

На правах рукописи

**АЛИМОВА НАСИБА
АБДУКАХОРОВНА**

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ
(НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ)**

14.01.28 – гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Душанбе – 2020

Работа выполнена в печеночно-панкреальном отделе
ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения
и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Научные руководители: **Мироджов Гиесиддин Кудбиддинович** - академик Национальной академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, научный консультант ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан;
- **Кадыров Абдурахмон Хафизович** - доктор химических наук, профессор, заведующий отделом клинической биохимии ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Официальные оппоненты: **Одинаев Фарход Исматуллаевич** – иностранный член Академии наук Российской Федерации, профессор кафедры внутренних болезней №1 Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино, доктор медицинских наук.
- **Шемеровский Константин Александрович** - профессор кафедры внутренних болезней Санкт-Петербургского медико-социального института, доктор медицинских наук.

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан».

Защита состоится «__» _____ 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 047.006.02 при ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (734064, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Маяковского 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.gastroenterology.tj) ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук**

Одинаев Р.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) - хроническое полиэтиологическое заболевание печени, которое проявляется отложением жира в печеночных клетках с прогрессированием в стеатогепатит, стеатоз и цирроз (Мансуров Х.Х. и соавт., 2002). Распространенность неалкогольной жировой болезни печени достаточно высокая и достигает 20-25% (Ивашкин В.Т. и соавт., 2015).

Следует отметить, что НАЖБП является одним из компонентов метаболического синдрома и тесно связана с ожирением и инсулинорезистентностью. По данным В. Герок и Х. Блюм (20) неалкогольная жировая болезнь печени коррелирует со степенью ожирения. При индексе массы тела (ИМТ) 27 кг/м^2 стеатоз печени встречается у 10% больных, при ожирении I ст. у – 19%, при ожирении II ст. – у 28% и ожирении III ст. у 35% больных.

Ожирение, особенно абдоминальное, является ведущим фактором развития стеатоза печени, в результате которого происходит нарушение углеводного и жирового обменов с развитием окислительного стресса вызывающим некроз печеночных клеток (Мироджов Г.К. и соавт., 2014).

Несмотря на огромное количество исследований посвященных НАЖБП до настоящего времени её клиничко-биохимические и морфологические особенности течения недостаточно выяснены.

В настоящее время большинство исследователей (Ахмедов В.А. и Гаус О.В., 2017; Буеверов А.О. и Маевская М.В., 2003; Шемеровский К.А. и соавт., 2017) считают, что НАЖБП может стать одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и желчнокаменной болезни, которые часто приводят к летальному исходу. Хотя при этих заболеваниях наблюдается выраженное нарушение жиρο-липидного обмена и энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, однако их значение в патогенезе НАЖБП практически остаются не изученным.

В настоящее время в терапии НАЖБП используются самые разные лекарственные препараты – от гепатопротекторов растительного происхождения до препаратов желчных кислот и производных янтарной кислоты (Ивашкин В.Т. и соавт., 2016). Однако следует отметить, что подобное широкое применение разнообразных лекарственных препаратов в терапии НАЖБП связано с тем, что в патогенезе этого заболевания участвуют многочисленные факторы. В связи с этим использование различных препаратов в лечении НАЖБП оправдано.

Необходимо отметить, что до настоящего времени всё ещё не разработаны патогенетически обоснованные схемы терапии НАЖБП. Некоторые авторы (Звенигородская Л.А. и соавт., 2015) считают, что если при НАЖБП важ-

ное участие принимают инсулинорезистентность, то применение препаратов улучшающий этот процесс крайне необходимо.

В связи с вышеизложенным **целью настоящего исследования** является изучение клинико-инструментальных, биохимических и морфологических особенностей с выяснением роли жирных и желчных кислот в патогенезе НАЖБП с разработкой целенаправленных схем терапии.

Задачи исследования

1. Изучение клинико-биохимических и морфологических особенностей НАЖБП.

2. Выявить значение нарушения свободных жирных кислот в патогенезе НАЖБП.

3. Изучить роль нарушения синтеза желчных кислот в патогенезе НАЖБП.

4. Уточнить эффективность метформина в сочетании с эссенциальными фосфолипидами и урсodeоксихолевой кислоты в терапии НАЖБП.

Научная новизна. Впервые выяснены некоторые особенности патогенетических механизмов НАЖБП.

Впервые установлено, что в патогенезе НАЖБП наряду с ожирением важную роль играют повышение насыщенных жирных кислот с высоким образованием липопротеидов очень низкой плотности, которые не только подключают окислительный стресс и выброс огромного количества провоспалительных цитокинов (цитокиновый «взрыв»), но и непосредственно оказывают гепатотоксическое воздействие.

Впервые установлено, что при НАЖБП повышается уровень токсичных желчных кислот с уменьшением третичных и нарушением энтерогепатической их циркуляции. Токсичные желчные кислоты могут вызвать развитие некроза печеночных клеток.

Впервые показано, что при НАЖБП резкое увеличение насыщенных жирных кислот, токсичных желчных кислот и провоспалительных цитокинов, которые могут с одной стороны усиливать инсулинорезистентность с развитием сахарного диабета II типа, с другой повышать некро-воспалительные процессы и фиброз печени.

Впервые выяснено, что метформин наряду с улучшением инсулинорезистентности значительно снижает уровень насыщенных жирных кислот. Показано, что сочетанное применение метформина с эссенциальными фосфолипидами значительно восстанавливает содержание жирных кислот, особенно насыщенных, снижает степень ожирения гепатоцитов, некроза печеночных клеток, воспалительный процесс и фиброз печени.

Впервые установлено, что применение урсодезоксихолевой кислоты при НАЖБП восстанавливает соотношение желчных кислот и энтерогепатическую циркуляцию, а также снижает степень ожирения и некроз гепатоцитов, воспалительные и фиброзные процессы в печени.

Сочетанное использование этих препаратов целенаправленно влияют на основные патогенетические механизмы НАЖБП, и тем самым значительно улучшают её клинико-функциональные и морфологические проявления.

Практическая значимость. Предложены способы диагностики различных стадий НАЖБП определением свободных жирных и желчных кислот в сыворотке крови.

Разработаны различные схемы патогенетической терапии НАЖБП. Предложено применение метформина и его сочетание с эссенциальными фосфолипидами не только для улучшения инсулинорезистентности, но и для снижения уровня свободных насыщенных жирных кислот, предотвращения окислительного стресса и снижения ожирения и степени стеатоза печени.

Предложено использование урсодезоксихолевой кислоты в терапии НАЖБП предусматривающая снижение синтеза холестерина и ЛПОНП, уменьшения токсичных желчных кислот и восстановления энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой одним из компонентов метаболического синдрома и протекает по типу стеатоза печени, стеатогепатита, стеатофиброза и цирроза.

2. НАЖБП чаще развивается при ожирении с развитием инсулинорезистентности и прогрессированием в сахарный диабет II типа.

3. В патогенезе НАЖБП ведущую роль играет нарушение жиरोлипидного обмена, выражающаяся в повышении уровня триглицеридов, ЛПОНП и снижением ЛПВП с возникновением окислительного стресса с развитием некроза печеночных клеток, воспалительного процесса и фиброза печени.

4. В патогенезе НАЖБП важное значение имеет повышенный синтез насыщенных жирных и токсичных желчных кислот с нарушением энтерогепатической циркуляции.

5. Применение метформина и его сочетание с эссенциальными фосфолипидами в лечении НАЖБП не только улучшает инсулинорезистентность, но и эффективно восстанавливает соотношение жирных кислот, снижает степень общего ожирения и стеатоз печени.

6. Использование урсodeоксихолевой кислоты в терапии НАЖБП не только снижает уровень токсичных желчных кислот и активность ферментов но и уменьшает степень стеатоза и фиброза печени.

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования. Автор принимала участие в планировании работы, в обследовании больных, составлении медицинских карт пациентов. Проанализировала современные данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Самостоятельно провела сбор материала, статистическую обработку полученных данных, осуществлён анализ и обобщение результатов клинических и лабораторных исследований в выводах и практических рекомендациях. Результаты исследований автора опубликованы в местных и зарубежных научных журналах, доложены на конференциях, симпозиумах, конгрессах, заседаниях республиканской ассоциации гастроэнтерологов и гепатологов.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные положения и результаты научного исследования были внедрены в практическую работу в клинике Государственного Учреждения «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, ГКБ №5, Городской инфекционной больницы г. Душанбе.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на республиканских научно-практических конференциях (Душанбе, 2015; 2017-2019), XVI-XXY Российских гастроэнтерологических недель (Москва, 2015-2019), на заседании Ученого совета ГУ «Институт гастроэнтерологии» МЗ и СЗН Республики Таджикистан (Душанбе, протокол №2 от 20 января 2020 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 109 страницах и содержит 13 таблиц, 6 рисунков, 5 микрофотографий и 4 схем. Состоит из введения, обзора литературы, 4 глав результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 215 наименований, из них 103 на русском и 112 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалом данного исследования послужили данные клинико-инструментального, биохимического и морфологического исследования 150 больных различной стадии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) находившихся на обследовании и лечении в клинике ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан и 15 здоровых лиц вошедших в контрольную группу.

Неалкогольная жировая болезнь печени была установлена у больных, которых выявлялись либо признаки ожирения печени (стеатоз печени), либо стеатогепатит при отсутствии приема алкогольных напитков и наличия клинических проявлений метаболического синдрома (ожирение, гиперхолестеринемия, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь).

Ожирение мы определяли по вычислению индекса массы тела (ИМТ) путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (м). По величине ИМТ мы оценили степень тяжести ожирения. Одновременно по окружности талии также можно оценить степень ожирения.

Больные были распределены на несколько групп в зависимости от стадии НАЖБП и методов их терапии.

В первую группу вошли больные с различной стадией стеатоза печени (93 больных). Вторую группу составили больные с проявлением неалкогольного стеатогепатита (57 больных) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных по стадиям НАЖБП, полу, возрасту и индексу массы тела

Стадии НАЖБП	Общее кол-во больных	Пол		Возраст больных	Индекс массы тела (кг/м ²)
		муж.	жен.		
Стеатоз печени	93	40	53	54±1,6	30,1
I стадии	42	22	20	56±1,4	31,8
II стадии	51	18	33	43±0,6	33,6
Неалкогольный стеатогепатит	57	20	37	53±1,75	34,1
Здоровые лица	15	7	8	48±1,2	26,2
Всего	150	60	90	51,5±1,3	32,4

Как видно из представленной таблицы из 93 больных со стеатозом печени первую стадию ожирения печени составили 42 пациента, а вторую – 51. Среди больных стеатозом I степени мужчин было 22, женщин – 20, при стеатозе II степени мужчины составили 18, а женщин – 33. Возраст больных колебался от 43±0,6 до 56±1,4. Среди больных стеатогепатитом мужчин было 20, а женщин – 37 человек. Возраст больных в среднем составил 53,0±1,75 лет. Среди здоровых лиц мужчин было 7, а женщин - 8 человек. Средний возраст здоровых лиц в пределах 48,0±1,2 года.

Индекс массы тела у больных стеатозом печени колебался от 30,1 до 33,6 кг/м². У больных с неалкогольным стеатогепатитом ИМТ был равен 34,1 кг/м².

Больные в зависимости от получаемой терапии были распределены на три группы (табл. 2).

**Характеристика больных НАЖБП в зависимости
от вида получаемой терапии**

Вид терапии (в течение 3-х месяцев)	Стеатоз печени	Стеатогепатит
Эссенциале Н	18	15
Метформин	13	12
Сочетание Метформина с Эссенциале Н	32	20
Урсодезоксихолевая кислота	32	17
Общее кол-во больных	93	57

Клинический диагноз и соответствующая терапия больным установили на основании жалоб, анамнестических сведений, а также результатов клинико-инструментального, биохимического и морфологического обследования. Основными факторами развития НАЖБП считались проявления метаболического синдрома: ожирение, нарушение характера питания и гиподинамия.

Всем больным в динамике заболевания и после проведенной терапии наряду с клиническим обследованием проводились лабораторные исследования крови, мочи, кала и сахар в крови (зав. лабораторией к.б.н. Шамсуддинов Ш.).

Ультразвуковое исследование печени, селезенки, желчного пузыря, поджелудочной железы и почек проводился на сонографе Toshiba 38А совместно с д.м.н. Аvezовым С.А.

Компьютерная томография печени проводилась в центре «Нурафзо» (директор, к.м.н. Шаропов М.).

Эластометрия печени с целью уточнения степени фиброза проводилась на фиброскане FibroScan 502 Touch (F62208) совместно с Сайфиддиновым О.

Пункционная биопсия печени проводилась по методу Х.Х. Мансурова (1964) иглой Вим-Сильвермана. Биоптаты печени фиксировали в 10% формалине по Лили и проводили по спиртам возрастающей концентрации с последующей заливкой в парафин. Срезы окрашивались гематоксилин-эозимом, пикрофуксином по ван-Гизону и серебрением по Футу.

Биохимические методы исследования проводились в отделе биохимии ГУ «Институт гастроэнтерологии» (зав. отделом биохимии д.х.н., профессор Кодиров А.Х.).

Исследовали следующие биохимические показатели сыворотки крови больных: Определение общего билирубина и его фракции, общего холестерина и липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, общего белка, активность ферментов – аспартатамино-трансферазы (АсАТ), аланинаминоферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), 5-нуклеотидазу (5-НТ), каталазы, малонового диальдеида (МДА).

Содержание общего билирубина определяли по Иендрашеку-Грофу, холестерина – по Ильку и общего белка биуретовым методом. Активность ферментов процесса переаминирования (АсАТ и АлАТ) определяли по методу Райтмана и Френкеля, щелочную фосфатазу по Боданскому, 5-нуклеотидазу по методу DixonetPurdou.

Для определения триглицеридов в сыворотке крови применялся метод Гондель и Зильверсмит.

Липопротеиды в сыворотке крови определяли по методу Е.Я. Маграчевой (1973).

Исследования содержания малонового диальдегида в сыворотке крови проводили по методу В.Б. Гаврилова и соавт. (1987).

Активность каталазы определяли по методу Королук М.А. и соавт (1988).

В настоящее время для выявления инсулинорезистентности (ИР) используется несколько методов. Наиболее удобным является определение концентрации инсулина в крови натощак. Повышение уровня инсулина в сыворотке крови при гипергликемии свидетельствует о наличии инсулинорезистентности, которая является предшественником сахарного диабета. Для оценки ИР предложены различные индексы. Одним из таких индексов, который широко используется, является индекс НОМА: инсулин сыворотки крови натощак (мкг/мл) x глюкозы плазмы натощак (ммоль/л)/22,5. Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину, т.е. выше ИР.

Исследование содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6), туморнекротического фактора (ТНФ- α), интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови больных НАЖБП проводили методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реактивов.

Для исключения роли вирусов гепатита В и С в развитии НАЖБП нами проводилось вирусологическое исследование. Наличие HBsAg, HBeag, анти-HDV и анти-HCV выявлялись методом иммуноферментного анализа. ДНК вируса В, РНК вируса Д и РНК вируса С верифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории вирусологии ГУ «Институт гастроэнтерологии» (зав. лабораторией Рамазанова З.Д.).

Нами у 15 здоровых лиц и 150 больных НАЖБП до и в процессе лечения были изучены содержание 6 свободных жирных кислот в сыворотке крови: пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая, линоленовая и арахидоновая. Одновременно были определены уровень насыщенных, мононасыщенных и полинасыщенных жирных кислот.

Определение содержания свободных жирных кислот проводили на газовом хроматографе «Хром-5» (Чехия) с пламенно-ионизационным детектором.

Колонку длиной 1,26 м с внутренним диаметром 0,3 см заполняли фазой: хроматон N-AW зернения 0,160-0,200 мм, содержащей 35 SE-30. Температура колонки 250⁰С, испарителя – 290⁰С, детектора – 270⁰С. Скорость газаносителя – 40 мл/мс, скорость водорода – 30 мл/мин, продолжительность анализа – 35 мин. Для идентификации жирных кислот использовали химически чистые препараты пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и арахидоновой кислот. Пики хроматограмм идентифицировали по времени удержания. Количественную оценку хроматограмм проводили путем измерения площадей пиков.

Содержание метиловых эфиров желчных кислот: литохолевая, дезоксиохолевая, хенодезоксихолевая, холевая и дегидроохолевая кислот также изучали на хроматографе «Хром-5».

Статистический анализ проводили методами вариационной статистики на Пк с использованием прикладного пакета Statistica 6.0 (StatsoftInc., США). Нормальность распределения количественных данных в работе определяли с помощью критерия Шапиро-Уикла. Ввиду несоответствия распределения значений признака нормальному закону данные проводили в виде медианы (Me) с указанием верхней и нижней квартилей [25q; 75q]. Для сравнения двух независимых групп исследования между собой по количественному признаку, несоответствующему нормальному распределению, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для зависимых групп – критерий Уилкоксона. Множественные сравнения проводились по Н-критерию Краскела-Уоллиса. При всех вычислениях в данной работе уровень значимости (р) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-инструментальные особенности проявления неалкогольной жировой болезни печени

При анализе клинических проявлений стеатоза печени и стеатогепатита нами выделены три клинических синдрома: астено-вегетативный, диспепсический, и печеночный. Если при стеатозе печени в основном встречаются астено-вегетативный и диспепсический синдромы, то при стеатогепатите присоединяется и печеночный синдром с признаками гипертонической болезнью и сахарного диабета 2 типа, которые являются проявлением метаболического синдрома (табл. 3).

Необходимо отметить, что в последние годы появились достаточно большое количество исследований указывающие на то, что при НАЖБП уже

в стадии стеатоза печени наблюдаются изменения со стороны сердечной мышцы ишемического характера и дисциркуляторные нарушения по гипертоническому типу, а также нарушения углеводного обмена, которые прогрессируют в стадии стеатогепатита.

Таблица 3

Клинические проявления неалкогольной жировой болезни печени

Клинические проявления	Больные со стеатозом печени (n=93)	Больные с неалкогольным стеатогепатитом (n=57)
<i>I. Астеновегетативный синдром</i>		
Общая слабость	68 (73,1%)	49 (86%)
Утомляемость	56 (60,2%)	52 (91,2%)
Нарушение сна	42 (45,1%)	46 (80,7%)
<i>II. Диспепсический синдром</i>		
Чувство тяжести в эпигастрии	36 (38,7%)	42 (70,4%)
Тошнота	26 (28%)	48 (84,2%)
Горечь во рту	15 (16,1%)	46 (80,7%)
Отрыжка воздухом	16 (17,2%)	36 (63,1%)
Метеоризм	38 (40,8%)	46 (80,7%)
Снижение аппетита	14 (15,0%)	52 (91,2%)
Запоры	28 (30,1%)	32 (56,1%)
Диарея	12 (12,9%)	26 (45,6%)
<i>III. Печеночный синдром</i>		
Боли в правом подреберье	42 (40,5%)	50 (87,7%)
Желтуха	-	26 (45,6%)
Кожный зуд	-	-
Гепатомегалия	65 (69,1%)	36 (63,1%)
Пальмарная эритема	2 (2,5%)	32 (56,1%)
<i>IV. Гипертоническая болезнь</i>	26 (28%)	48 (82,4%)
<i>V. Сахарный диабет 2-го типа</i>	15 (16,1%)	46 (80,7%)

Следовательно, уже начальные стадии НАЖБП сигнализируют о возможном развитии коронарного атеросклероза с развитием ишемической болезни сердца и инсулинорезистентности с возникновением сахарного диабета 2 типа.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что в диагностике НАЖБП важную роль играет ультразвуковое исследование печени (УЗИ), с помощью которой можно выявить различные стадии стеатоза и стеатогепатита. По нашим данным УЗИ печени позволило у 36% больных установить стеатоз печени легкой (+), у 48% - умеренной (++) и у 16% - тяжелой (+++) степени. Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют более контрастно визуализировать характер распределения жировых вакуолей в гепатоцитах, если даже их количество составляет 10%.

Нами также оценено значение эластографии (фибросканирование) в диагностике фиброза печени при НАЖБП. Если в стадии стеатоза ещё отсутствуют признаки фиброза, то уже при стеатогепатите и стеатофиброзе степень фиброза составляет F₂ или F₃.

Нами установлено, что при НАЖБП происходит нарушение углеводного и жирового обменов на фоне выраженной инсулинорезистентности. Показано, что уже в стадии стеатоза печени наблюдается повышение уровня инсулина в сыворотке крови. Одновременно с этим увеличивается содержание гликолизированного гемоглобина и сахара в сыворотке крови. Высокое содержание инсулина, которое сочетается с гипергликемией свидетельствует о развитии инсулинорезистентности. В стадии стеатогепатита можно нередко констатировать наличие сахарного диабета 2 типа. Если при стеатозе печени уровень билирубина и активность ферментов процесса переаминирования остаются в пределах нормы, то при стеатогепатите наблюдаются увеличение содержания билирубина, активности АсАТ и щелочной фосфатазы, которые свидетельствуют о развитии некроза печеночных клеток.

При НАЖБП происходит значительное нарушение жирового обмена, в развитии которого важную роль играет также инсулинорезистентность. Происходит повышение уровня холестерина, триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, которые участвуют в развитии стеатоза печени с прогрессированием в стеатогепатит (табл. 4).

Таблица 4

Показатели жирового обмена в сыворотке крови больных НАЖБП

Нозология	Холестерин	Триглицериды	ЛПВП	ЛПВНП
Здоровые лица	4,1±0,03 [3,0; 5,17]	2,1±0,09 [1,4; 2,4]	1,25±0,09 [0,60; 1,60]	2,93±0,04 [2,0; 4,3]
НАЖБП	5,17±0,01 [3,99; 7,32]	2,51±0,03 [1,65; 3,25]	2,51±0,33 [1,57; 2,48]	3,78±0,03 [3,26; 4,25]

Необходимо отметить, что при нарушении липидного обмена, которое проявляется дислипидемией, происходит не только агрессивное внедрение триглицеридов и ЛПОНП в гепатоциты, где они вызывают их ожирение, но и образуются недоокисленные продукты т.е. развивается окислительный стресс, который является ведущим фактором некроза печеночных клеток.

Впервые нами выяснено, что при НАЖБП происходит цитокиновый «взрыв», который проявляется резким повышением уровня провоспалительных цитокинов, особенно туморнекротического фактора опухоли (ТНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). При стеатозе печени их уровень увеличивается в 10 раз, а при стеатогепатите более чем в 20 раз, т.е. развивается цитокиновый «взрыв»,

который является ведущим фактором возникновения воспалительного процесса (табл. 5).

Таблица 5

Показатели противовоспалительных цитокинов, инсулина и С-реактивного белка при НАЖБП

Нозология	ФНОα	ИЛ-6	СРБ	Инсулин
Норма	3,3 \pm 0,2	1,5 \pm 0,1	1,5 \pm 0,02	23,0 \pm 4,2
Стеатоз печени (n=93)	28,2 \pm 4,3 (P<0,01)	22,6 \pm 4,5 (P<0,01)	20,4 \pm 5,6 (P<0,01)	42,0 \pm 3,5 (P<0,01)
Стеатогепатит (n=57)	71,4 \pm 5,2 (P<0,01)	35,0 \pm 4,1 (P<0,01)	37,5 \pm 4,0 (P<0,01)	82,0 \pm 4,0 (P<0,01)

Эти данные указывают на то, что при ожирении борьба с воспалением является одним из главных мероприятий для профилактики сахарного диабета и НАЖБП.

Некоторые авторы показали, что при ожирении, особенно абдоминальное происходит накопление макрофагов, которые активно синтезируют противовоспалительные цитокины – туморнекротического фактора опухолей (ТНО- α), интерлейкин-6, интерлейкин-1, которые способствуют развитию системного воспаления.

Важнейшим маркером острой фазы воспаления является С-реактивный белок, который синтезируется в печени. Нами было показано, что уровень С-реактивного белка повышается при стеатогепатите. Известно, что липоциты вырабатывают специальный гормон – адипонектин, который подавляет синтез противовоспалительных цитокинов, снижает уровень С-реактивного белка и предотвращает развитие инсулинорезистентности. Установлено, что при НАЖБП системное воспаление и инсулинорезистентность снижаются содержанием адипонектинов в периферической крови. При сопоставлении уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и С-реактивного белка с тяжестью НАЖБП нами выявлена прямая корреляция.

Противовоспалительные цитокины, которые вырабатываются при НАЖБП воздействуют на печень и тем самым повышают синтез С-реактивного белка, ЛПОНП, и снижают уровень ЛПВП, которые способствуют прогрессированию сахарного диабета и атеросклероза. Одновременно цитокины воздействуют на эндотелий сосудов β -клеток поджелудочной железы и тем самым способствуют развитию атеросклероза и снижают синтез инсулина.

Нами было доказано значение ожирения в развитии воспалительного процесса, который может вызвать развитие инсулинорезистентности, который является важнейшим фактором развития НАЖБП.

Таким образом, при ожирении развивается системное воспаление, которое проявляется высоким уровнем С-реактивного белка и повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, особенно ТНО α и ИЛ-6, а также нарушением жиrolипидного обмена. Медиаторы воспаления подавляют инсулиновые рецепторы, и тем самым становятся причиной инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа и развития тяжелой НАЖБП.

До настоящего времени остаются не выясненными какие морфологические признаки характеризуют степень тяжести поражения печени и считаются прогностическими факторами прогрессирования НАЖБП.

Мы наблюдали различные варианты жировой дистрофии печени: мелко-везикулярное, средне- и крупнокапельное накопление жира в центрoлобулярной и интермедиарной зонах печеночной дольки (табл. 6).

Таблица 6

Морфологические особенности изменения печени при неалкогольной жировой болезни печени

Морфологические изменения	Стеатоз печени	Стеатогепатит
Среднекапельное ожирение гепатоцитов	+++	++
Крупнокапельное ожирение гепатоцитов	+++	++
Крупнокапельное ожирение с образованием жировых кист	++	+
Мелковезикулярное ожирение	-	++
Гидропическая дистрофия гепатоцитов	-	++
Светлые ядра гепатоцитов	+	++
Некроз печеночных клеток	-	++
Тельца Меллори (гиалиновые тельца)	-	+
Пролиферация Купферовских клеток	-	++
Сетчатый фиброз в центрoлобулярной зоне	-	++
Расширение портальных трактов за счет умеренного фиброза и гистиолимфоцитарной инфильтрации	-	++

При средне- и крупнокапельном ожирении печеночных клеток их функциональная способность сохраняется, а при микровезикулярном в гепатоцитах повреждаются митохондрии и резко снижается количество митохондриальной ДНК, т.е. развивается тяжелая форма митохондриальной дисфункции, который имеет неблагоприятный прогноз в отношении прогрессирования стеатогепатита (Мироджов Г.К. и соавт., 2020).

Нами были выделены следующие механизмы стеатоза печени:

а) Инфильтрация липидных включений в гепатоцит, при котором они не так сильно страдают и лишь происходит сдавление ядра и ультраструктурных компонентов к периферии клеток;

б) Разрушение липопротеидных компонентов мембранных структур печеночных клеток с образованием липидных капель в митохондриях и в просвете эндоплазматического ретикулума;

в) Активный синтез липидов в самих печеночных клетках.

При НАЖБП довольно часто мы обнаруживали светлые (пустые) ядра, которые иногда трудно их дифференцировать от «песочных» ядер, обнаруживаемых при хронических гепатитах вирусной этиологии. Светлые ядра содержат гликоген и свидетельствуют о наличии у этих больных сахарного диабета 2-го типа.

В связи с этим мы считаем, что НАЖБП является ступенькой на пути развития сахарного диабета 2-го типа, который также может участвовать в ее прогрессировании. Существует достаточное доказательство о роли жировых изменений в гепатоцитах в развитии сахарного диабета 2-го типа. Установлено, что при ожирении гепатоцитов в результате нарушения метаболического контроля образуются ряд гепатотоксинов типа фетуин-В, которые вызывают развитие инсулинорезистентности. На основании этих данных высказана гипотеза о том, что НАЖБП является не только феноменом метаболического синдрома, но и может служить триггерным фактором в прогрессировании инсулинорезистентности с развитием сахарного диабета 2-го типа.

У больных стеатогепатитом мы иногда обнаруживали гиалиновые тельца Маллори, которые считаются неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования стеатогепатита в цирроз печени. Мы констатировали развитие портальной гипертензии, хотя морфологических признаков цирроза в пунктатах печени ещё отсутствовали.

Эти данные свидетельствуют о том, что центрлобулярный гиалиновый склероз можно рассматривать как предстадию цирроза печени.

У больных стеатогепатитом наряду со стеатозом, некрозом и клеточной инфильтрацией очагов некроза наблюдается пролиферация ретикулоэндотелиальных клеток. Особенно в зонах крупнокапельного стеатоза с развитием жировых кист мы наблюдали выраженную пролиферацию ретикулоэндотелиальных клеток и клеток Купфера с развитием гранулемы.

При неалкогольной жировой болезни печени особенно в стадии стеатогепатита наблюдается развитие фиброза печени. Особенность развития фиброза при стеатогепатите заключается в том, что фиброзные тяжи развиваются в центральной зоне и вокруг печеночных клеток.

Таким образом, при НАЖБП в печени развиваются различные морфологические изменения от жировой и гидропической дистрофии гепатоцитов различной степени выраженности до некроза печеночных клеток с образованием гиалиновых телец, перивенулярного и перипортального фиброза и умеренного портального воспаления, которые играют важную роль в прогрессировании патологии органа с развитием цирроза печени.

Значение нарушения свободных жирных и желчных кислот в патогенезе НАЖБП

Нами установлено, что при НАЖБП происходит значительное нарушение метаболизма жирных кислот, которое проявляется резким повышением уровня насыщенных, особенно пальмитиновой и стеариновой, а также снижением содержания мононасыщенных и полиненасыщенных (табл. 7). В результате этого в митохондрии нарушается процесс β -окисления жирных кислот, что становится с одной стороны причиной их дисфункции, а с другой повышения уровня перекисного окисления липидов – оксидного стресса, который усиливает прогрессирование неалкогольной жировой болезни и атеросклероза.

Таблица 7

Содержание жирных кислот в сыворотке крови у больных НАЖБП

Жирные кислоты	Здоровые люди	Стеатоз печени (n=13)	Стеатогепатит (n=18)
Пальмитиновая кислота (мг/мл)	19,5 (19,5; 20,5)	24,20 (23,96; 24,27) $P_1 < 0,001$	32,65 (31,36; 32,93) $P_2 < 0,001$
Стеариновая кислота (мг/мл)	9,50 (9,11; 10,09)	11,90 (11,72; 11,99) $P_1 < 0,001$	14,2 (13,26; 14,91) $P_2 < 0,001$
Олеиновая кислота (мг/мл)	24,00 (24,0; 25,0)	26,3 (25,8; 26,9)	32,40 (31,94; 32,85)
Линолевая кислота (мг/мл)	22,8 (22,2; 22,9)	5,68 (4,92; 5,9) $P_1 < 0,001$	5,7 (4,23; 5,92)
Линоленовая кислота (мг/мл)	6,62 (6,32; 7,42)	7,69 (6,98; 7,88)	7,99 (7,23; 8,49)
Арахидоновая кислота (мг/мл)	8,81 (8,18; 9,80)	17,2 (17,1; 17,9) $P_1 < 0,0001$	17,87 (16,98; 17,97)
Холестерин (мг/мл)	3,6 (3,3; 3,9)	8,49 (7,94; 8,81) $P_1 < 0,0001$	6,59 (5,98; 6,89)

Примечание: P_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с группой здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни); P_2 - статистическая значимость различия показателей по сравнению с группой больных статозом печени.



Полиненасыщенные жирные кислоты регулируют синтез липопротеидов низкой плотности и синтез холестерина. Причиной недостаточности жирных кислот является блокада апо- β -100-рецепторов, которые осуществляют поглощение клетками ЛПНП. Функция ЛПНП заключается в том, чтобы осуществить перенос ПНЖК в форме эстерофицированного холестерина в гепатоцит. Между наружной и внутренней мембраной гепатоцита формируется градиент ПНЖК: дефицит ПНЖК в гепатоцитах и накопление ПНЖК в составе ЛПНП в крови. В связи с этим ПНЖК играют важную роль в переходе ЛПНП в ЛПВП, т.е. в антиатерогенные липопротеиды. Поэтому снижение содержания ПНЖК по нашим данным становится одним из важных факторов прогрессирования стеатоза печени.

Известно, что мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты являются важным регулятором окисления жиров в митохондриях и они предотвращают образование недоокисленных липидов и развитие окислительного стресса. Естественно, снижение уровня мононенасыщенных жирных кислот и повышение содержания насыщенных при НАЖБП приводит к нарушению липидного обмена, а именно повышению синтеза триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Триглицериды и липопротеиды очень низкой плотности не только играют важную роль в развитии ожирения гепатоцитов, но они усиливают инсулинорезистентность и способствуют возникновению сахарного диабета 2-го типа.

Таким образом, нарушение метаболизма свободных жирных кислот не только приводит к изменению липидного обмена в целом и развитию стеатоза и стеатогепатита, но способствует возникновению инсулинорезистентности,

образованию продуктов перекисного окисления с появлением окислительного стресса, который приводит к некрозу печеночных клеток, активации звездчатых клеток с превращением их в липофибробласты синтезирующих коллагеновые волокна.

Нами впервые изучено значение желчных кислот в патогенезе НАЖБП. Известно, что между обменом липидов, синтезом желчных кислот и энтерогепатической их циркуляцией имеется тесная взаимосвязь.

Уже в начальных стадиях стеатоза печени количество желчных кислот в крови больных значительно увеличивается. Более того в крови этих больных появляется дегидрохолевая кислота, которая в крови у здоровых людей не встречается.

Что касается содержания наиболее токсичной желчной кислоты – дегидрохолевой, то она в более 10 раз увеличивается по сравнению с уровнем ее у больных со стеатозом печени I степени.

Следует отметить, что при стеатозе печени II и III степени продолжает увеличиваться содержание дегидрохолевой, литохолевой и холевой кислоты более чем в 100 раз. При этом общее содержание желчных кислот уменьшается.

Установлено, что при стеатогепатите происходит дальнейшее повышение содержания желчных кислот, за исключением хенодезоксихолевой, концентрация которой была почти в 2 раза снижена по сравнению с больными со стеатозом III степени.

При стеатогепатите уровень одной из токсичных желчных кислот - литохолевой более чем в 3 раза повышался по сравнению с содержанием этой кислоты у здоровых лиц. В тоже время отмечалось снижение содержания дезоксихолевой кислоты. Что касается содержания самой токсичной желчной кислоты – дегидрохолевой, то она также повышалась по сравнению с содержанием этой кислоты у больных со стеатозом печени и достигло 0,015 мг/мл (0,013; 0,018 мг/мл).

Таким образом, желчные кислоты, особенно токсичные играют важную роль в патогенезе различных стадий НАЖБП. Нами показано, что при НАЖБП наряду с повышением уровня токсичных, происходит прогрессирующее увеличение содержания всех желчных кислот. Однако из-за высокого синтеза холестерина и ЛПОНП наблюдается нарушение холато-холестеринового коэффициента, который играет важную роль в развитии холелитиаза при НАЖБП. Нарушение холато-холестеринового коэффициента способствует также усилению атеросклероза коронарных и мозговых сосудов с развитием ишемической болезни.

Эффективность влияния метформина, эссенциале Н их сочетание, а также урсодезоксихолевой кислоты на содержание жирных и желчных кислот при НАЖБП

Нами впервые была изучена эффективность влияния метформина на содержание свободных жирных кислот у больных НАЖБП в стадии стеатогепатита. Установлено, что метформин в дозе 850 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев наряду с уменьшением веса больных и значительным улучшением углеводного и липидного обменов восстанавливает содержание свободных жирных кислот, особенно соотношение насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных, а также уменьшает содержание холестерина и снижает активность трансаминаз (табл. 8).

Таблица 8

Влияние метформина на содержание жирных кислот у больных стеатогепатитом

Жирные кислоты	Здоровые люди (n=15)	Метформин (n=13)		
		до лечения	после лечения	P
Пальмитиновая	19,5 [19,5; 20,5]	24,20 [23,96; 24,27] P ₁ <0,001	21,99 [21,96; 22,06] P ₂ <0,001	<0,01
Стеариновая	9,5 [9,11; 10,09]	11,90 [11,72; 11,99] P ₁ <0,001	9,9 [8,99; 9,93] P ₁ >0,05	<0,01
Олеиновая	24,0 [24,0; 25,0]	26,3 [25,8; 26,9] P ₁ <0,001	21,83 [20,978; 21,88] P ₁ <0,001	<0,01
Линолевая	22,8 [22,2; 22,9]	5,68 [4,92; 5,9] P ₁ <0,001	5,71 [4,98; 5,92] P ₁ <0,001	>0,05
Линоленовая	6,62 [6,36; 7,42]	7,69 [6,93; 7,88] P ₁ <0,001	7,99 [7,98; 8,49] P ₁ <0,001	>0,01
Арахидоновая	8,81 [8,18; 9,80]	17,2 [17,1; 17,9] P ₁ <0,001	17,87 [16,98; 17,97] P ₁ <0,001	>0,05
АсАТ	33,0 [33,0; 33,0]	22,0 [11,0; 22,9] P ₁ <0,001	21,9 [21,8; 22,3] P ₁ <0,001	>0,05
АлАТ	40,0 [40,0; 40,0]	34,8 [30,5; 35,1] P ₁ <0,001	29,2 [28,9; 29,6] P ₁ <0,001	<0,01
Холестерин	3,6 [3,3; 3,9]	8,49 [7,94; 8,81] P ₁ <0,001	6,59 [5,98; 6,89] P ₁ <0,001	<0,01

Метформин улучшает восприятие инсулиновых рецепторов тканей, особенно мышц и жировых клеток. В результате повышается поглощение глюкозы мышцами и жировой тканью. Необходимо отметить, что метформин подавляет процесс глюконеогенеза в печени, а в скелетных мышцах несмотря на высокое поглощение глюкозы не происходит образования гликогена.

Следовательно, метформин обладая многогранным действием оказывает благоприятное действие на жирно-липидный обмен, особенно восстанавливая соотношение насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, тем самым способствует выведению жира из печеночных клеток.

Таким образом, метформин не только нормализует инсулинорезистентность и метаболизм углеводов, но и опосредованно восстанавливает соотношение жирных кислот, липопротеидов низкой плотности и предотвращает стеатоз, некроз печеночных клеток и прогрессирование стеатогепатита.

Нами впервые показано, что применение эссенциале Н в виде монотерапии по 2 таб. 3 раза в течение 3 месяцев, более эффективно влияет на содержание жирных кислот при НАЖБП. Подобное действие эссенциале Н связано с тем, что в его состав входят эссенциальные фосфолипиды – диглицериновые эфиры холинфосфорной кислоты и ненасыщенные жирные кислоты – линолевая и линоленовая. Необходимо отметить, что в составе эссенциале Н наряду с фосфолипидными содержатся витамины группы В – пиридоксин циалокобаламин, никотинамид и пантотеновая кислота. Благодаря подобному составу эссенциале Н не только восстанавливает соотношение жирных кислот с увеличением ненасыщенных и тем самым уменьшает степень стеатоза печени, но и снижает активность ферментов процесса переаминирования, которые являются показателями некроза гепатоцитов.

Нами у больных стеатогепатитом неалкогольной этиологии проведено лечение сочетанным применением метформина и эссенциале Н. Метформин больные принимали по 1 таблетки (850 мг) 2 раза перед едой в течение 3 месяцев. Одновременно больные получали эссенциале Н по 2 таблетки 3 раза также в течение 3 месяцев.

После лечения наряду со значительным улучшением клинико-инструментального и функционального состояния печени, отмечено заметное снижение степени фиброза печени по данным эластометрии.

Следует отметить, что одновременное применение обоих препаратов оказало более эффективное влияние на содержание жирных кислот в сыворотке крови больных по сравнению с отдельным их использованием.

При сравнительной оценке содержания насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот установлено, что после лечения

наблюдается своеобразная картина. Концентрация насыщенных жирных кислот после лечения резко падает, а мононенасыщенных значительно повышается. Аналогичная картина наблюдается при изучении полиненасыщенных жирных кислот. Их количество также после лечения увеличиваются почти в 2 раза (табл. 9).

Таблица 9

Содержание жирных кислот в сыворотке крови НАСГ на фоне сочетанной терапии эссенциале Н и метформином

Жирные кислоты	Здоровые люди (n=15)	НАСГ (n=150)		
		до лечения	после лечения	P
Пальмитиновая	19,5 [19,5; 20,5]	31,67 [31,25; 32,00] P ₁ <0,001	22,05 [21,95; 22,29] P ₂ <0,001	<0,001
Стеариновая	9,5 [9,11; 10,09]	13,20 [12,81; 13,84] P ₁ <0,001	7,15 [6,92; 7,33] P ₁ >0,05	<0,001
Олеиновая	24,0 [24,0; 25,0]	30,19 [29,54; 30,71] P ₁ <0,001	26,06 [25,91; 26,14] P ₁ <0,001	<0,001
Линолевая	22,8 [22,2; 22,9]	12,49 [11,91; 13,12] P ₁ <0,001	29,65 [29,44; 29,67] P ₁ <0,001	<0,001
Линоленовая	6,62 [6,36; 7,42]	2,05 [1,59; 3,02] P ₁ <0,001	5,59 [5,13; 6,23] P ₁ <0,01	<0,001
Арахидоновая	8,81 [8,18; 9,80]	6,37 [5,65; 6,57] P ₁ <0,001	9,16 [8,25; 9,41] P ₁ <0,05	<0,001
Насыщенные жирные кислоты	29,0 [28,04; 29,65]	45,85 [45,35; 46,49] P ₁ <0,001	19,1 [18,44; 19,65] P ₁ <0,05	<0,001
Мононенасыщенные жирные кислоты	24,08 [24,01; 25,00]	30,19 [29,54; 30,71] P ₁ <0,001	46,03 [45,03; 46,9] P ₁ <0,001	<0,001
Полиненасыщенные жирные кислоты	38,22 [37,65; 38,52]	21,09 [21,01; 21,1] P ₁ <0,001	42,67 [42,28; 42,98] P ₁ <0,001	<0,001

Примечание: P – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона); P₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с группой здоровых (по U-критерию Манна-Уитни)

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что совместное применение двух известных лекарственных препаратов, а именно метформина и эссенциале Н в терапии НАСГ приводит к значительному благотворному влиянию на клинические проявления и основные патогенетические механизмы развития заболевания.

Если метформин преимущественно влияет на инсулинорезистентность и восстанавливает углеводный и жировой обмен, особенно соотношение свободных жирных кислот, то эссенциале Н, главным образом воздействует на процессы декомпозиции липопротеидных мембран гепатоцитов. Содержание

свободных жирных кислот, особенно повышение ненасыщенных и снижение насыщенных, что приводит к восстановлению метаболизма липидов и предотвращение окислительного стресса. Аналогичное действие на окислительный стресс оказывает также метформин.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что в терапии НАЖБП, особенно в стадии стеатогепатита, лекарственными препаратами выбора являются метформин в сочетании с эссенциале Н, в составе которой наряду с эссенциальными фосфолипидами содержатся ненасыщенные жирные кислоты и витамины группы В.

После 3-х месячной терапии больных различными стадиями стеатоза печени холудексаном по 10 мг на кг веса происходит достаточно заметное снижение уровня токсичных кислот и повышение содержания хенодезоксихолевой кислоты. При стеатозе печени содержание литохолевой и дезоксихолевой после лечения снижаются. Необходимо отметить, что одной из самых токсичных желчных кислот является дегидрохолевая, которая в крови здоровых людей не встречается, а при стеатозе печени до лечения резко увеличивается, то после его уровень значительно снижается. Аналогичная картина наблюдается со стороны холевой кислоты (рис. 2).

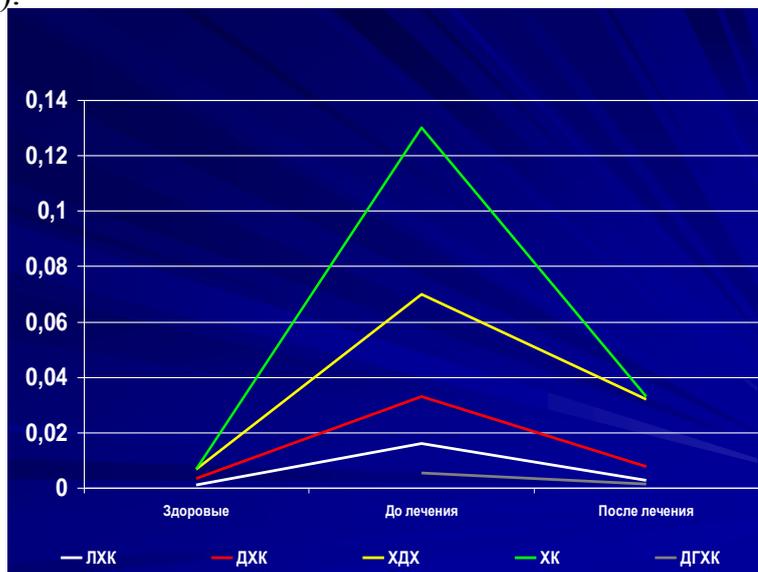


Рис. 2. Содержание желчных кислот при НАЖБП на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой

Более интересная картина наблюдается со стороны хенодезоксихолевой кислоты. Если её концентрация до лечения у этой группы больных была низкой, то после терапии она повышается.

Таким образом, в процессе лечения больных НАЖБП холудексаном происходило достоверное снижение содержания практически всех желчных кислот, за исключением ХДЖК, уровень которой наоборот начал повышаться. Изменения

со стороны желчных кислот коррелировали со степенью стеатоза печени, активности стеатогепатита и стеатофиброза.

В процессе лечения холудексаном по данным клиники и УЗИ происходило не только снижение степени стеатоза и восстановление активности трансаминаз при стеатогепатите, но и уменьшается уровень фиброза. Видимо, при НАЖБП происходит снижение уровня ХДХК, что приводит к повышению уровня холестерина и ЛПНП. Одновременно доказано, что ЛХК и особенно ДегХК вызывают разрушение липопротеидных мембран (декомпозиция) печеночных клеток и участвуют в развитии стеатоза и стеатогепатита, о чём свидетельствуют наши данные.

Согласно нашим данным, холудексан повышает уровень ХДХК и тем самым предотвращает прогрессирование стеатоза и стеатогепатита. Одновременно с этим под действием холудексана снижается содержание токсичных желчных кислот ЛХК, ХК и ДегХК, что приводит к уменьшению степени стеатоза, стеатогепатита и их прогрессирование.

ВЫВОДЫ

1. Неалкогольная жировая болезнь печени развивается на фоне общего ожирения и клинически протекает со следующими синдромами: астеновегетативный, диспепсический и печеночный с осложнениями – гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2-го типа.

2. При неалкогольной жировой болезни печени развивается инсулинорезистентность, которая проявляется повышением уровня инсулина на фоне гипергликемии, нарушением жиролипидного обмена с увеличением триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, перекисного окисления липидов.

3. Неалкогольная жировая болезнь печени проявляется цитокиновым «взрывом», который характеризуется резким увеличением уровня фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), а также повышением уровня С-реактивного белка и активности ферментов процесса переаминирования (АсАТ и АлАТ), вызывающие системное воспаление с прогрессированием в стеатогепатит.

4. При неалкогольной жировой болезни печени развивается тяжелое нарушение метаболизма жирных кислот, которое проявляется резким повышением уровня насыщенных (пальмитиновая, стеариновая) и снижением мононенасыщенных (линолевая и линоленовая) и полиненасыщенных (арахидоновая). Одновременно наблюдается также нарушение метаболизма желчных

кислот в виде значительного повышения всех желчных кислот, особенно токсичных (литохолевой) с появлением дегидрохолевой за исключением хенодезоксихолевой.

5. Морфологические изменения печени при НАЖБП проявляются от жировой (микровезикулярный, средне- и крупнокапельное) до гидропической дистрофии гепатоцитов с образованием гиалиновых телец и некроза, перивескулярного и перипортального фиброза, умеренным портальным воспалением, которые играют важную роль в прогрессировании процесса в цирроз.

6. В терапии неалкогольной жировой болезни печени особое место занимают сочетанное применение метформина с эссенциале Н, которые не только улучшают клинко-инструментальные и биохимические проявления заболевания, но и восстанавливают инсулинорезистентность, углеводный и жировой обмен, особенно свободных жирных кислот, снижают уровень насыщенных и повышает содержание мононенасыщенных, предотвращает цитокиновый «взрыв». Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени приводит к резкому снижению уровня токсичных желчных кислот, повышением содержания хенодезоксихолевой с восстановлением холато-холестеринового коэффициента и предотвращением фиброза печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выделены ряд клинических синдромов неалкогольной жировой болезни печени: астеновегетативный, диспепсический и печеночный с осложнениями – гипертоническая болезнь и сахарный диабета 2-го типа.

2. Для ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени наряду с выявлением инсулинорезистентности и нарушения углеводного и жиrolипидного обмена, необходимо провести исследование провоспалительных цитокинов, уровня свободных жирных и желчных кислот, которые принимают активное участие в патогенезе этого заболевания.

3. Для лечения различных стадий НАЖБП предложено использование метформина, особенно в сочетании эссенциале Н, которое приводит не только к улучшению клинической картины заболевания, улучшает инсулинорезистентность, предотвращает цитокиновый «взрыв» и восстанавливает соотношение свободных жирных и желчных кислот.

4. Использование урсодезоксихолевой кислоты в терапии НАЖБП значительно улучшает клинко-биохимические проявления заболевания, восстанавливает нарушенный метаболизм жирных и желчных кислот с предотвращением фиброза и прогрессированием процесса.

Список опубликованных работ

Работы, опубликованные в изданиях рекомендованных ВАК РФ

1. Мироджов Г.К., Алимова Н.А., Кадыров А.Х., Расулова З.Н. Влияние урзодезоксихолевой кислоты на содержание желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени // *Здравоохранение Таджикистана*. - 2017. - №4(335). – С. 19-23.
2. Мироджов Г.К., Алимова Н.А., Тухтаева Н.С., Мирзоев Д. Ожирение, системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени // *Проблемы ГАЭЛ*. – 2018. - №2. – С. 25-28.
3. Мироджов Г.К., Алимова Н.А., Одинаев Р.И. Прогностическое значение морфологических изменений печени при неалкогольной жировой болезни печени // *Проблемы ГАЭЛ*. – 2020. - №1. – С. 27-31.
4. Мироджов Г.К., Алимова Н.А., Авезов С.А. Клинико-инструментальные и биохимические особенности проявления неалкогольной жировой болезни печени // *Проблемы ГАЭЛ*. – 2020. - №2. – С. 14-18.

Работы, опубликованные в других изданиях

5. Азимова С.М., Алимова Н.А., Саидшарипова Э.М. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Мат-лы научно-практической конф. Достижения Таджикской гастроэнтерологии*. Душанбе, 2016 – С. 21-24.
6. Мироджов Г.К., Азимзода С.М., Алимова Н., Тухтаева Н.С., Мирзоев Д., Одинаев Р.И. Ожирение, системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени // *Мат-лы 24-ой Российской гастроэнтерологической недели*. Москва, 8-11 октября. 2018 года.
7. Азимзода С.М., Хайров Х.С., Алимова Н.А., Азизуллоева Ш. Проблемы ожирения и стратегия её решения // *Сборник материалов научно-практической конференции «Ожирение и заболевания органов гепатобилиарной системы»*, Душанбе, 28 сентября, 2019 года.