

На правах рукописи

МАВЛИТОВА

Лариса Ахнафиевна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ
ПРИ СТЕАТОГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА
И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь - 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии
ГБОУ ВПО «Пермский государственный
медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера» Минздрава России

Хлынова Ольга Витальевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой врача общей практики и
внутренних болезней с курсом скорой
медицинской помощи ФПК и ПП ГБОУ ВПО
«Ижевская государственная медицинская
академия» Минздрава России

Пименов Леонид Тимофеевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
пропедевтики внутренних болезней
ГБОУ ВПО «Тюменский государственный
медицинский университет» Минздрава
России

Чеснокова Лариса Валентиновна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет»

Защита состоится «01» марта 2016 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом на сайтах <http://psma.ru> и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема хронических поражений печени является одной из основных и сложных в современной гастроэнтерологии. По данным Всемирной организации здравоохранения за последние 20 лет наблюдается неуклонный рост заболеваний печени как вирусной, так и невирусной этиологии (M.L. Brandt, C.M. Harton, 2010). Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн. человек, страдающих той или иной печёночной патологией (Г.Г. Онищенко, 2010; А.В. Немцов, 2009; В.Т. Ивашкин, 2006). В среднем в мире насчитывается более 2 млрд. человек с диагностированными хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции (Информационный бюллетень ВОЗ №164, 2013). При этом основным контингентом больных, как правило, становится трудоспособная и социально активная часть населения (А.Н. Бобров, 2011; M.D. Beaton, 2012).

ХДЗП включают широкий спектр нозологически самостоятельных воспалительных заболеваний различной этиологии. Основными причинными факторами поражения печени признаны: инфицирование гепатотропными вирусами, действие ксенобиотиков, и в первую очередь алкоголя и лекарств (F. Scaglioni, 2011; Н.В. Барышникова, 2014). Хронические вирусные гепатиты представляют в настоящее время проблему, имеющую общемировую, социально-экономическую и медицинскую значимость (S. Bellentani, 1999; Г.Г. Онищенко, 2010). Возрастание употребления алкоголя и других токсических веществ, распространенность ожирения, ухудшающаяся экологическая обстановка позволили вывести эти этиологические факторы на второе место по потенциальному риску развития ХДЗП (J. Rehm, 2003; М.В. Маевская, 2011).

Термин «стеатогепатит» в настоящее время употребляется для описания гетерогенной группы патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов (C.P. Day, 1998). Данный патологический процесс лежит в основе ряда заболеваний печени, напрямую связанных с нарушением метаболических процессов как в данном органе, так и в организме в целом (Е.Н. Звенигородская, 2008). При этом традиционно речь идет о манифестации нарушений жирового и углеводного обменов у лиц с алкогольной или лекарственной интоксикацией (E.S. Orman, 2013; J. Weib, 2014). Однако в последние десятилетия во всем мире предметом пристального изучения становится и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), в патогенезе которой основную роль играют такие звенья как инсулинорезистентность, гипергликемия с глюкозотоксичностью, ожирение и метаболический синдром (МС) (Г.Е. Ройтберг, 2005; F. Scaglioni, 2011; Л.В. Чеснокова, 2015). Распространенность данного заболевания уже составляет 20-35 % в популяции, достигая 90 % у лиц с морбидным ожирением (Y.M. Kwon, 2012; Е.И. Вовк, 2013). В Российской Федерации до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП. И только проведенное в 2007 году открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование DIREG_L_01903 показало, что у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в поликлинику по самым разным причинам, НАЖБП была выявлена в 26,1 % случаев, среди них цирроз печени (ЦП) был обнаружен у 3 % больных, стеатоз – у 79,9%, а неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – у 17,1% (И.Г. Никитин, 2010).

Типовой реакцией на хроническое поражение печени, вызванное множеством причин, включая алкоголь, наркотики, висцеральное ожирение и персистенция вирусных инфекций, является фиброз. Данный морфологический процесс является отражением предшествующего этапа дистрофии и воспаления гепатоцитов, что в итоге приводит к прогрессирующему фиброобразованию вплоть до развития ЦП с последующей быстрой инвалидизацией пациентов (А.Н. Бобров, 2011). Поэтому прогноз течения ХДЗП основывается именно на представлении о структурно-функциональной перестройке и скорости прогрессирования коллагенообразования в органе (P. Angulo, 2007; М.А.

Курьшева, 2010). Более того, в связи с длительным бессимптомным течением и разной скоростью прогрессирования фиброза печени возникают трудности в его ранней диагностике и своевременном лечении.

Именно поэтому представляет особый интерес изучение особенностей изменений функциональной активности гепатоцитов, состояния печеночной гемодинамики и процессов фиброобразования в случаях достаточно распространенных форм поражений печени – стеатогепатитах. Более того, мнения специалистов по данной проблеме остаются неоднозначными и дискуссионными.

Параллельно с работами ученых, изучающих механизмы и особенности течения различных поражений печени, идет поиск терапевтических средств, способных предотвращать или устранять поражение и повреждения различных структур гепатоцитов (И.Г. Бакулин, 2010; V. Ratziu, 2011; Л.Т. Пименов, 2014). Возможности этиологической терапии хронической патологии печени весьма ограничены. Поэтому чаще используются препараты различных фармакологических групп, так называемые гепатопротекторы, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию физиологических репаративно-регенераторных процессов в печени. При этом способность препаратов обеспечивать регресс фиброза становится наиболее важной характеристикой терапии, нежели динамика клинических и лабораторных показателей (Т.Е. Полунина, И.В. Маев, 2010). И в этой связи, поиск оптимальных диагностических тестов, подтверждающих эффективность терапии современными гепатотропными препаратами с учетом динамики структурно-функциональных показателей гепатоцитов, так и сосудов печеночного региона, является весьма актуальным.

Гипотеза о персонифицированном подходе в выборе лекарственной терапии при наиболее распространенных ХДЗП, включая стеатогепатиты, не новая, но она активно обсуждается и разрабатывается в настоящее время не только в современной гепатологии, но и в медицине в целом (В.В. Скворцов, 2015). Поэтому более глубокое и всестороннее изучение действий новых препаратов, в том числе отечественного производства, с использованием современных диагностических доказательных методов, несомненно, представляет собой перспективное направление.

Изложенные выше позиции послужили предпосылкой для выбора темы, формулирования и определения цели и задач настоящего исследования.

Цель работы

Изучить особенности структурного и функционального состояния печени при стеатогепатитах различного генеза и оценить возможности коррекции выявленных изменений с помощью современной гепатотропной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить функциональную активность печени при стеатогепатитах различного происхождения.
2. Представить характеристику степени стеатоза и стадий фиброза у больных со стеатогепатитами в зависимости от этиологии заболевания.
3. Выделить дополнительные факторы, влияющие на прогрессирование структурных изменений в печени при стеатогепатитах алкогольного и неалкогольного генеза.
4. Оценить динамику структурно-функционального состояния печени у больных со стеатогепатитами различной этиологии на фоне современной гепатотропной терапии.

Научная новизна исследования

На основании комплексного обследования больных дополнено представление об особенностях течения стеатогепатита алкогольного генеза. Так, несмотря на минимально выраженные симптомы заболевания, функциональная активность гепатоцитов у пациентов

данной группы находится на грани декомпенсации: выявлена тенденция к снижению синтетической функции печени и высокая частота встречаемости внутрипеченочного холестаза. Также наблюдаются выраженная степень жировой дегенерации, стадии фиброза печени и значимые гемодинамические изменения в сосудах порто-печеночного региона. Дополнен спектр общепризнанных предикторов неблагоприятного прогноза заболевания такими показателями как увеличение линейного размера правой доли печени, выраженная степень стеатоза, высокие значения величины индекса пульсации селезеночной и индекса резистентности печеночной артерий.

Для стеатогепатитов неалкогольного генеза было подтверждено бессимптомное течение заболевания с минимально выраженными лабораторными проявлениями печеночной дисфункции. Расширено представление о типах жировой дегенерации печени у данной категории лиц. И это не только типичный диффузный вариант поражения, но и его сочетание с очаговым стеатозом. Доказано, что степень жировой дистрофии, как и степень фиброза, как правило, не высока, а функциональное состояние сосудов брюшной полости не отличается от здоровых лиц. Представлены дополнительные факторы прогрессирования заболевания: увеличение линейного размера правой доли печени, выраженная степень стеатоза и высокая концентрация альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови.

Получены результаты, подтверждающие способность препаратов, содержащих комбинацию эссенциальных фосфолипидов и метионина или силимарина при проведении 3 месяцев терапии обеспечить улучшение клинической картины, биохимических показателей, степени жировой дегенерации и фиброза печени при стеатогепатитах различного генеза. При этом впервые определены предикторы максимальной эффективности терапии для комбинации эссенциальные фосфолипиды и метионин: алкогольный генез заболевания, индекс массы тела менее 25 кг/м^2 , минимальная степень стеатоза печени, степень фиброза F0-F2, высокая приверженность к терапии; для комбинации эссенциальные фосфолипиды и силимарин, не зависимо от генеза заболевания: стаж стеатогепатита менее 5 лет, индекс массы тела менее 25 кг/м^2 , минимальная степень стеатоза печени, степень фиброза F0-F1.

Практическая значимость исследования

Результаты проведенного исследования непосредственно относятся к практической медицине.

Установлено, что более выраженные структурно-функциональные нарушения печени, включая степень жировой дегенерации, стадия фиброза, гемодинамические нарушения в сосудах порто-печеночного региона наблюдаются при алкогольном стеатогепатите. При этом для каждого варианта стеатогепатита (алкогольного и неалкогольного) существуют свои критерии неблагоприятного прогноза, которые могут быть определены с помощью доступных в практическом здравоохранении методов диагностики.

Доказана эффективность 3-месячной терапии отечественными препаратами, содержащими эссенциальные фосфолипиды и метионин или силимарин у лиц с алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами.

Обоснован персонафицированный подход в выборе гепатотропной терапии у данной категории больных с учетом фонового структурно-функционального состояния печени перед началом курсового лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Структурно-функциональное состояние печени при стеатогепатитах различного генеза имеет свои особенности, включая клинические, лабораторные и инструментальные характеристики.

2. С учетом этиологического фактора и ряда диагностических параметров можно формировать модели прогрессирования стеатогепатитов для выделения больных в группы неблагоприятного прогноза.

3. Эффективность современных гепатотропных препаратов у больных с алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами может быть высокой при условии учета предикторов их максимальной терапевтической эффективности до начала курсовой терапии.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику гастроэнтерологического отделения ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», а также используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 01200305520.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно произведен литературный поиск и анализ публикаций по теме диссертации, разработан дизайн исследования, определены критерии включения и исключения. Был выбран объем диагностических критериев (клинических, лабораторных и инструментальных) для оценки структурно-функционального состояния печени у лиц со стеатогепатитами различного генеза. Сбор анамнеза, объективный осмотр и принятие решения о включении пациента в исследование, проведение рандомизации перед назначением гепатотропных препаратов, контроль за проводимой лекарственной терапией и своевременностью проведения промежуточных диагностических тестов, а также последующая статистическая обработка данных проводились автором лично.

Апробация работы и публикации

Выводы и результаты исследования были представлены на X-ой Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 2012), XVIII-ом Российском конгрессе «Гепатология-сегодня» (Москва, 2013), XVIIth International Scientific Conference «Family Health in the XXI Century» (Lisbon, Portugal, 2013), XI-ой Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 2014), Международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития» (Уфа, 2014), XX-ом Российском конгрессе «Гепатология-сегодня» (Москва, 2015).

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 – в рекомендуемых ВАК изданиях.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии №2, эндокринологии и клинической фармакологии, внутренних болезней и поликлинической терапии, скорой медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол заседания № 2 от 13 октября 2015 года).

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 147 страниц машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, включающего: обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации; списка литературы, содержащего 219 источников, из которых 92 отечественных и 127 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 16 рисунками.

Получено разрешение этического комитета академии на проведение научного исследования с участием человека.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы, методы и дизайн исследования

Для реализации поставленной цели и задач было проведено контролируемое рандомизированное исследование с простым открытым параллельным дизайном, объединившим два этапа: диагностический и терапевтический.

Первый этап – подбор пациентов с последующим проведением комплекса диагностических процедур. При этом критерии включения в группы наблюдения были следующими:

- возраст 18 лет и старше;
- соответствие диагностическим критериям хронического стеатогепатита алкогольного (АСГ) и неалкогольного генеза (НАСГ–первичный);
- степень активности гепатита: минимальная и умеренная;
- письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Также учитывались критерии исключения:

- хронические гепатиты иной этиологии: вирусные, аутоиммунные, лекарственные, гепатиты в рамках болезней накопления и наследственных заболеваний;
- высокая степень активности гепатита;
- гепатиты с внепеченочными проявлениями;
- очаговые поражения и цирроз печени;
- фиброзирующие процессы в других органах;
- ожирение выше 1 степени;
- злокачественные новообразования;
- аутоиммунные заболевания без поражения печени;
- острое воспаление или оперативное вмешательство в предшествующий месяц; операции на сосудах брюшной полости в анамнезе;
- сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации;
- хроническая сердечная недостаточность III-IV стадии;
- беременность;
- лактация;
- приём препаратов за 3 предшествующие месяца, включая гепатотропные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, гиполипидемические препараты и блокаторы рецепторов к альдостерону.

Для получения референсных значений по ряду показателей (сывороточные маркеры фиброза, гемодинамические показатели сосудов порто-печеночного региона) была обследована и группа контроля - здоровые лица (n=10), сопоставимые по полу и возрасту с пациентами групп наблюдения. У них также были проведены все исследования, исключающие острые или хронические поражение печени.

На втором этапе, после инициальных диагностических процедур была проведена рандомизация больных для выбора лекарственных препаратов на срок 3 месяца.

По завершению терапии всем пациентам вновь было проведено комплексное обследование с изучением основных показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние печени за исключением УЗ-эластографии.

Основной дизайн работы представлен на схеме (рис. 1).

Так в исследование были включены 56 пациентов (26 – с алкогольным стеатогепатитом (АСГ) и 30 – с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ)).

Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1. В целом группы были сопоставимы по возрасту, а группы больных по стажу основного заболевания и по спектру сопутствующей патологии.

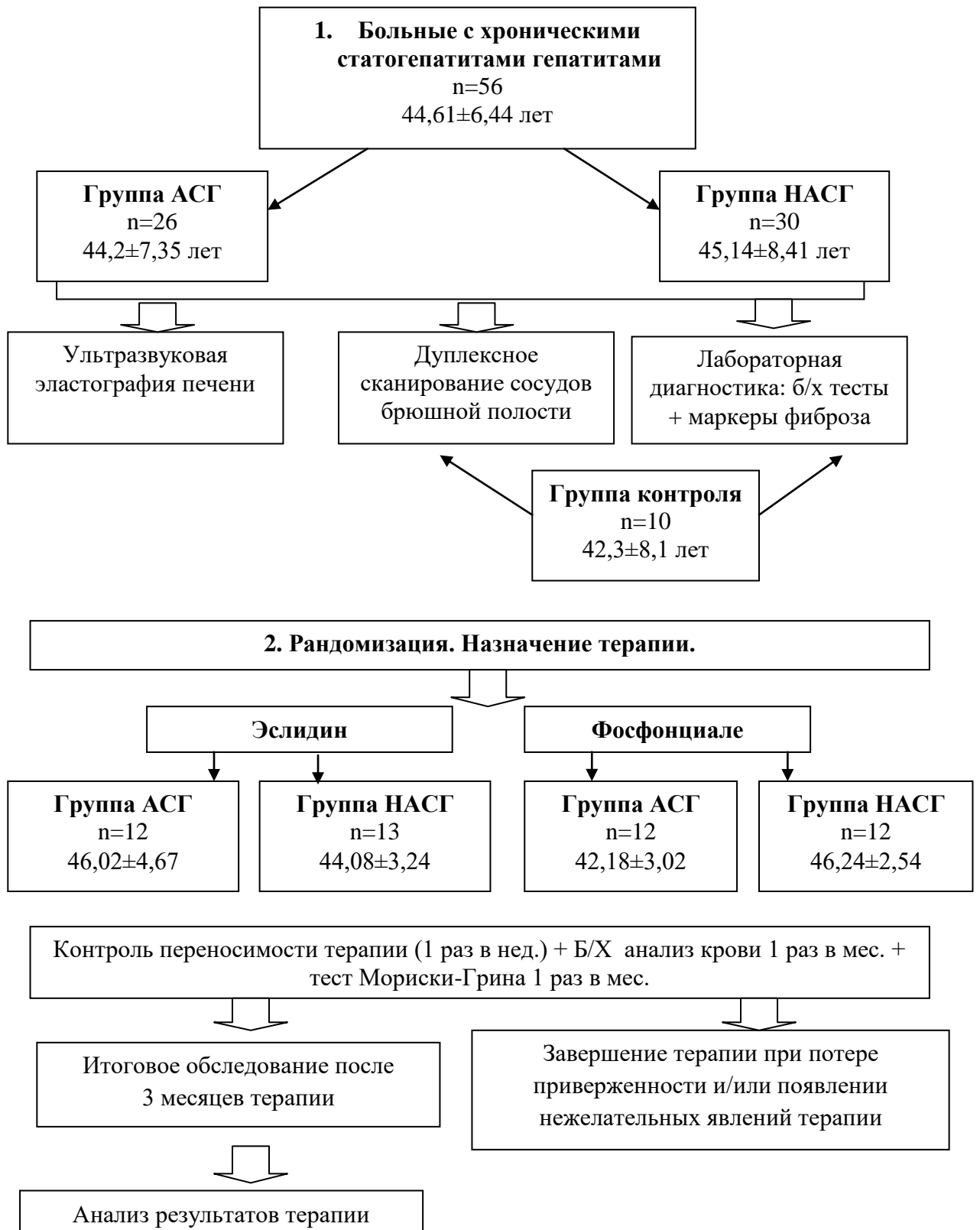


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Таблица 1 – Сравнительная характеристика групп наблюдения ($M \pm \sigma$)

Характеристика	Здоровые (n=10)	АСГ (n=26)	НАСГ (n=30)
Возраст, лет	42,3±8,10	44,2±7,35	45,14±8,41
Женщины, n (%)	5 (50%)	6 (23,08%)	18 (60%)
ИМТ, кг/м ²	23, 13±2,43	22,4±5,5	31,7±5,6
Стаж заболевания, годы	-	3,5±2,1	4,2±1,3
Больных с сопутствующей патологией	-	16	16

Примечание: *- различия между группами больных достоверны при $p < 0,05$ по p - критерию Манна-Уитни

Для подтверждения хронического поражения печени и выявления критериев исключения все участники подвергались тщательному общеклиническому обследованию. В дальнейшем для них был реализован комплекс диагностических процедур, включающих методы верификации этиологии заболевания, диагностику степени жировой дегенерации и фиброза печени, оценку гемодинамики системы порто-печеночных сосудов.

Алкогольный генез хронического стеатогепатита подтверждали на основании признанных критериев хронической алкогольной интоксикации (ХАИ): тест «Сетка LeGo» (Р.М. LeGo, 1976); данных анамнеза (указание на регулярное употребление алкоголя в гепатотоксических дозах более 40 г чистого этанола в день в течение не менее 5 лет); результатов тестирования по вопросам CAGE и AUDIT.

Для лиц с НАСГ дополнительно изучали фоновые (метаболические) заболевания, способные приводить к жировой болезни печени, в том числе: алиментарно-конституциональное ожирение, избыточная масса тела, СД 2 типа, а также в дополнении к абдоминальному ожирению наличие одного из критериев метаболического синдрома. Для включения в группу наблюдения у больных исключали возможность сочетания хронического гепатита с алкогольным или вирусным поражением печени.

Активность гепатита изучалась по выраженности цитолитического синдрома: повышение значений АЛАТ до 1,5 норм расценивалось как минимальная степень, до 3 норм – как умеренная.

В качестве биохимических маркеров фиброза печени были изучены три сывороточных белка: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин и аполипопротеин А1. Выбор представленных белков был обоснован их разнонаправленным и неоднозначным по данным литературы отображением процесса фиброгенеза в печени (В.В. Дорофейков, 1999; И.Н. Широких, 2014). Референсные значения показателей были получены в группе здоровых лиц.

Ультразвуковая эластография выполнялась на базе Пермской краевой инфекционной больницы. Диагностическую манипуляцию проводил обученный специалист на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция). Значение плотности печени измерялось в килопаскалях (кПа). Оценка фиброза печени в группе АСГ выполнялось в соответствии с пороговыми значениями, предлагаемыми Nguyen-Khas E. и Nahon P. (2008). В группе НАСГ были использованы пороговые значения, предложенные Wong V.W. и De Ledinghen V. (2010).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и дуплексное исследование сосудов печеночного региона у пациентов и в группе здоровых проводили в отделении УЗ-диагностики поликлиники ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница». Диагностическую процедуру выполняли с помощью УЗ-сканера Philips Envisor CHD (Philips, Нидерланды), конвексного электронного датчика с частотой 3,5 МГц и с использованием цветного доплеровского картирования. Оценивались следующие параметры гемодинамики: максимальная систолическая скорость кровотока (МССК) (см/с), конечно-диастолическая скорость кровотока (КДСК) (см/с), средняя скорость кровотока (ССК) (см/с) в селезеночной и печеночной артериях (СА и ПА); диаметр воротной и селезеночной вен (ВВ и СВ) (мм); средняя скорость кровотока в ВВ (ССК ВВ) (см/с). На основании скоростных характеристик

кровотока рассчитывались следующие показатели: индекс пульсации СА и ПА (ИПСА и ИППА) и индекс резистентности СА и ПА (ИРСА и ИРПА). Референсные значения показателей порто-печеночного кровотока были получены в группе здоровых.

Всем больным были даны единые рекомендации по питанию (соблюдение диеты 5 по Певзнеру) и образу жизни (расширение физической активности для больных с НАСГ, исключение алкоголя, гепатотоксичных препаратов и веществ). Для выбора гепатотропной терапии была проведена рандомизация больных с НАСГ и АСГ.

В 1 группе больным был назначен комбинированный гепатотропный препарат «Эслидин» (состав: эссенциальные фосфолипиды 300 мг и метионин 100 мг в 1 капсуле препарата) (производитель НИЖФАРМА ОАО, Россия) в дозировке по 2 капсулы 3 раза в день во время еды.

Во 2 группе - комбинированный гепатотропный препарат «Фосфонциале» (состав: эссенциальные фосфолипиды 200 мг и силимарин 70 мг в 1 капсуле) (производитель ЗАО «Канонфармапродакшн», Россия) по 2 капсулы 3 раза в день во время еды.

Единый планируемый курс терапии был выбран – 3 месяца.

Контроль за проводимой терапией осуществлялся врачом-исследователем по телефону (1 раз в неделю), по оценке показателей цитолиза и холестаза (1 раз в месяц - амбулаторно), подсчету блистеров после использования препаратов и тесту Мориски-Грина (1 раз в мес. на визите у врача-исследователя).

Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета STATISTICA V.6.0. Гипотезу нормального распределения проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Изучали показатели описательной статистики с представлением средних величин и квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) и % - как долю частоты встречаемости для количественных признаков с нормальным распределением. В случае распределения отличного от нормального, результаты представляли в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me (25; 75)$). Различия между связанными выборками определяли по Т-критерию Вилкоксона, а между независимыми количественными значениями – по U-критерию Манна – Уитни, между независимыми качественными - по точному критерию Фишера.

Корреляционный анализ проводили при использовании критерия R (критерий Спирмена для количественных значений = коэффициент ранговой корреляции). Связь между значениями оценивалась как сильная при R более 0,7, средняя – при R в диапазоне от 0,3 до 0,7 и слабая при R менее 0,3.

Величина статистической мощности исследования для основных показателей была адекватной для использования результатов в качестве статистически значимых (средняя максимальная мощность исследования – 0,96). Анализируемые величины: уровень трансаминаз, холестерин, триглицериды, уровень всех трех сывороточных маркеров фиброза, степень стеатоза по УЗИ, стадия фиброза по «Фиброскану», скоростные показатели порто-печёночного кровотока: ССК в ПА и СА, ССК ВВ и диаметр ВВ, ИПСА, ИППА, ИРСА, ИРПА).

Для построения моделей прогноза проводили многофакторный дисперсионный анализ с отвержением нулевой гипотезы при значении уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Для изучения возможности прогнозирования прогрессирования фиброза печени в группах использовали метод дискриминантного анализа, выделяющего количественные признаки классификационных категорий, и позволяющий рассчитать прогностический балл значимости изучаемых величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в результате комплексного обследования больных данные, позволили выделить ряд особенностей хронических стеатогепатитов в зависимости от генеза заболевания.

Алкогольный стеатогепатит. В клинической картине АСГ доминировали: минимально выраженный дискомфорт как в области правого подреберья, так и диффузного характера по всему животу, не всегда связанный с приемом пищи (70%); общая слабость как проявление астенического синдрома (45%); гепатомегалия преимущественно за счет правой доли (25%).

Спектр биохимических отклонений был представлен следующим: синдром цитолиза (в 100% случаев), при этом с минимальной активностью - у 24% больных и умеренной степени - у 76%; синдром холестаза у 76%; синтетическая функция печени в группе значимо не страдала, но была выявлена тенденция к снижению величин ПТИ и альбумина (у 25,6% больных); гипертриглицеридемия наблюдалась в 88,46 % случаев.

По данным УЗ-исследования стеатоз печени был преимущественно диффузный (92%). Среди степеней выраженности доминировали 2 и 3 (44% и 30%, соответственно).

Фиброз печени в группе был распределен как: F0 - 4 чел. (15,4%); F1- 8 чел. (30,8%); F2 - 5 чел. (19,2%), F3 - 7 чел. (26,9%) в 2 случаях (7,7%) был установлен фиброз четвертой стадии (F4) при полном отсутствии клинико-лабораторно-инструментальных признаков ЦП. Средние величины концентраций сывороточных маркеров фиброза достоверно отличали группу от здоровых лиц: для альфа-2-макроглобулина в группе АСГ - $3,22 \pm 0,77$ г/л, что достоверно выше референсных значений в группе здоровых лиц ($2,35 \pm 1,11$, $p=0,04$); для аполипопротеина А1 в группе АСГ значения были ниже, чем в группе контроля ($1,28 \pm 0,88$ г/л и $1,67 \pm 0,99$ г/л, соответственно, $p=0,02$); концентрация гаптоглобина в сыворотке крови больных АСГ была также ниже референсных значений ($0,40 \pm 0,25$ г/л и $0,95 \pm 1,24$ г/л, соответственно, $p=0,04$). Также было установлено, что по мере увеличения плотности печеночной ткани (стадии фиброза) у больных с АСГ происходит возрастание концентрации альфа-2-макроглобулина ($p=0,048$) как индикатора активности звездчатых клеток при параллельном снижении концентрации аполипопротеина А1 и гаптоглобина ($p<0,05$), синтез которых напрямую зависит от синтетической функции гепатоцитов.

К особенностям порто-печеночного кровотока у лиц с АСГ можно отнести: снижение скорости кровотока в основных сосудистых звеньях (СА, ПА и ВВ); параллельно происходит повышение сосудистого сопротивления данного региона, что ведет к тенденции увеличения диаметра ведущих коллекторов СВ и ВВ. По мере прогрессирования фиброза печени данные структурные и гемодинамические феномены имеют в большинстве случаев достоверное (статистически значимое) усугубление.

Отдельно были изучены факторы, влияющие на степень фиброза. Ими оказались: стаж заболевания ($R=0,41$, $p=0,03$), доза алкоголя в день ($R=0,52$, $p=0,03$), масса тела пациента ($R=-0,44$, $p=0,04$), величина АлАТ ($R=0,36$, $p=0,04$) и КВР ПД печени ($R=0,38$, $p=0,03$), степень стеатоза ($R=0,42$, $p=0,03$), значение ИПСА ($R=0,33$, $p=0,023$) и ИРПА ($R=0,34$, $p=0,024$).

Модель предикторов прогрессирования фиброза печени при АСГ представлена на рис.2.

При построении уравнения линейной регрессии есть возможность рассчитать максимальный риск прогрессирования АСГ (при $P \geq 1$):

$$P = 0,058 * \text{АлАТ} + 0,08 * \text{СС} + 0,041 * \text{ИПСА},$$

где P – прогностический балл;

АлАТ – величина аланиновой аминотрансферазы сыворотки крови, ЕД/л;

СС – степень стеатоза, Ед;

ИПСА – индекс пульсации селезеночной артерии по УЗДГ, Ед.

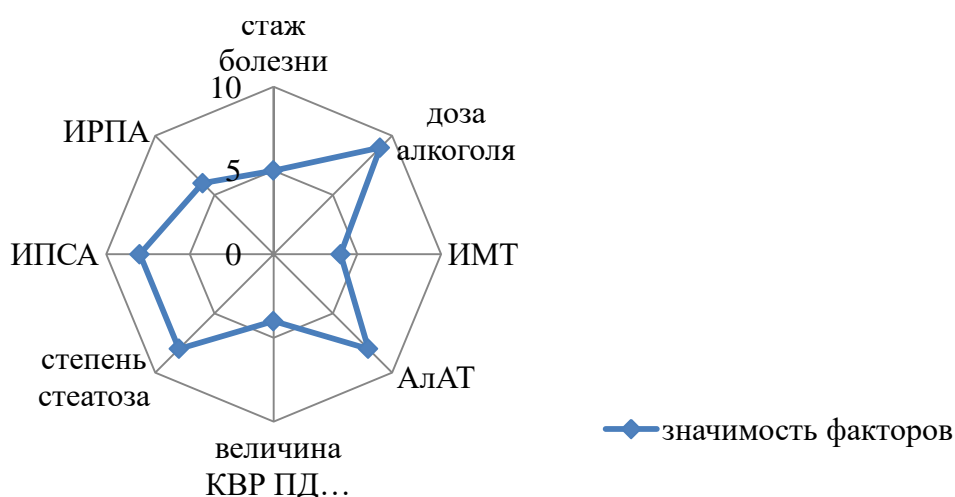


Рисунок 2 – Модель предикторов прогрессирования фиброза печени при АСГ

Таким образом, полученные данные позволяют уточнить, что течение стеатогепатита в рамках алкогольной болезни, несмотря на минимально представленную клиническую картину, характеризуется частым сочетанием цитолитического и холестатического синдромов по данным биохимического исследования сыворотки крови, высокими степенями жировой дегенерации печени при диффузном поражении органа, а также доминированием выраженного фиброза печени вплоть до стадии F4 (цирроз) по данным УЗ-эластографии. Функциональная активность гепатоцитов у пациентов данной группы находится на грани декомпенсации: тенденция к снижению синтетической функции печени (ПТИ, альбумин, гаптоглобин, аполипопротеин А1), гипербилирубинемия с умеренной желтухой, невыраженная астенизация пациентов.

Неалкогольный стеатогепатит. Клиническая характеристика группы НАСГ имела свои особенности. Болевой абдоминальный синдром был представлен лишь у больных, имевших в анамнезе патологию билиарного тракта, но и это были эпизоды не требующие курсовой терапии. Дискомфорт (тяжесть) в области правого подреберья, несвязанные с приемом пищи, предъявляли лишь 13, 33% больных (4 из 30). Общую слабость испытывали 16,6% (5 из 30), изжогу – 33,33% (10 из 30), эпизоды желудочной или билиарной диспепсии – 63,33% (19 из 30). Также больные, страдающие АГ, предъявляли жалобы на наличие головной боли или чувство тошноты во время повышения у них АД.

Объективное обследование пациентов выявило наличие абдоминального ожирения у 22 из 30 (73,33%) согласно величине объема талии и отношения объема талии к объему бедер в зависимости от пола пациента. Гепатомегалия по показателям ординат по Курлову была у 5 из 30 больных (16,7%).

Биохимические синдромы в группе были следующими: цитолит минимальной степени – у 73,33% больных (22 из 30), умеренной – у 26,67% (8 из 30). Холестаз наблюдался лишь в 22% случаев. Признаков нарушения синтетической функции печени не было обнаружено ни у одного больного в группе НАСГ. При этом проявлений нарушений углеводного (натошачковая гипергликемия) и жирового обменов (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, дислипопротеинемия атерогенная) среди представителей группы было достаточно (у 2/3 больных). Более того, это были лица с повышенной массой тела, с СД 2 типа или нарушенной толерантностью к глюкозе. Метаболический синдром по совокупности клинико-лабораторных данных был диагностирован у 12 больных из 30 (40%).

По данным УЗ исследования печени: стеатоз S₁ был выявлен у 60% больных, S₂ – у 23%, S₃ – у 17%, а S₄ – не был обнаружен ни у одного пациента в группе.

Фиброз печени среди больных с НАСГ был преимущественно начальных степеней: F0 - 3 чел. (10%), F1 - 18 (60%), F2 - 6 (20%), F3 - 3 пациента (10%); больных с F4 в группе не было. Концентрации сывороточных маркеров фиброза у лиц с НАСГ значимо не отличались от группы здоровых лиц. При этом была выявлена лишь достоверное превышение показателя альфа-2-макроглобулина ($3,89 \pm 0,96$ г/л, что достоверно выше референсных значений, $2,35 \pm 1,11$, $p=0,001$). Величина данного маркера возрастала по мере повышения стадии фиброза печени ($p<0,05$).

Скоростные гемодинамические и функциональные характеристики как артериального, так и венозного бассейнов изучаемого региона значимо не отличались от аналогичных величин в группе здоровых ($p>0,05$). Отмечена лишь тенденция в их изменениях по мере повышения плотности печеночной ткани: относительное замедление средней скорости кровотока в СА, ПА и ВВ. Расчетные величины индексов пульсации и резистентности для ПА и СА так же как и гемодинамические величины не продемонстрировали значимых отличий от группы контроля.

Факторы, обеспечивающие выраженность фиброза печени в группе, были представлены: стажем заболевания более 5 лет ($R=0,38$, $p=0,041$), наличием сопутствующей патологии более 1 нозологической формы ($R=0,33$, $p=0,03$), ИМТ ($R=0,39$, $p=0,032$), величиной показателя АлАТ ($R=0,34$, $p=0,021$), КВР ПД печени ($R=0,36$, $p=0,03$), степенью стеатоза ($R=0,41$, $p=0,041$) и концентрацией альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови ($R=0,42$, $p=0,001$).

Полученные данные также позволили создать модель предикторов фиброза печени при НАСГ (рис.3).

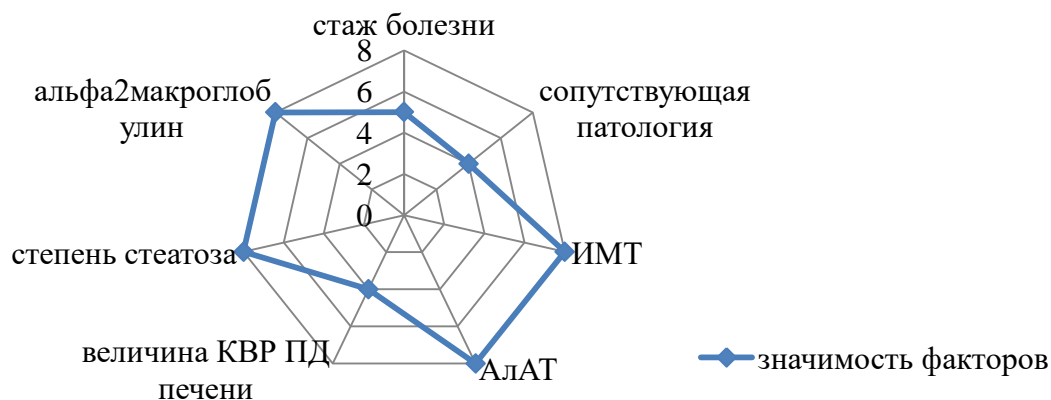


Рисунок 3 - Модель предикторов прогрессирования фиброза печени при НАСГ

Для прогноза прогрессирования фиброза также есть возможность составления уравнения линейной регрессии, значимыми компонентами которого являются: ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$); АлАТ (ЕД/л); степень стеатоза по УЗ-данным и концентрация альфа-2-макроглобулина сыворотки крови (г/л). При величине P (прогностический балл) > 5 , вероятность прогрессирования фиброза печени при НАСГ максимальна.

$$P = 0,034 * \text{ИМТ} + 0,048 * \text{АлАТ} + 0,09 * \text{СС} + 0,041 * \text{А-2-МГ}$$

где P – прогностический балл;

ИМТ – индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$;

АлАТ – величина аланиновой аминотрансферазы сыворотки крови, ЕД/л;

СС – степень стеатоза по УЗ-данным, ЕД;

А-2-МГ – концентрация альфа-2-макроглобулина сыворотки крови, г/л.

Представляя характеристику стеатогепатита при НАЖБП, по данным проведенного исследования, можно заметить, что данным заболеванием страдают лица среднего возраста, как правило, с наличием сопутствующей патологии (АГ, СД, абдоминальное ожирение, заболевания билиарного тракта, метаболический синдром), которая в ряде случаев является причиной для возникновения у пациентов клинических жалоб, т.к. НАСГ носит преимущественно бессимптомный характер течения. В этом разделе характеристики НАСГ не было получено новых данных, дополняющих имеющиеся в настоящее время в опубликованных работах. Биохимический спектр отклонений для данной группы больных также не отличается абсолютными диагностическими характеристиками. Так для НАСГ типичным является преимущественно минимальная степень цитолиза, редкое его сочетание с синдромом холестаза, имеющего клиническую значимость, как правило, не страдает синтетическая функция печени и при этом облигатным состоянием является нарушения углеводного и жирового обмена.

В нашей же работе также было показано, что для лиц НАСГ жировая дегенерация печени может носить не только типичный для неё диффузный характер, но у 20% больных наблюдалось сочетание с очаговым стеатозом. Степень жировой дистрофии у данного категории невысока (S_1 -60% и S_2 -10%), как и степень фиброза печени (F1 – 60%, F2 – 20%). Основным индикатором «напряженности» процесса фиброобразования выступает концентрация в сыворотке крови альфа-2-макроглобулина, величина которой растет по мере прогрессирования заболевания. Относительно доброкачественный характер течения НАСГ характеризуется и отсутствием грубых нарушений в гемодинамике сосудов порто-печеночного региона. И даже расчетный индекс пульсации СА, признанный на сегодня предиктором прогрессирования печеночного фиброза (J. Chen, 2008), в целом был в пределах референсных значений у лиц с НАСГ.

Нами также дополнено представление, о том, что маркерами неблагоприятного прогноза при НАСГ могут служить степень стеатоза по УЗ-критериям и величина концентрации одного из сывороточных маркеров фиброза – альфа-2-макроглобулина, при прогностически значениях которых в сочетании с величиной ИМТ и активностью гепатита, риск прогрессирования заболевания может быть максимальным.

Основной целью *второго этапа работы* было изучение возможностей влияния комбинированных гепатотропных препаратов на структурно-функциональное состояние печени у лиц с невирусными стеатогепатитами. Выбор был сделан в пользу препаратов отечественного производства, препаратов с апробированными составляющими как гепатопротекторов (в инструкции по препаратам в перечне показаний указана жировая дистрофия печени различной этиологии и гепатиты различного генеза), а также в связи с небольшим количеством публикаций по их клинической эффективности.

Состав группы №1: 13 больных с НАСГ и 12 с АСГ. Пациенты в подгруппах (НАСГ и АСГ) были сопоставимы по возрасту, стажу болезни, ведущим клиническим и биохимическим синдромам. Однако подгруппа с НАСГ отличались несколько большим количеством женщин ($p=0,049$) и представителей с избыточной массой тела ($p=0,038$), а также лиц с наличием критериев МС ($p=0,001$). Подгруппу АСГ отличало присутствие лиц с выраженными степенями стеатоза и фиброза печени, с умеренно выраженными нарушениями функциональной активности сосудов порто-печеночного региона.

Итоговые исследования были проведены после 3 месяцев терапии. К сожалению, по 1 человеку из каждой под группы «выбыли» из-под наблюдения по причине собственного отказа от продолжения терапии. При этом не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных побочных действий препарата.

После 3 мес. в 100% случаев отсутствовали инициальные жалобы у больных в обеих подгруппах; перкуторно гепатомегалия не определялась ни у одного больного в подгруппах сравнения; снижение массы тела в среднем на 5% удалось достичь в подгруппе НАСГ у 5 пациентов из 11, среди них были и лица с исходно нормальным ИМТ, однако в подгруппе АСГ динамики веса отмечено не было. Рекомендации по питанию и изменению образа

жизни соблюдали (со слов пациентов) в подгруппе с НАСГ – 8 чел. (61,5%), в подгруппе с АСГ – 7 чел. (58,3%), что может свидетельствовать о сопоставимости подгрупп для дальнейшего сравнения основных показателей уже по лабораторно-инструментальным данным.

Динамика основных лабораторных показателей в подгруппах (НАСГ и АСГ) была положительной и статистически значимой (рис.4).

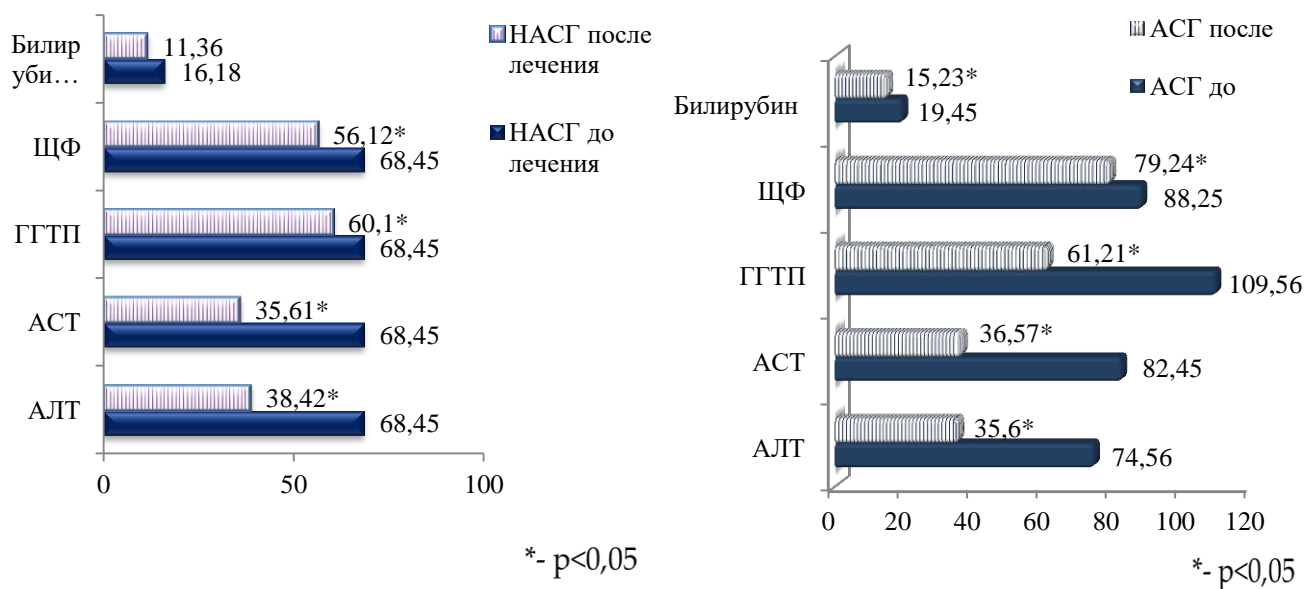


Рисунок 4 – Динамика лабораторных показателей на терапии препаратом «Эслидин»

Более того, были получены сведения о гиполипидемическом действии препарата «Эслидин» как в отношении атерогенных фракций холестерина, так и в способности снижать концентрацию триглицеридов и повышать уровень ЛПВП.

Позитивный эффект от проведенной терапии выразился и в динамике УЗ-размерах печени (КВР ПД печени) и степени стеатоза в подгруппах (НАСГ – уменьшение степени у 58% больных; АСГ - уменьшение степени жировой дистрофии отмечено у 63,6% больных, при этом достоверно изменилось соотношение степеней в подгруппе с увеличением доли более легкой степени стеатоза) (рис.5).

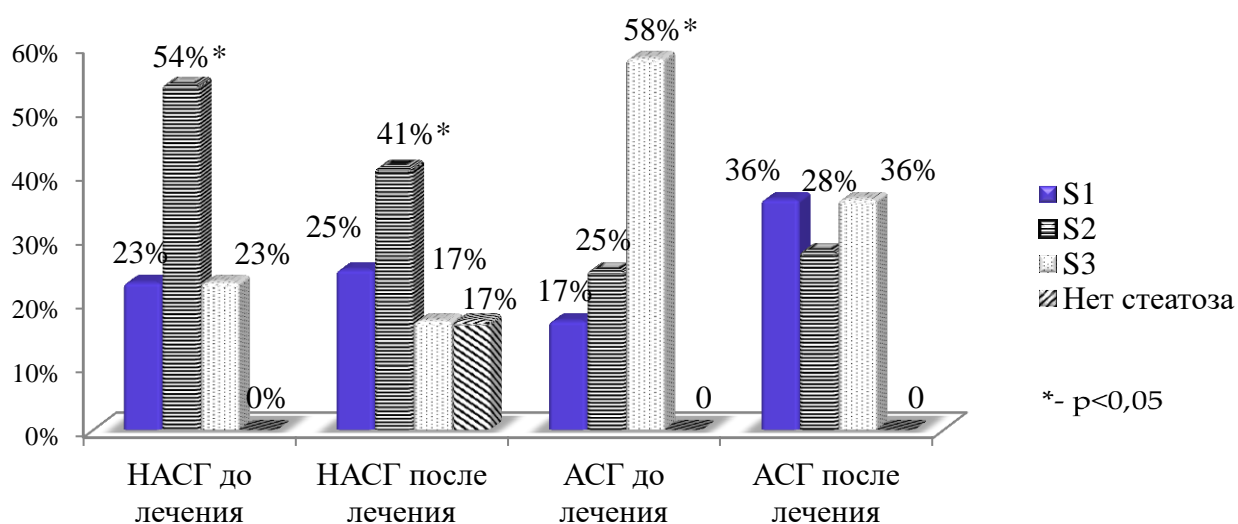


Рисунок 5 – Динамика степени стеатоза печени на терапии препаратом «Эслидин»

Гемодинамическая картина порто-печёночного региона после 3 мес. терапии оценивалась как общее уменьшение величин индексов сопротивления сосудистых звеньев (ИРСА, ИРПА, ИПСА), как артериального, так и венозного, что закономерно привело к улучшению как кровоснабжения органа (ССК ПА), так и облегчению его коллекторной функции (уменьшение диаметра ВВ, увеличение ССК в ВВ).

Таким образом, терапия комбинированным препаратом «Эслидин» была клинически эффективной, безопасной и хорошо переносимой пациентами, она также обеспечила значимое улучшение лабораторно-гемодинамического статуса у обследованных лиц в обеих группах, с несколько большей перспективой в случае НАСГ. Полученная динамика по уровню сывороточных маркеров фиброза обосновывает применение данного препарата с целью улучшения прогноза в течении стеатогепатитов, что подтверждается выявленной тенденцией в регрессии сывороточных маркеров фиброза как у лиц с НАСГ, так и с АСГ и обозначенной мотивацией в необходимости проведения более длительного курса гепатотропной терапии.

Состав группы №2: 12 больных с НАСГ и 12 - с АСГ. Подгруппы были сопоставимы по возрасту, стажу заболевания, ведущим клиническим синдромам ($p > 0,05$). При этом по гендерным особенностям подгруппы различались: НАСГ - преобладали женщины, тогда как в группе АСГ – это были в основном мужчины ($p < 0,05$). И в подгруппе НАСГ чаще встречались лица с избыточной массой тела, имеющие признаки МС ($p = 0,01$). По средним значениям основных биохимических показателей подгруппы были также сопоставимы. Однако в подгруппе АСГ достоверно выше были: выраженность гепатомегалии (КВР ПД печени = $19,44 \pm 3,15$, $p = 0,038$), стеатоза ($p < 0,05$) и фиброза печени ($p < 0,05$), что сопровождалось снижением средней скорости кровотока в воротной вене (ССК ВВ) с увеличением её диаметра, а также ухудшением артериальной обеспечения органа (ИРСА и ИРПА, $p = 0,044$ и $p = 0,049$, соответственно).

3 месяца терапии завершили все больные в подгруппах сравнения. Не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных побочных действий препарата. Приверженность к терапии у наблюдаемых пациентов была оценена как высокая. Рекомендации по питанию и изменению образа жизни соблюдали (со слов пациентов) в группе с НАСГ – 10 чел. (83,33 %), а в группе с АСГ – 9 чел. (75%).

После 3 месяцев терапии в 100% случаев регрессировали жалобы, предъявляемые больными перед началом лечения. Гепатомегалия сохранялась у 1 больного в подгруппе НАСГ (но динамика была положительной) и у 1 больного в подгруппе АСГ (также по сравнению с дебютом лечения размеры печени достоверно уменьшились). Снижение массы тела в среднем на 5% удалось достичь в подгруппе НАСГ у 6 пациентов (первоначально это были больные с избыточной массой тела и ожирением) и у 2 больных с АСГ. Рекомендации по питанию и изменению образа жизни соблюдали (со слов пациентов) в подгруппе с НАСГ – 10 чел. (83,33%), в подгруппе с АСГ – 5 чел. (41,67%).

Динамика биохимических синдромов в обеих подгруппах была положительной, но не достигшая значения статистически значимой ($p > 0,05$) (рис.6).

К сожалению, достичь значимой динамики по данным инструментальных исследований, сопоставимых с группой №1 (терапия препаратом «Эслидин») не удалось. Но при этом выявлена тенденция по регрессии воспалительной реакции в печени ($p > 0,05$) и степени жировой дистрофии ($p > 0,05$), что выразилось в уменьшении размеров КВР ПД печени и увеличении лиц с меньшей степенью стеатоза в обеих подгруппах сравнения.

Изменения в функциональном состоянии сосудистого региона, связанного с функциональной активностью и структурными изменениями в печени, на фоне проведенной терапии нельзя было расценивать как статистически значимые ($p > 0,05$), но при этом положительная динамика, тем не менее, была замечена. Только в подгруппе АСГ определялось более выраженное снижение показателей резистентности и пульсации СА и ПА, с увеличением в них средней скорости кровотока, аналогичная гемодинамическая реакция произошла и в системе ВВ (повышение скорости кровотока ($p = 0,044$) при относительном уменьшении её диаметра ($p = 0,051$)).

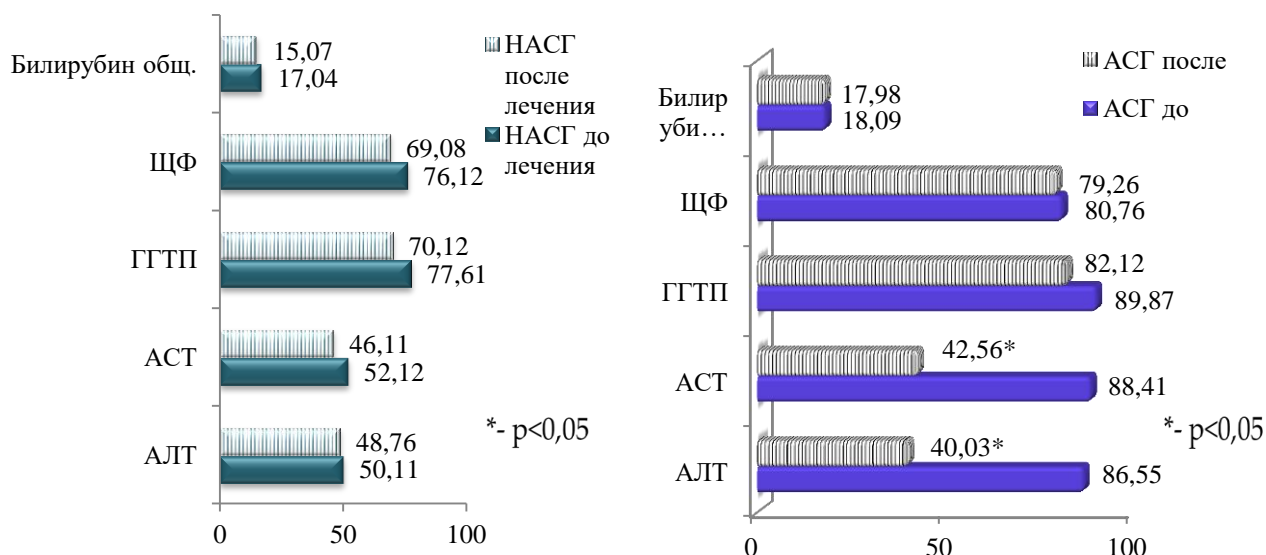


Рисунок 6 – Динамика лабораторных показателей на терапии препаратом «Фосфонциале»

Таким образом, терапия комбинированным препаратом «Фосфонциале», приводит к улучшению самочувствия пациентов как с алкогольным, так и неалкогольным стеатогепатитом. Применение препарата также улучшает биохимические показатели. Однако динамика основных изучаемых параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние печени, после 3 месяцев терапии, была расценена лишь как тенденция, но положительная, что является обоснованием для увеличения продолжительности терапии.

Анализируя результаты терапии у больных с невирусными гепатитами, было отмечено, что не все из них достигли оптимального клинико-параклинического улучшения. Для уточнения причин низкого ответа был проведен многофакторный анализ. Первоначально выделялся признак, который был наиболее связан с ответом на терапию (клиническая эффективность, регрессия активности гепатита и нормализация метаболических нарушений по биохимическим показателям и уменьшение степени стеатоза печени по УЗИ-критериям).

Так предикторами неудовлетворительного ответа при проведении терапии препаратом «Эслидин» для больных с НАСГ и АСГ стали: ИМТ выше 25 кг/м^2 ($R=-0,32$, при $p=0,022$), 2 степень цитолиза ($R=-0,28$, при $p=0,031$), степень стеатоза печени выше 2 ($R=-0,41$, при $p=0,034$), инициальная стадия фиброза печени выше F2 ($R=-0,44$, при $p=0,048$) и низкая приверженность к терапии ($R=0,37$, при $p=0,041$). А при сочетании следующих факторов у пациента с АСГ или НАСГ риск низкого терапевтического ответа максимален:

$$Y=0,598+0,01*ПТ-0,002*ИМТ+0,001*АлАТ-0,005*СС-0,002*СФ,$$

где Y – зависимая переменная (ожидаемый ответ на терапию);

0,598 – константный показатель;

ПТ – приверженность к терапии (0-нет, 1-да);

ИМТ – индекс массы тела, кг/м^2 ;

АлАТ – величина аланиновой аминотрансферазы, ЕД/л;

СС – степень стеатоза, ЕД;

СФ – стадия фиброза, ЕД.

Для терапии препаратом «Фосфонциале» предикторами эффективности в подгруппах стали: стаж заболевания менее 5 лет, ИМТ не более 25 кг/м^2 , минимальная активность

воспаления и стеатоза, стадия фиброза F0-F1. После выделения данных показателей было построено уравнение множественной регрессии (модель положительного ответа на терапию) с $r=0,012$, что свидетельствует о том, что данная модель достоверна.

$$Y=0,669+0,007*S-0,002*ИМТ-0,001*АлАТ-0,003*СС-0,003*СФ,$$

где Y – зависимая переменная (ожидаемый ответ на терапию);
 $0,669$ – константный показатель;
 S – стаж, годы;
 $ИМТ$ – индекс массы тела, $кг/м^2$;
 $АлАТ$ – величина аланиновой аминотрансферазы, ЕД/л;
 $СС$ – степень стеатоза, ЕД;
 $СФ$ – стадия фиброза, ЕД.

Данная модель демонстрирует, что при совокупности данных условий у пациента со стеатогепатитом невирусной этиологии, эффективность терапии препаратом «Фосфонциале» может быть расценена как максимальная.

Представленные дополнительные данные объясняют необходимость стартовой скрининговой оценки особенностей течения стеатогепатита у конкретного больного в целях повышения эффективности гепатотропной терапии при выборе лекарственного препарата из совокупности имеющихся на сегодняшний день средств на российском фармацевтическом рынке.

ВЫВОДЫ

1. У лиц со стеатогепатитами алкогольного генеза в 3 раза чаще наблюдается снижение функциональной активности печени по сравнению с неалкогольным генезом заболевания. Это подтверждается доминированием у них умеренной степени цитолиза (в 76% и 26,67% случаев, соответственно), формированием синдрома внутрипеченочного холестаза (76% и 22,3%) и наличием тенденции в снижении синтетической функции печени (88,46% и 0%, соответственно).
2. Алкогольный стеатогепатит характеризуется более выраженными изменениями структуры печени: преобладание высоких степеней стеатоза (S_2 – 44%, S_3 – 30%) и фиброза печени (F_2 -19,2%, F_3 -26,9%, F_4 -7,7%), что сочетается с функциональными нарушениями гемодинамики в сосудах порто-печеночного региона. При неалкогольном стеатогепатите степень стеатоза была преимущественно S_1 (у 60% больных), фиброз печени чаще начальных степеней (F_1 -60%, F_2 -20%), а функциональные характеристики сосудов брюшной полости соответствовали группе здоровых.
3. Предикторами прогрессирования заболевания при алкогольном стеатогепатите являются: продолжительность болезни, доза алкоголя в день, выраженность воспаления и стеатоза печени, повышенные значения индекса резистентности печеночной и индекса пульсации селезеночной артерий; при неалкогольном стеатогепатите – стаж заболевания, индекс массы тела пациента, степень активности гепатита, степень стеатоза печени и концентрация альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови.
4. После 3 месяцев терапии препаратом, содержащим эссенциальные фосфолипиды и метионин, у больных с алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами происходит улучшение клинической картины и структурно-функционального состояния печени, включая снижение степени стеатоза. Прогностическими факторами эффективности при этом служат: алкогольный генез заболевания, ИМТ до 25 кг/м^2 , минимальная степень воспалительного процесса, стеатоз 1 степени и фиброз печени стадии F0-F2, а также высокая приверженность к терапии.
5. При стеатогепатитах невирусного генеза терапия препаратом с комбинацией эссенциальных фосфолипидов и силимарина на протяжении 3 месяцев лечения приводит к снижению активности гепатита и уменьшению степени жировой дистрофии при условии:

стаж заболевания менее 5 лет, ИМТ не более 25 кг/м^2 , минимальная активность воспаления и стеатоза, стадия фиброза F0-F1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прогноз заболевания для больных со стеатогепатитами различного генеза можно оценивать по выраженности структурно-функционального состояния печени, которое следует изучать при использовании комплекса диагностических процедур, включая УЗ-критерии стеатоза печени, концентрацию альфа-2-макроглобулина сыворотки крови и стадию фиброза при использовании УЗ-эластографии.
2. В зависимости от этиологии стеатогепатита предикторы неблагоприятного прогноза отличны. В каждом конкретном случае они должны быть проанализированы в совокупности с предложенными уравнениями множественной регрессии для формирования среди больных группы интенсивного наблюдения и проведения активных лечебных и профилактических мероприятий.
3. Для достижения не только клинического улучшения, но и оптимизации прогноза заболевания, а именно: регрессии активности воспалительной реакции, снижении степени стеатоза печени и торможении процесса фиброобразования в печеночной паренхиме у больных со стеатогепатитами невирусного происхождения необходим курс терапии комбинированным препаратом (эссенциальные фосфолипиды и метионин) не менее 3 месяцев. Перед началом лечения следует учитывать прогностические факторы, влияющие на терапевтический ответ: генез заболевания, ИМТ, степень цитолиза, стеатоза и стадию фиброза.
4. Эффективная терапия комбинированным препаратом (эссенциальные фосфолипиды и силимарин) прогнозируется у больных со стеатогепатитами алкогольного и неалкогольного генеза при совокупности следующих условий: стаж заболевания менее 5 лет, ИМТ не более 25 кг/м^2 , минимальная активность воспаления и стеатоза, стадия фиброза F0-F1.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Использование не инвазивных методов диагностики при заболеваниях печени является важным направлением для дальнейшего изучения хронических стеатогепатитов различного генеза. Перспективным является применение выявленных предикторов неблагоприятного исхода при хронических гепатитах алкогольного и неалкогольного генеза, а также прогностических факторов максимального терапевтического эффекта в целях оптимизации прогноза заболевания и лечения.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Мавлитова Л.А. Изучение взаимосвязи новых биохимических тестов с выраженностью фиброза печени у пациентов с хроническими гепатитами /И.Н. Широких, Л.А. Мавлитова, О.В. Хлынова // Врач-аспирант.–2014. – № 2(63)3.– С.59-64.
2. Мавлитова Л.А. Применение ультразвукового дуплексного сканирования в оценке фиброза печени / И.Н. Широких, Л.А. Мавлитова, О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.М. Василец //Медицинская техника. –2015. –№ 2 (290). – С.7-9.
3. Мавлитова Л.А. Влияние эссенциальных фосфолипидов и силимарина на структурно-функциональное состояние печени при стеатогепатитах различного генеза /Л.А. Мавлитова, О.В. Хлынова //Пермский медицинский журнал. – 2015. – №2. –С.6-12.

4. **Мавлитова Л.А.** Стеатогепатиты и комбинированная гепатотропная терапия: эффективно ли сочетание? / Л.А. Мавлитова, О.В. Хлынова // *Врач-аспирант.* – 2015. – № 2.2 (69). – С. 261-266.
5. **Мавлитова Л.А.** Возможность неинвазивной диагностики фиброза печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени / И.Н. Широких, Л.А. Мавлитова, О.В. Хлынова // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* – 2012. – №4. – М44.
6. **Мавлитова Л.А.** Комплексная оценка фиброза у пациентов с диффузными заболеваниями печени / И.Н. Широких, Л.А. Мавлитова, О.В. Хлынова // *Рос. журн. гастроэнтер. гепатол. колопроктол.* (Прил.№40). –2013. –С.94.
7. **Mavlitova L.** Characteristics of hepatic blood flow in chronic hepatitis of different genesis / O. Khlynova, L. Mavlitova, I. Shirokikh, I. Kitaeva // *Papers of the XVII International Scientific Conference 27 April – 6 May 2013 Lisbon, Portugal.* –P.299-300.
8. **Мавлитова Л.А.** Дуплексное сканирование сосудов печени как метод оценки её фиброза при стеатогепатитах различного генеза / И.Н. Широких, Л.А. Мавлитова, О.В. Хлынова // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* – 2014. – №3-4. –М7-М8.
9. **Мавлитова Л.А.** Особенности фиброза печени при стеатогепатитах / И.Н. Широких, Л.А. Мавлитова, О.В. Хлынова, Л.М. Василец // *Материалы международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития».* – Уфа. – 2014. – С.17-20.
10. **Мавлитова Л.А.** Фиброз печени у больных со стеатогепатитами различного генеза. Возможности коррекции / Л.А. Мавлитова Л.А., О.В. Хлынова // *Сб. материалов XX-го Ежегодного Конгресса «Гепатология сегодня 2015».* – Москва. – 2015. – С.75.

Список наиболее часто встречающихся в работе сокращений:

АГ	– артериальная гипертензия
АСГ	– алкогольный стеатогепатит
АлАТ	– аланиновая аминотрансфераза
АсАТ	– аспарагиновая аминотрансфераза
ВВ	– воротная вена
Г-ГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
ЖБП	– жировая болезнь печени
ИМТ	– индекс массы тела
ИППА	– индекс пульсации печеночной артерии
ИПСА	– индекс пульсации селезеночной артерии
ИРПА	– индекс резистентности печеночной артерии
ИРСА	– индекс резистентности селезеночной артерии
КВР ПД	– косой вертикальный размер правой доли
МССК	– максимальная систолическая скорость кровотока
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	– неалкогольный стеатогепатит
ПА	– печеночная артерия
СА	– селезеночная артерия
СД	– сахарный диабет
СВ	– селезеночная вена
ССК	– средняя скорость кровотока
ХАИ	– хроническая алкогольная интоксикация
ХДЗП	– хронические диффузные заболевания печени
ЦП	– цирроз печени
ЩФ	– щелочная фосфатаза

