить показания к бариатрическим хирургическим вмешательствам.

Препараты, повышающие чувствительность к инсулину (инсулиносенситайзеры). **Метформин** активирует АМФ-зависимую протеинкиназу, что приводит к угнетению глюконеогенеза и способствует коррекции гипергликемии натощак и в ночные часы. В скелетных мышцах и жировой ткани метформин способствует фосфорилированию инсулинового рецептора, перемещению транспортера глюкозы GLUT-4 из микросомов в клеточную мембрану, в результате чего повышается захват глюкозы клетками и синтез гликогена в миоцитах. В жировой ткани метформин также подавляет процессы липолиза и высвобождение СЖК в кровь, благодаря чему уменьшается их приток к печени. Спектр положительных эффектов метформина включает также снижение массы тела (за счет центрального аноректического действия), стимуляцию β -окисления жирных кислот.

На фоне лечения у больных НАЖБП повышается чувствительность тканей к инсулину, уменьшается активность печеночных ферментов, выраженность стеатоза, воспаления и, по некоторым данным, фиброза печени.

Лечение метформином целесообразно продолжать не менее 12 мес, хотя продолжительность приема препарата практически не ограничена.

Тиазолидинионы (глитазоны). Вследствие связывания действующих веществ с ядерным рецептором активации пролиферации пероксисом-гамма (PPAR γ) происходит индукция пероксисомальных ферментов, окисляющих свободные жирные кислоты, подавление синтеза жирных кислот в печени, повышение активности клеточного транспортера глюкозы GLUT-4. Особенностью действия глитазонов является перераспределение (ремоделирование) жировой ткани за счет уменьшения висцерального ожирения, но ведущее к некоторому увеличению массы тела.

Вследствие повышения риска сердечно-сосудистых осложнений, в 2010 г. росиглитазон запрещен к применению в странах Европы и США. Вместе с тем пиоглитазон в дозе 30–60 мг в сутки может рассматриваться в качестве препарата резерва у больных НАСГ, особенно при отсутствии эффекта или индивидуальной непереносимости метформина.

Гиполипидемические средства. В ряде пилотных исследований показано, что терапия статинами, фибратами и эзетимибом (кишечным адсорбентом холестерина) способствует улучшению гистологической картины у пациентов с жировым гепатозом. Дозы стандартные. Для контроля безопасности лечения следует периодически исследовать активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ); при прогрессирующем нарастании активности гепатита статины нужно отменить. На стадии декомпенсированного цирроза печени статины противопоказаны.

Урсодезоксихолевая кислота. Препараты *урсодезоксихолевой кислоты* (УХДК) назначают при наличии признаков НАСГ (по данным биопсии печени или опираясь на показатель активности аминотрансфераз в сыворотке крови – более 2–3 норм). УХДК оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, антиапоптотическое и антифибротическое действие, подавляет всасывание холестерина в кишечнике и его синтез в печени. В ряде исследований на фоне терапии высокими дозами УХДК (25–30 мг/кг массы тела) продемонстрировано снижение активности АлАТ, АсАТ, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), уменьшение выраженности жировой дистрофии и лобулярного воспаления. Влияние на другие гистологические характеристики изучено недостаточно. Продолжительность терапии должна составлять не менее 12 мес.

Витамины – антиоксиданты. На фоне приема витамина Е в суточ-

ной дозе 800 МЕ в сутки в течение 96 нед у 43% больных отмечено стойкое снижение сывороточных аминотрансфераз, уменьшение выраженности стеатоза печени и долькового воспаления. В других работах отмечен эффект от приема витамина Е в дозе 400 МЕ в сутки или комбинации витамин Е 400 МЕ + витамин С 500 мг в сутки.

S-аденозил-L-метионин (SAMe, адеметионин; Гептрал) обладает антиоксидантным, мембранопротективным, противовоспалительным и антидепрессивным действием. Уникальность сочетания биологических эффектов адеметионина позволяет с успехом применять его при стеатогепатите разного генеза: алкогольного, метаболического, лекарственного.

В классической работе J. Mato 2-летний пероральный прием адеметионина в дозе 1200 мг в сутки был сопряжен с достоверно более высокой выживаемостью по сравнению с контрольной группой (90 и 73% соответственно) у больных алкогольным циррозом печени класса А и В по Чайлду–Пью. Важно отметить, что в обеих группах около половины пациентов

продолжали употреблять алкоголь. Безусловно, назначение адеметионина целесообразно и при более легких формах алкогольного поражения печени. Лечение Гептралом предпочтительно должно проводиться до полной нормализации активности аминотрансфераз, а при циррозе – до года и более.

Адеметионин может применяться и при НАСГ, оказывая значимый биохимический эффект. Недавно опубликованы результаты контролируемого исследования, выполненного в Санкт-Петербурге А.Ю. Барановским и соавт. На фоне 6-месячного применения Гептрала в дозе 1200 мг в сутки было зафиксировано достоверное снижение активности АлАТ, АсАТ, ГГП, а также уменьшение концентрации сывороточного холестерина. Для подтверждения полученных результатов, несомненно, требуется проведение рандомизированных исследований с обязательной гистологической оценкой биоптатов печени.

Следует упомянуть высокую эффективность адеметионина при лекарственных поражениях печени, в том числе протекающих в

форме стеатогепатита. Особенно важным представляются накопленные данные в онкологии, когда адъювантная терапия адеметионином позволяет проводить полноценные курсы химиотерапии без сокращения их длительности и снижения доз препаратов с высоким гепатотоксическим потенциалом.

Стеатогепатит – синдром, включающий клинические, лабораторные и морфологические составляющие. Безусловно, только после развернутой формулировки диагноза возможен верный выбор оптимальной терапевтической схемы. Вместе с тем общность патологических процессов в печени, обуславливающая избыточное накопление жира и прогрессирующее воспаление, дает основание для назначения препаратов, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. При этом необходимо помнить, что выбор лекарственного средства должен базироваться в первую очередь на заслуживающих доверия результатах клинических исследований.

Список литературы

1. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии неалкогольного стеатогепатита // Клини. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2010. – № 1. – С. 3–10.
2. Буеверов А.О., Павлов А.И., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени: возможно ли улучшение прогноза? // Клини. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – № 2. – С. 3–10.
3. Комкова И.И., Жаркова М.С., Маевская М.В. Новые направления в изучении алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – № 6. – С. 33–41.
4. Маевская М.В., Буеверов А.О. Лечение алкогольной болезни печени. Методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: РОПИП, 2011.
5. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. – М.: Литтерра, 2009.
6. Adams L.A., Feldstein A.E. Non-alcoholic steatohepatitis: risk factors and diagnosis // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 4. – P. 623–635.
7. Albano E. Role of adaptive immunity in alcoholic liver disease // Int. J. Hepatol. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–7.
8. Caldwell S.H., Argo C.K., Al-Osaimi A.M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 61–66.
9. Hart C., Morrison D., Batty G. et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. 1240–1242.
10. Hsieh P.S., Hsieh Y.J. Impact of liver diseases on the development of type 2 diabetes mellitus // Wld J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 28. – P. 5240–5245.
11. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32, suppl. 1. – P. 39–47.
12. Mato J. M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.
13. 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.
14. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. Adiponectin as a potential therapeutic agent for nonalcoholic steatohepatitis // Hepatol. Res. – 2010. – Vol. 40. – P. 446–447.
15. Ratziu V., Poynard T. Nonalcoholic fatty liver disease: 30 years research changed NASH // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2009. – Vol. 33. – P. 850–858.
16. Scaglioni F., Ciccia S., Marino M, Bedogni G, Bellentani S. ASH and NASH. – Dig. Dis. – 2011. – Vol. 29. – P. 202–210.
17. Tarantino G., Savastano S., Colao A. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone/growth factor/adipokine imbalance // Wld. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 4773–4783.
18. Tolman K.G., Dalpiaz A.S. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Ther. Clin. Risk. Manag. – 2007. – Vol. 3. – P. 1153–1163.