ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ № 2 ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Москва 2015 г.

Составители: Федоров И.Г., Тотолян Г.Г., Ильченко Л.Ю., Косюра С.Д., Осканова Р.С.

Под редакцией академика РАН, доктора медицинских наук, профессора **Сторожакова Г.И.**

Рецензенты:

Винницкая Е.В. – доктор медицинских наук, зав. отделением хронических заболеваний печени Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский Клинический Научно-практический Центр» Департамента Здравоохранения г. Москвы.

Полунина Т.Е. – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Методические рекомендации одобрены цикловой методической комиссией по терапевтическим дисциплинам ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Методические рекомендации предназначены для студентов, ординаторов, аспирантов и практикующих врачей различных специальностей, интересующихся заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения …. 3

Определение …. 4

Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени ……. 5

Факторы риска неалкогольной жировой болезни печени …… 6

Патогенез неалкогольной жировой болезни печени 8

Клиническая картина неалкогольного стеатогепатита …. 12

Диагностика неалкогольного стеатогепатита …. 13

Лабораторная методы исследования 13

Оценка инсулинорезистентности …. 15

Инструментальные методы исследования …. 15

Ультразвуковое исследование …… 16

Компьютерная томография …… 17

Магнитно-резонансная томография …….. 17

Оценка жирового индекса печени …… 18

Шкала фиброза при неалкогольной жировой болезни печени ……... 18

ФиброМакс …… 18

Эластометрия …… 19

Пункционная биопсия печени …… 20

Дифференциальный диагноз неалкогольного стеатогепатита …. 24

Отличия неалкогольного стеатогепатита и алкогольного стеатогепатита …. 25

Клиническое течение неалкогольной жировой болезни печени 26

Лечение неалкогольной жировой болезни печени 27

Диета и физические нагрузки ……. 27

Медикаментозная терапия …. 29

Бариатрическая хирургия …. 32

Ортотопическая трансплантация печени …… 32

Заключение …. 33

Литература ……...…….. 35

СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСГ – алкогольный стеатогепатит
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ЖК – жирные кислоты
ИР – инсулинорезистентность
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОТП – ортотопическая трансплантация печени
ПЖ – поджелудочная железа
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты
РФК – реактивные формы кислорода
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
СИБР – синдром избыточного бактериального роста
ТГ – триглицериды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
AASLD – американская ассоциация по изучению заболеваний печени
ACG – американская коллегия гастроэнтерологов
AGA – американская гастроэнтерологическая ассоциация
ANA – антитела к ядерному антигену
IL – интерлейкин
PPARs – пероксисомные пролифератор-активируемые рецепторы
TLRs – Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors)
TNF-α – фактор некроза опухоли- α
WGO – всемирная гастроэнтерологическая организация

В настоящее время НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти. В первую очередь, это обусловлено высоким риском прогрессирования НАЖБП с НАСГ, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Общая распространенность НАЖБП в популяции колеблется от 10 до 40%, тогда как частота НАСГ составляет 2-4% [1].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Многие годы жировую болезнь печени считали относительно доброкачественным заболеванием, часто развивающимся при сахарном диабете 2 типа, ожирении, гиперлипидемии, злоупотреблении алкоголем. Впервые гистологическая картина жировой болезни печени описана H. Thaler в 1962 г., однако, автор не разделял эту патологию на алкогольную и неалкогольную. В 1980 г. J. Ludwig впервые описал клинические особенности заболевания печени неалкогольной этиологии, а также гистологические изменения в печени, сходные с картиной алкогольного гепатита, у пациентов, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени. Было выделено два основных диагностических критерия: признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма в анамнезе. Сочетание этих основных диагностических критериев дало основание предложить для таких случаев термин неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (синонимы: «жирная» печень, «жировая» печень, жировая дистрофия печени, жировая дегенерация печени, стеатоз печени) – самостоятельная нозологическая единица, объединяющая клинико-морфологические изменения в печени: стеатоз, НАСГ, фиброз и цирроз [2,3]. НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, и метаболическим синдромом (МС), что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных.

Стеатоз печени – описательный термин, характеризующий избыточное накопление триглицеридов (ТГ) в цитоплазме гепатоцитов (более 5% от массы печени).

НАСГ – хроническое диффузное заболевание печени, для которого характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени,

подобные изменениям при алкогольном гепатите; однако больные с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызвать повреждение печени.

НАСГ – одно из заболеваний, которые следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у больных с устойчивым повышением активности печёночных ферментов в крови и отсутствием клинической симптоматики, особенно, если они страдают ожирением, диабетом или гиперлипидемией.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ

Начиная с 1990-х годов диагноз «неалкогольный стеатогепатит» стал встречаться чаще, в связи с чем существенно уменьшилось количество «криптогенных» гепатитов. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени (ЦП), включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, показало, что в 60-80% случаев цирроз неясной этиологии формируется в исходе нераспознанного НАСГ [4].

Распространенность НАЖБП в мире варьирует от 6,3 до 33%, в среднем 20% [5]. Распространенность неалкогольного стеатоза печени у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20-35%, НАСГ – 3% [6,7]. В США стеатоз печени имеют 34% взрослого населения, в Японии – 29% [8,9]. Например, среди 82 млн. жителей Германии более 10 млн. имеют стеатоз печени, среди которых примерно 3 млн. страдают НАСГ [10].

В России в 2007 г. была проведена скрининговая программа по выявлению распространенности НАЖБП и ее клинических форм. В программу были включены 30754 человек в возрасте 18-80 лет, приходившие на прием к терапевтам поликлиник независимо от причины обращения (с симптомами заболевания печени или с отсутствием таковых). НАЖБП была выявлена у 27% обследованных, причем 80,3% из них имели стеатоз, 16,8% – стеатогепатит и 2,9% – цирроз печени [11].

Частота выявления НАСГ среди больных, которым проводилась биопсия печени, составляет примерно 7-9% в западных странах и 1,2% – в Японии. Алкогольный гепатит встречается в 10-15 раз чаще [12,13]. В европейских странах НАСГ диагностируют почти у 11% пациентов путем проведения биопсии печени в связи с повышением активности трансаминаз [14].

В действительности распространенность НАСГ может быть еще выше среди больных без клинической симптоматики, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах, если при этом отсутствуют другие причины заболевания печени.

Чаще болеют женщины в возрасте 40-50 лет, соотношение мужчин и женщин 1:3, хотя заболевание встречается во всех возрастных группах [15,16]. Есть сообщения о случаях НАСГ, выявляемых в возрасте 10-20 лет [17].

У больных ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75-93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5-26% (при нормальной массе тела – 2,7%), фиброз - 20-37%, цирроз печени у 9-10% больных [7,18]. При морбидном ожирении частота встречаемости НАЖБП возрастает до 95-100%. Среди больных сахарным диабетом (СД) 2 типа НАЖБП выявляется у 50-75% пациентов [9].

Стеатоз печени находят у 70% больных, чья масса тела на 110-200% превышает идеальный вес. Только у 1-4% тучных больных морфологическая активность НАСГ отражает выраженность избытка массы тела. У 20-70% больных НАСГ выявляется СД, а у остальных - в различные сроки развития болезни диагностируется нарушение толерантности к глюкозе (НТГ).

Таким образом, пациенты с наличием этих 2 факторов входят в группу высокого риска по НАСГ [19,20].

Дислипидемия выявляется в 20-80% случаев. НАСГ чаще сочетается с гипертриглицеридемией, чем с гиперхолестеринемией [4].

Однако в ряде исследований показано, что примерно у 50% больных НАСГ вес тела, уровень глюкозы и липидов в крови были в пределах нормы [21].

ФАКТОРЫ РИСКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Выделяют первичный и вторичный НАСГ. Первичный НАСГ ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена (ожирение, СД 2 типа, гиперлипидемия). Среди экзогенных факторов риска развития первичной НАЖБП выделяют избыточное питание и недостаточная физическая активность. Они приводят к увеличению массы жировой ткани, при этом повышенное отложение жировой ткани в области внутренних органов имеет для развития жировой инфильтрации печени, не связанной с приемом алкоголя, большее значение, чем увеличение подкожного жирового слоя.

Вторичный НАСГ индуцируется внешними факторами и развивается в результате метаболических расстройств, приема препаратов, синдрома мальабсорбции, длительного парентерального питания, синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в кишечнике.

В таблице 1 представлены факторы, влияющие на развитие неалкогольного стеатоза и стеатогепатита [22]. Примерно у 42% пациентов не удается выявить факторы риска развития заболевания. Исследуется роль наследственной предрасположенности. Среди пациентов с НАСГ чаще встречаются гетерозиготы по C282Y [23,24].

В таблице 2 представлены генетические факторы, вероятно определяющие инсулинорезистентность (ИР).

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие неалкогольного стеатоза и стеатогепатита.

Метаболические факторы	Ожирение Сахарный диабет и гипергликемия Нарушение толерантности к глюкозе Гиперлипидемия Быстрое снижение веса Острое голодание Полностью парентеральное питание
Хирургические вмешательства	Наложение илеоеюнального анастомоза Гастропластика по поводу патологического ожирения Наложение билиарнопанкреатической стомы Обширная резекция тощей кишки
Лекарственные препараты	Амиодарон Пергексилена малеат Глюкокортикостероиды Синтетические эстрогены Тамоксифен
Другие факторы	СИБР в кишечнике (на фоне дивертикулеза тонкой кишки) Региональная липодистрофия Абеталипопротеинемия Болезнь Вебера-Крисчена Болезнь Коновалова – Вильсона

Таблица 2. Некоторые генетические факторы инсулинорезистентности.

Гены	Функции белка
Ген инсулинового рецептора	Передача инсулинового сигнала
Гены ИРС-1 и ИРС-2	Передача инсулинового сигнала
Ген PI-киназы	Передача инсулинового сигнала
Ген фактора некроза опухоли-α	Передача инсулинового сигнала Провоспалительный цитокин
Ген PPAR-γ- пероксисомальный, активируемый пролифератором рецептор	Поддержание уровня экспрессии ключевых глюко- и липорегуляторных молекул – передача инсулинового сигнала
Ген ангиотензин-превращающего фермента	Регуляция сосудистого тонуса Транспорт глюкозы в клетку
Гены белков-транспортеров глюкозы	Транспорт глюкозы

ПАТОГЕНЕЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В физиологических условиях прием пищи и энергетический расход уравновешены. Физиологическое накопление жира регулируется сигнальными влияниями инсулина и лептина на рецепторы гипоталамуса и ствола мозга. Нарушения в указанных регуляторных связях приводят к ожирению. Этому противодействует повышение продукции в адипоцитах лептина, угнетающий аппетит. Однако при постоянной чрезмерной стимуляцией лептином развивается лептинрезистентность, что усиливает накопление жира и способствует хронизации процесса [25]. На начальных этапах липиды накапливаются в жировых клетках. При их насыщении начинается избыточное накопление жира в клетках печени. Ведущее значение при этом играет ИР, недостаточное угнетение инсулином липолиза, особенно в висцеральном жире. Избыток лептина вызывает резистентность скелетных мышц и жировой ткани к воздействию инсулина, подавляет действие инсулина на клетки печени, что приводит к повышению уровня глюкозы. Хроническое повышение лептина приводит к лептиновой устойчивости, и обычно происходит за 5-7 лет до развития ИР.

Механизмы развития НАСГ рассматривается в рамках МС и оксидативного стресса [17,21,26]. Первичный НАСГ рассматривается как печеночная манифестация МС, связанного с нарушением ИР [4].

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертонии. Больные с МС имеют повышенный риск развития сердечно-

сосудистых заболеваний и СД 2 типа, что делает необходимым выявление и своевременную коррекцию этих состояний. Международными сообществами в 2009 г. [27] установлены критерии диагностики МС. Достоверным МС считаются при наличии 3 любых критериев из ниже перечисленных:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин
- уровень артериального давления >130 и 85 мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии препаратами
- повышение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л или лечение гипертриглицеридемии
- снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,3 ммоль/л у женщин или лечение сниженного уровня ЛПВП
- повышение уровня глюкозы плазмы натощак > 5,6 ммоль/л или лечение СД 2 типа

В настоящее время принято считать, что в основе развития метаболических проблем у людей с ожирением лежат два феномена: ИР и липотоксичность.

ИР (G.M. Reaven, 1988) определяется как снижение реакции инсулиночувствительных тканей на физиологические концентрации инсулина. Доказано, что ИР есть результат взаимодействия генетических, внутренних и внешних факторов, среди последних наиболее важными являются избыточное потребление жира и гиподинамия. В основе ИР лежит нарушение как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала. Клеточные механизмы ИР могут быть различны в разных тканях. Так, к примеру, снижение числа инсулиновых рецепторов обнаруживается на адипоцитах и, значительно в меньшей степени, в мышечных клетках. Снижение же активности тирозинкиназы инсулинового рецептора выявляется как в мышечных, так и в жировых клетках. ИР при ожирении развивается постепенно, в первую очередь в мышцах и печени. И только на фоне накопления большого количества липидов в адипоцитах и увеличения их размеров развивается состояние ИР в жировой ткани, которое способствует дальнейшему усилению ИР. Действительно, в целом ряде работ показано, что стимулированное инсулином поглощение глюкозы снижается при прогрессировании ожирения [28].

В последнее время исследователей более всего привлекает концепция ограничения способности жировой ткани к увеличению своего объема как фактора, сопрягающего ожирение с МС и НАЖБП. Смысл этой концепции в том, что жировая ткань имеет ограниченные возможности максимального увеличения своей массы, что обусловлено генетическими факторами и влиянием внешней среды. Когда у конкретного индивидуума увеличение объема жировой ткани достигает своего предела и она не в состоянии увеличивать собственную массу, происходит накопление жировой ткани в органах, не

приспособленных для данной функции, – в печени, поджелудочной железе, мышцах [29]. К факторам, которые могут влиять на способность жировой ткани к экспансии, относятся генетически запрограммированное число преадипоцитов, программы адипогенеза, васкулогенеза и т.д. [30].

В рамках этой же концепции рассматривается значение отличий в наборах ядерных рецепторов, экспрессируемых в печени здоровых лиц или пациентов с НАЖБП. В частности, развитию НАЖБП может способствовать избыточная индукция липидами генетических программ первичной жировой ткани в печени [30]. Такая возможность показана на примере изоформы ядерных рецепторов PPARg2. В физиологических условиях эта изоформа экспрессируется только в белой жировой ткани, но при положительном энергетическом балансе она индуцируется эктопически в печени, что способствует аккумуляции жира.

PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors – пероксисомные пролифератор-активируемые рецепторы) – группа ядерных рецепторных протеинов, которые действуют как факторы транскрипции для регуляции экспрессии генов клеточной дифференциации, развития метаболизма углеводов, липидов и белков [31]. Этот класс рецепторов впервые был обнаружен у лягушек Xenopus как молекулярная мишень для агентов, повышающих пролиферацию пероксисом. Эндогенными лигандами для PPARs служат жирные кислоты и эйкозаноиды. PPAR-γ активируется простагландинами (PGJ2), PPAR-α – лейкотриеном B4.

Когда жировая ткань теряет способность удерживать липиды для предотвращения их эктопии в другие органы, тип липидов становится более важен, чем их избыточное количество. Соответственно привлекает внимание концепция, учитывающая значение специфических типов липидов в развитии метаболических нарушений в печени, в частности резистентности к инсулину [30].

Идентификация липидных спектров, специфичных для каждого органа, – это ключевая информация для разработки терапевтических вмешательств. Специфические липотоксичные образцы могут быть ранними и очень точными метаболическими биомаркерами, например, кардиометаболического риска.

Феномен липотоксичности можно объяснить следующим образом: в условиях ИР глюкоза перестает быть основным источником энергии. Это ведет к активации липолиза и образованию большого количества свободных жирных кислот (СЖК), обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях. При этом увеличение секреции инсулина поджелудочной железой (ПЖ) продолжается до предела компенсаторных возможностей β-клеток. При относительной недостаточности β-клеток ПЖ нарушается толерантность к глюкозе, а затем развивается СД. Изменяется

профиль секретируемых липидов с увеличением ЛПНП и очень низкой плотности (ЛПОНП), способствующих развитию атеросклероза [32], и снижению ЛПВП.

Печень в данном процессе выступает в качестве одного из основных органов-мишеней, причем гепатомегалия у лиц с ожирением обусловлена аккумуляцией жира за счет его экспансии из естественных источников, а также тем, что скорость апоптоза гепатоцитов уступает скорости их пролиферации. Последовательно или одновременно, за счет увеличения продукции свободных радикалов, развивается оксидативный стресс, что приводит к дальнейшим изменениям в виде НАСГ [33].

До недавнего времени существовала модель патогенеза НАСГ – теория ***«двух толчков» («two-hit hypothesis»)*** (1998 г., J. Oliver. и Ch. Day), объединяющая известные факторы риска стеатогепатита. «Первый толчок» – при нарастании ожирения увеличивается поступление в печень СЖК и развивается стеатоз печени. Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) – оксидативный стресс («второй толчок») [12,23,34,35].

Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, являются нарушенные функции внутриклеточных структур митохондрий, а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, – реакции ПОЛ, секреция цитокинов.

В настоящее время обсуждается теория ***«множественных параллельных ударов»***, которая рассматривает патогенез НАСГ как результат комплексного воздействия СЖК, продуктов ПОЛ, бактериального липополисахарида, цитокинов, адипокинов на печеночную ткань [36]. Авторы теории «двух ударов» отказались от нее, аргументируя тем, что у большинства пациентов первый удар – стеатоз – так стеатозом всегда и остается. Стеатоз может быть фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и пациентам не грозит печеночная смерть. У тех больных, у которых развивается и прогрессирует стеатогепатит, эти «два удара» развиваются параллельно.

Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит включает несколько патогенетических звеньев, которые являются идентичными как при неалкогольном, так и алкогольном поражениях печени. В процессе накопления СЖК гепатоцит становится более уязвимым и чувствительным к токсическим воздействиям. СЖК, которые поступают из кишечника или синтезируются в печени, участвуют в образовании ТГ, которые в последующем включаются в ЛПОНП. Часть СЖК транспортируется в митохондрии, где участвует в b-окислении. Происходит образование восстановленных коферментов НАД и ФАД, которые участвуют в переносе электронов на цитохромы митохондриальной дыхательной цепи. В результате функции последней происходит фосфорилирование АДФ с образованием АТФ.

Определенная часть электронов участвует в синтезе РФК, которые обладают прямой цитотоксичностью, могут провоцировать гибель гепатоцитов и способствовать секреции мононуклеарными фагоцитами цитокинов, потенцирующих указанные патологические процессы.

Кроме липидной нагрузки, активизации цитокинов дополнительный параллельный удар может оказывать микробиота кишечника, которая приводит к стимуляции Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLRs) печени. Естественными лигандами TLR-4 являются липополисахариды, основным источником которых служат грамотрицательные микроорганизмы микрофлоры кишечника. Их гибель ведет к эндотоксемии, повышению уровня липополисахаридов в крови, с последующей активацией рецепторов врожденного иммунитета. Эти рецепторы найдены в составе поверхностных мембран купферовских клеток. В результате взаимодействия TLR-4 с эндотоксином происходит избыточная продукция и накопление в гепатоцитах свободных радикалов и других токсических метаболитов. В процессе оксидативного стресса происходит чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что, в свою очередь, увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ и секрецию цитокинов, включая фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8). Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, TNF-a, IL-6, IL-8 являются активаторами стеллатных клеток Ито. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса – ЦП [12,34].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ

Большинство пациентов с НАЖБП, включая пациентов с НАСГ, не имеют симптомов. Некоторые из них могут жаловаться на повышенную утомляемость, общую слабость, неопределенное ощущение дискомфорта в правом верхнем квадранте живота, не имеющее отчетливой связи с действием каких-либо провоцирующих факторов, бессонницу (на которую иногда наслаивается синдром ночного апноэ). Симптоматика НАСГ неспецифична и не коррелирует со степенью активности заболевания.

Характерным для клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса дисфункции желчевыводящих путей – до 30% больных НАСГ предъявляют жалобы на чувство распирания в правом подреберье, длительностью от 30 мин. и более; иногда

постоянные, тупые, ноющие, неинтенсивные, периодически усиливающиеся болевые ощущения в правом подреберье. Болевой синдром обычно не нарушает ежедневную деятельность пациента. Боли связаны с дисфункцией желчного пузыря по гипокинетическому типу. Чаще больные обращаются к врачам по другим причинам и нарушение функции печени обнаруживается у них случайно.

Большинство пациентов с НАЖБП имеют и другие проявления МС (избыточная масса тела, симптомы нарушения углеводного обмена и артериальной гипертензии), но жировая болезнь печени может возникнуть и при отсутствии этих признаков. Заболевание, как правило, впервые диагностируется при диспансеризации или обследовании по поводу ожирения, дислипидемии, СД 2 типа, ИБС, артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни. У некоторых пациентов можно выявить стеатоз поджелудочной железы, гиперурикемию, гипотиреоидизм, дефицит витамина Д [37]. У молодых женщин с признаками гирсутизма, олиго- и аменореей можно ожидать ассоциации НАЖБП с синдромом поликистозных яичников (рис. 1).

Цирроз у пациентов с НАЖБП обычно развивается бессимптомно в течение многих лет, и проявляется только, когда у пациента развиваются желтуха и асцит.

Рис. 1. Клинические состояния, ассоциированные с НАЖБП.

ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ

На сегодняшний день диагностика НАЖБП представляет значительные трудности, поскольку требует исключения других заболеваний печени и применения инвазивных методов исследования. Важным моментом в диагностике НАЖБП является тщательный сбор анамнеза с оценкой факторов риска заболевания. Необходимо исключить алкогольный

фактор поражения печени. Трудно отличить больных с НАЖБП от амбулаторных больных с алкогольным гепатитом на основании клинических и биохимических данных. В целом можно говорить о НАЖБП в тех случаях, когда пациенты женщины употребляют не более 1 стандартной дозы в день (70 г этанола в неделю), а мужчины – не более 2 стандартных доз в день (140 г этанола в неделю). Необходимо также оценить образ жизни, пищевые привычки, уровень физических нагрузок пациента, наличие метаболических нарушений и заболеваний печени у ближайших родственников. Важно выявление критериев МС.

При физикальном осмотре, как правило, больные повышенного питания, иногда определяется пальпаторная болезненность в правом подреберье, гепатомегалия (но часто размеры печени трудно оценить из-за ожирения), реже – спленомегалия.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ

Клинический анализ крови при НАСГ, как правило, в пределах нормальных значений.

НАЖБП в основном выявляется случайно, при обнаружении повышенного уровня трансаминаз в ходе рутинных лабораторных исследований, или при выявлении жирового перерождения печени во время визуализации органов брюшной полости. Около 75% пациентов со стойким повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), при отсутствии других явных причин, имеют НАЖБП. Однако уровень трансаминаз может быть в норме при наличии НАСГ и цирроза [38].

При стеатозе отклонения показателей печеночных тестов, как правило, отсутствуют. Основным дифференциальным отличием неалкогольного стеатоза от стеатогепатита, доступным в клинической практике, может быть выраженность биохимического синдрома цитолиза.

При НАСГ у 50-90% выявляются признаки цитолиза. Как правило, активность сывороточных аминотрансфераз не превышает 4 норм. Чаще активность АЛТ превосходит АСТ. Но при трансформации НАСГ в цирроз начинает преобладать активность АСТ. При этом соотношение АСТ/АЛТ редко составляет более 2. Выраженность цитолиза не имеет достоверной связи с проявлениями стеатоза и фиброза. В отличие от поражений печени иной природы цитолиз при НАСГ постоянный, хотя колебания значений АЛТ возможны.

Уровень билирубина повышается редко. Гипербилирубинемия (в пределах 25-35 ммоль/л) имеет место в 10-20% случаев, значительно чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы.

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (встречается ее изолированное повышение) умеренно повышены (обычно ≤ 2 норм) у 40-60% пациентов.

Нарушение белково-синтетической функции печени мало характерно для НАСГ, оно развиваются лишь при формировании ЦП. Наличие гипоальбуминемии при НАСГ без трансформации в ЦП возможно у больных с диабетической нефропатией.

Изменения иммунологических показателей обнаруживаются при первичном НАСГ у 10-25% больных в виде гипергаммаглобулинемии, повышения титра антител к ядерному антигену (ANA).

Дислипидемия (гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП, повышение ЛПНП) выявляется примерно у 55-80% больных. У 75% пациентов с НАЖБП отмечается повышение уровня глюкозы натощак, изменение глюкозотолерантного теста, повышение инсулина и С-пептида.

Уровень ферритина у 50% больных НАСГ может значительно увеличиваться (≥ 5 раз). Следует отметить, что отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Исследование клинико-биохимических маркеров поражения печени имеет низкую диагностическую значимость, так как их изменения неспецифичны и могут встречаться при различной патологии гепатобилиарной системы.

ОЦЕНКА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Для оценки ИР наиболее широко используется методика эугликемического инсулинового клэмпа («золотой стандарт»). Однако этот метод достаточно сложен, требует дорогостоящего оборудования и специального обучения персонала. Для прерывания физиологической взаимосвязи эндогенно синтезируемой глюкозы и инсулина проводится инфузия экзогенного инсулина со скоростью 1 МЕ/мин на 1 кг массы тела для поддержания уровня инсулина плазмы в пределах 100 МЕ/л. Одновременно внутривенно вводится глюкоза в количестве, позволяющем поддерживать уровень нормогликемии. При достижении устойчивого уровня нормогликемии (около 5,5. ммоль/л), обычно это не более 120 минут, количество вводимой глюкозы будет соответствовать скорости захвата глюкозы тканями, т.е. отражать степени инсулин-стимулированного поглощения глюкозы тканями. При наличии инсулинорезистентности для поддержания нормогликемии требуются меньшие количества глюкозы.

Наиболее доступными маркерами ИР являются:

1. Определение уровня инсулина в крови натощак (оценка базальной гиперинсулинемии)
2. Расчет индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину) по формуле: HOMA-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) х инсулин натощак (мкЕд/мл) /22,5. Значение больше, чем 2,27 рассматривается как наличие ИР.
3. Соотношение глюкозы (в мг/дл) к инсулину (в мкЕд/мл) натощак
4. Соотношение глюкозы (в мг/дл) к инсулину (в мкЕд/мл) через 2 часа после теста толерантности к глюкозе.

Цитокератин-18 (СК-18) – белок с молекулярной массой 45 кДа, маркер апоптоза гепатацитов, новый обнадеживающий биомаркер для выявления НАСГ, который может быть использован в повседневной клинической практике [39].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для уточнения диагноза используются инструментальные методы (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), которые позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии (табл. 3). В целом методы лучевой диагностики дают возможность сделать однозначное заключение о жировой инфильтрации печени в тех случаях, когда накопление жира происходит не менее, чем в 1/3 печеночных клеток.

Таблица 3. Основные критерии стеатоза печени по данным инструментальных методов исследований.

УЗ-признаки стеатоза печени	КТ-признаки стеатоза печени
Дистальное затухание эхосигнала	Снижение рентгеноплотности печени до 3–5 ед. (норма - 50–75 ед.)
Диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень»)	Визуализация внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен, как более плотных структур по сравнению с печеночной тканью
Увеличение эхогенности печени по сравнению с почками	Уменьшение рентгеноплотности печени по сравнению с селезенкой
Нечеткость сосудистого рисунка	Пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности (характерно для очаговой жировой инфильтрации)

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ

УЗИ печени во многих случаях позволяет обнаружить стеатоз, наиболее широко используется в повседневной практике в диагностике НАСГ (рис. 2). При отсутствии у пациента клинической симптоматики и отклонений функциональных печеночных тестов от нормы, а также при невозможности проведения гистологического исследования ткани печени, УЗИ может служить единственным методом, необходимым для распознавания стеатоза печени, особенно при наличии у больного одного или более факторов риска развития НАСГ (ожирение, СД, гиперлипидемия и др.). УЗИ печени выявляет гиперэхогенность («яркость») ткани печени [40] вследствие диффузной жировой инфильтрации. Однако этот показатель неспецифичен и может встречаться при патологии печени другой этиологии.

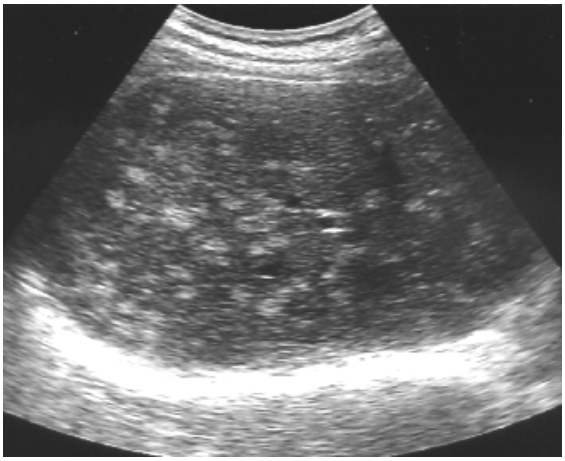

Рис. 2. Очаговые жировые изменения печени.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Основным КТ-признаками жировой инфильтрации печени является снижение денситометрического показателя паренхимы (рис. 3). Считается, что плотность печени должна быть на 5–8 ед. Hu (по шкале Хаунсфилда) больше плотности селезенки. Если это соотношение обратное, то можно предполагать поражение паренхимы печени. При выполнении КТ без контрастного внутривенного усиления плотность печеночной ткани при стеатозе снижается примерно на 1,6 единицы на каждый миллиграмм ТГ, содержащихся в одном грамме печеночной ткани.

В целом КТ менее информативна, чем УЗИ при диффузных поражениях печени, однако она является методом выбора при очаговых заболеваниях.

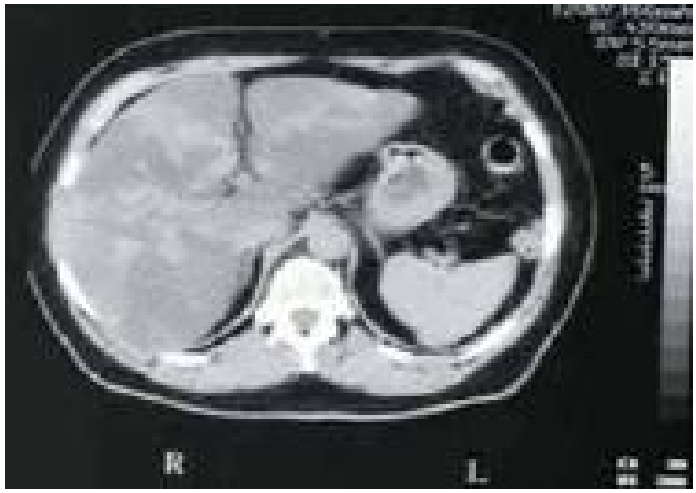

Рис. 3. Мультиспиральная КТ при стеатозе печени.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Магнитно-резонансная спектроскопия является наиболее точным методом количественного определения стеатоза печени. Очаги снижения интенсивности сигнала на Т1–взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени. Преимуществами современного МР-исследования по сравнению с другими методами визуализации являются: высокая тканевая контрастность изображения, возможность получения целостного изображения органа в любой проекции, а также большие ресурсы программного обеспечения, используемые для дифференциальной диагностики.

Однако все визуализационные методы диагностики не позволяют оценить наличие признаков стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени и не являются достоверными методами диагностики НАЖБП и экономически целесообразными.

ОЦЕНКА ЖИРОВОГО ИНДЕКСА ПЕЧЕНИ

К неинвазивным интегральным методам диагностики НАЖБП относится расчет индекса FLI (Fatty Liver Index, «жировой индекс печени»). Для расчета FLI учитывается уровень сывороточных ТГ, ГГТ, индекс массы тела и окружность талии. FLI=30-60 – высокий риск развития НАЖБП [41,42].

ШКАЛА ФИБРОЗА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В рекомендациях 2012 г. американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) и американской

гастроэнтерологической ассоциации (AGA) среди неинвазивных методов оценки фиброза предложена шкала NFS (NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) Fibrosis Score – шкала фиброза при НАЖБП). Она включает анализ шести показателей – возраст, индекс массы тела (ИМТ), гипергликемию, количество тромбоцитов, уровень альбумина, АСТ/АЛТ). Использование шкалы направлено на выявление группы пациентов высокого риска по трансформации неалкогольной болезни печени в фиброз и/или цирроз [39]. Метод разработан в 2007 году P. Angulo et al., в клинике Мейо [43]. Результаты теста оцениваются в цифровых значениях и координируются с широко используемыми шкалами гистологических индексов, используемых для оценки выраженности патологического процесса. Положительная прогностическая ценность составляет 90 %. Данный тест рекомендован экспертами некоторых стран в качестве теста первой линии [44].

Индекс NFS < – 1,455 свидетельствует об отсутствии значительного фиброза (F0-F1 fibrosis). Значения в интервале от 1,455 до 0,675 являются неопределенными, так называемая «серая зона». Индекс NFS > 0,675 – предиктор фиброза (F3-F4 fibrosis). У больных с индексом NFS < – 1,455, течение НАЖБП остается стабильным на протяжении многих лет и редко прогрессирует. Пациенты с выраженным фиброзом (индекс NFS > 0,675) имеют более высокий риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [43]. Больные, вошедшие в «серую зону», требуют тщательного наблюдения и подбора терапии с последующим повторным проведением теста. В зависимости от качества проведенной терапии пациенты из «серой зоны» могут перейти как в группу с минимальными проявлениями фиброза, так и иметь прогрессирование заболевания.

ФИБРОМАКС

Для определения фиброза малоинвазивными методами используются непрямые и прямые сывороточные маркеры фиброза [45,46].

Прямые маркеры фиброза характеризуют метаболизм внеклеточного матрикса (фиброгенез и фибринолиз) и/или изменения в стеллатных (звездчатых) клетках, которые доминируют в профиброзных клетках. К прямым маркерам фиброза относятся: гиалуроновая кислота, проколлагеновые пептиды (N-терминальный пептид проколлагена III), коллагены IV и VI, матриксные металлопротеиназы, тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-I), хрящевой гликопротеин (YKL-40), ламинин и пепсин-резистентный фрагмент ламинина и др.

Непрямые маркеры фиброза – молекулы, высвобождаемые в кровь из-за воспалительного процесса в печени. К ним относятся: АСТ, АЛТ, ГГТП, протромбиновое время, холестерин,

ТГ, глюкоза, тромбоциты, инсулин, альфа2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глобулин.

ФиброМакс (FibroMax) – это комплекс расчетных тестов, который используется для неинвазивной диагностики наиболее распространенных заболеваний печени. Это точный метод количественной и качественной оценки фиброза и некровоспалительных изменений в печени на всех стадиях независимо от локализации. ФиброМакс состоит из нескольких лабораторных исследований (альфа2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, АСТ, АЛТ, ГГТП, общий билирубин, общий холестерин, липиды, глюкоза), результаты которых в зависимости от пола, возраста, роста и веса больного используются для расчета пяти важнейших показателей состояния ткани печени:

- Фибро-Тест (Fibrotest) – стадия фиброза по шкале METAVIR
- Акти-Тест (Actitect) – степень некровоспалительной активности по шкале METAVIR
- Стеато-Тест (Steatotest) – степень стеатоза печени
- Неш-Тест (NashTest) – неалкогольный стеатогепатит у пациентов с повышенным весом, гиперлипидемией и сахарным диабетом
- Аш-Тест (AshTest) – алкогольный гепатит.

Унифицированный калькулятор расчета показателя фибро- и акти-теста представлен на сайте **www.biopredictive.com**.

ЭЛАСТОМЕТРИЯ

К широко применяемым неинвазивным методам диагностики фиброза печени, в том числе и у пациентов с НАЖБП, относится транзиентная *эластометрия*, которая с наибольшей точностью позволяет отличить выраженный фиброз от его отсутствия или минимальных изменений. Метод основан на определении плотности печени, которая зависит от содержания фиброзной ткани. Исследование проводится на аппарате «Фиброскан» (Echosens, Париж). Основная рабочая часть аппарата представлена ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые им колебания передаются на исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Полученный результат выражается в килопаскалях (kPa) и позволяет оценить стадию заболевания от F0 до F4 по системе METAVIR (F0 – менее 6.2 Кпа – нет фиброза, F1 – 6.2-8.3 Кпа – минимальные изменения печени, F2 – 8.3-10.8 Кпа – умеренные изменения печени, F3 – 10.8-14 Кпа – выраженные изменения печени, F4 – более 14 Кпа – цирроз печени).

Суммарный объем подвергающейся исследованию печеночной ткани составляет в среднем 6 см^3, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии и позволяет с большей степенью достоверности судить о состоянии печени в целом, а не отдельного её фрагмента.

Пациент укладывается на спину, правая рука максимально отводится вверх, за голову. Датчик, устанавливается строго перпендикулярно на поверхности кожи, в IX-X межрёберном промежутке в области правой доли печени. Уровень давления на датчик контролируется аппаратом.

Недостатки эластометрии: отсутствие возможности оценки выраженности некровоспалительного процесса, невысокая чувствительность при стадиях фиброза F1-F3, неинформативность у пациентов с избытком подкожного жирового слоя (ИМТ > 28 кг/м^2), возможное искажение результатов у пациентов в стадии биохимической ремиссии, с острым воспалением, тканевым отеком, внепечёночным холестазом и асцитом. Процедура сильно зависит от ИМТ и степени стеатоза и не рекомендована пациентам с кардиостимуляторами и беременным женщинам. Фиброскан может быть использован для определения его минимальной или значительной выраженности у больных ХГС, но он не может заменить биопсию печени в рутинной клинической практике для диагностики стадий F1, F2 и F3.

Для полных людей и крупных лиц с большой грудной клеткой фиброскaнирование печени проводится при помощи XL-датчика.

ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, по-прежнему, остается пункционная биопсия печени. Биопсию печени следует назначать всем больным с необъяснимым нарушением функции печени и отрицательными результатами неинвазивных исследований. Морфологическое исследование биоптатов печени дает возможность с высокой точностью провести дифференциальный диагноз между стеатозом и стеатогепатитом, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени. Биопсия печени не показана в тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме; однако, необходимость ее проведения следует рассматривать в трудных диагностических ситуациях и при наличии множественных факторов риска прогрессирования НАЖБП.

Гистологическая картина печени при НАЖБП характеризуется признаками жировой дистрофии гепатоцитов, стеатонекроза и дольковoго воспаления.

В большинстве случаев выявляется крупнокапельный стеатоз, главным образом в зоне 3 (центролобулярно), характеризующийся наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. При мелкокапельном стеатозе в гепатоцитах выявляется множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Стеатоз смешанного типа следует классифицировать как мелкокапельный, так как последний прогностически более неблагоприятен. Жировая дистрофия может быть диффузной или локализованной, прежде всего, в центральных зонах долек и сопровождается образованием жировых кист [13].

Диагноз стеатогепатита устанавливается в присутствии стеатоза одновременно с наличием разнообразных сочетаний гликогеновых ядер, воспаления, баллонизации клеток и перицеллюлярного фиброза. Воспаление обычно бывает диффузным и характеризуется смешанной инфильтрацией нейтрофилами и лимфоцитами [47]. Типичная морфологическая картина НАСГ представлена на рисунке 4.

Частота обнаружения гиалиновых телец Маллори в значительной степени варьирует, по разным данным, они выявляются в 9-90% случаев [13,21,48,49]. Их обычно немного, они имеют небольшой размер, менее заметны, чем при алкогольном гепатите, и часто располагаются в 3-ей зоне, по классификации Раппапорта [13].

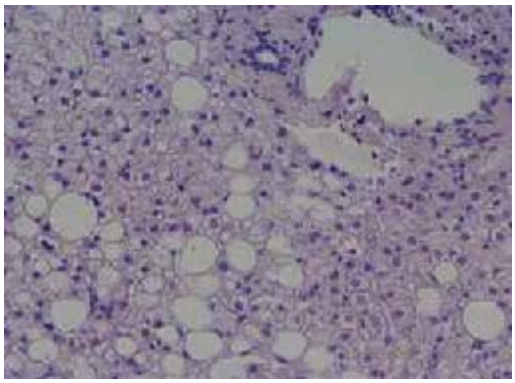

Рис. 4. Неалкогольный стеатогепатит.
Окраска гематоксилином и эозином. х 200.

Фиброз при НАСГ изначально бывает перицентральным и перицеллюлярным, прогрессирует в мостовидную форму, соединяющую центральные вены с портальными венами и, в конечном итоге, в цирроз [47]. Иногда фиброз при НАСГ отсутствует, а в ряде случаев выражен весьма значительно. Слабый или умеренный фиброз выявляется в 47-100% случаев [13,49,50]; тяжелый – в 10-50% [13,21,50]. ЦП у взрослых больных (рис. 5) развивается реже, чем фиброз (7-17%) [13,21,50], а у детей не встречается вообще [48].

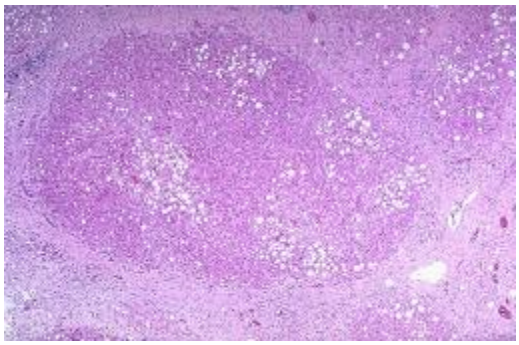

Рис. 5. Микронодулярный цирроз печени на фоне выраженного стеатоза. Окраска гематоксилином и эозином, х 200.

I. Wanless и J. Lentz [51] показали, что частота фиброза возрастает с увеличением степени ожирения. Однако эта закономерность объяснялась наличием у тучных больных инсулиннезависимого СД. Вероятность развития стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени была одинакова для мужчин и женщин при любой степени ожирения.

Гистологические признаки НАСГ очень разнообразны: от слабовыраженного стеатогепатита до мостовидного фиброза и цирроза. R. Lee [52] отмечает, что диагностическим критерием НАСГ во многих проведенных исследованиях было только наличие крупнокапельного стеатоза с воспалением паренхимы. С одной стороны, это сочетание буквально и означает стеатогепатит (сюда относятся также случаи доброкачественного стеатоза и неспецифического реактивного воспаления), но, с другой стороны, в такое определение НАСГ укладываются и другие заболевания, такие как болезнь Вильсона, галактоземия и отравление метотрексатом.

Таким образом, самые легкие формы НАСГ не имеют сходства с алкогольным гепатитом, при котором, согласно критериям международной группы патологов [53], должны обнаруживаться повреждение гепатоцитов, фиброз и нейтрофильное воспаление (при наличии или отсутствии гиалиновых телец Маллори). Поэтому для сужения спектра клинических и гистологических критериев при диагностике НАСГ необходимо наличие дегенерации и баллонной дистрофии гепатоцитов (с наличием гиалиновых телец Маллори или без них) или фиброза в 3-й зоне.

E. Brunt (2000 г.) предложила классифицировать стеатогепатит по морфологическим признакам. Степень поражения печени определяется по выраженности некроза и воспалительного процесса (табл. 4), стадия – по интенсивности развития фиброза (табл. 5) [54]. Гистологические признаки НАСГ представлены в таблице 6.

Таблица 4. Критерии оценки гистологической активности НАСГ (E. Brunt, 2002)

Степень	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
1-мягкий НАСГ	Крупно-капельный ≤ 33%-66%	Минимальная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – рассеянная или минимальная инфильтрация полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) и мононуклеарами. Портальное – отсутствует или минимальное
2-умеренный НАСГ	Крупно- и мелко-капельный > 33%-66%	Умеренная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – умеренная инфильтрация (ПЯЛ) и мононуклеарами*. Портальное – отсутствует или мягкое, умеренное
3-тяжелый НАСГ	Крупно- и мелко-капельный > 66% (3-я зона или панацинарно)	Доминирует в 3-й зоне ацинуса, представлена панацинарно	Лобулярное – выраженная рассеянная инфильтрация (ПЯЛ) и мононуклеарами**. Портальное – мягкое, умеренное, не активнее лобулярного
*может не быть ассоциировано с баллонной дистрофией гепатоцитов и/или перицеллюлярным фиброзом **максимально выражено в 3-й зоне ацинуса наряду с баллонной дистрофией и перисинусоидальным фиброзом			

Таблица 5. Критерии оценки стадии фиброза при НАСГ (E. Brunt, 2002)

1-я стадия	Перисинусоидальный/перицеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый или распространенный
2-я стадия	1-я стадия + очаговый или распространенный перипортальный фиброз
3-я стадия	Образование портоцентральных септ
4-я стадия	Цирротическая трансформация (образование ложных долек)

Таблица 6. Гистологические признаки НАСГ (E. Brunt) [55]

Признаки	Обязательные	Общие	Возможные	Редкие
Стеатоз 3 зоны (макровезикулярный)	+			
Баллонная дистрофия гепатоцитов	+			
Лобулярное воспаление, смешанное	+			
Портальное воспаление (до умерен.)		+		
Ацидофильные тельца		+		
Гликогеновые ядра		+		
Липогранулемы в лобулярных и портальных трактах		+		
PAS-позитивные купферовские клетки		+		
Перисинусоидальный фиброз 3 зоны		+	+	
Тельца Маллори при бал. дистрофии			+	
Мегамитохондрии при микростеатозе			+	
Слабое накопление железа			+	
Холестаз (острый или хронический), гранулемы				++++

Таким образом, ***диагностика стеатоза и НАСГ*** основывается на совокупности нескольких признаков:
- гистологической характеристике (наиболее существенно наличие крупнокапельной жировой дистрофии и воспаления при наличии или отсутствии гиалиновых телец Маллори, признаков фиброза или цирроза)
- отсутствие злоупотребления алкоголем (потребление < 70 г этанола/нед. для женщин и < 140 г этанола/нед. для мужчин)
- данных соответствующих исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени, признаки инфицирования вирусами гепатитов B, C, D.

Обследование больших групп пациентов с криптогенным ЦП, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило выдвинуть предположение, что во многих случаях (до 60-80%) ЦП «неясной этиологии» развивается на фоне нераспознанного НАСГ. Это особенно актуально для пациентов пожилого возраста, страдающих СД 2 типа, женщин с избыточной массой тела. В то же время неоправданно отвергать вероятность этого заболевания у лиц, не имеющих очевидных факторов риска развития НАСГ [12].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Программа обследования пациента при подозрении на НАСГ, в первую очередь, должна быть направлена на исключение других заболеваний печени:

- вирусной инфекции (исследовать маркеры вирусов гепатита B, C, D)
- болезни Коновалова–Вильсона (исследовать уровень церулоплазмина крови, экскрецию меди в суточной моче)
– врожденной недостаточности альфа1-антитрипсина (определение фенотипа дефицита альфа1-антител в сыворотке крови)
- наследственного гемохроматоза (исследовать обмен железа, провести генотипирование HFE, оценить состояние других органов)
- поражений печени аутоиммунного генеза (оценить титры антинуклеарных, антимитохондриальных антител, антител к гладкой мускулатуре, к цитоплазме нейтрофилов).
- алкогольный стеатогепатит (АСГ).

ОТЛИЧИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА И АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Можно провести параллель между НАСГ и АСГ. В патогенезе НАСГ и АСГ лежит индукция цитохрома Р 450 2Е1 (CYP2E1) [57]. Цитохром Р 450 2Е1 имеет возможность генерировать токсические свободные радикалы, которые приводят к повреждению печени и фиброзу. Индукция CYP 2E1 при АСГ вызвана этанолом. При НАСГ CYP 2E1 может индуцироваться кетонами; диетой с высоким содержанием жиров и низким содержанием

углеводов [57]. Подобная зависимость была описана Weltman et al. НАСГ был индуцирован диетой со сниженным потреблением метионина и холина. Подобная диета в течение четырех недель привела к возникновению в печени макровезикулярного стеатоза и значимого воспаления [58].

Многие больные, употребляющие алкоголь в чрезмерных количествах, недооценивают или отрицают данный факт. Для установления наличия злоупотребления алкоголем используются различные опросники: опросник CAGE для выявления скрытой алкогольной зависимости, опросник AUDIT (Alcohol Use Disordes Infection Test), анкета «постинтоксикационного алкогольного синдрома», физикальные признаки хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) – «Сетка LeGo», 1976 (модиф. О.Б. Жаркова, П.П. Огурцова, В.С. Моисеева).

У тучных пациентов, злоупотребляющих алкоголем для точного определения этиологии поражения печени используется индекс «алкоголь-не-алкоголь» (ANI). В формулу для подсчета ANI входит индекс массы тела, средний объем эритроцита, отношение АСТ к АЛТ и пол; по результатам определяют этиологию. Положительное значение ANI говорит об алкогольном поражении, отрицательное – о НАСГ. Калькулятор ANI представлен на сайте клиники Мейо http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html [59].

В клинической картине алкогольного поражения печени значительную роль играют полиорганные последствия ХАИ, такие как хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, хронический атрофический гастрит, которые приводят к мальабсорбции, синдрому избыточного бактериального роста в тонкой кишке, тем самым являясь фактором развития вторичной НАЖБП.

Выделяют клинические маркеры хронического злоупотребления алкоголем («алкогольные стигмы»): расширение сосудов кожи лица, увеличение околоушных желез, атрофия мышц плечевого пояса, яркие сосудистые звездочки, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, мелкий тремор языка, век, кистей рук, атрофия яичек, чувствительная гепатомегалия, артериальная гипертония после запоя.

Лабораторные маркеры хронического злоупотребления алкоголем: макроцитоз, лейкоцитоз, повышение активности ГГТП, отношение АСТ/АЛТ чаще более 2, повышение мочевой кислоты, безуглеводистый трансферрин (десиалотрансферрин), ацетальдегидмодифицированный гемоглобин, увеличение содержания IgA.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В целом НАЖБП характеризуется относительно доброкачественным клиническим течением. Для неалкогольного стеатоза печени, как самой благоприятной формы болезни, свойственно, как правило, стабильно-мягкое непрогрессирующее течение и отличный среднесрочный прогноз (до 10 лет) (рис. 6).

Обычно считается, что НАСГ – заболевание, практически не прогрессирующее. E. Powell и соавт. [56], R. Lee [60] и B. Bacon и соавт. [21] в целом проанализировали морфологическую картину печени в динамике у 28 больных. У 1 (3%) из них отмечено улучшение, у 15 (54%) больных изменения отсутствовали, у 12 (43%) больных выявлено прогрессирование гистологических проявлений НАСГ в течение 1-7 лет. За время наблюдения цирроз развивался примерно у 8-17% больных с НАСГ [56,60], в то время как при алкогольном гепатите за такой же период ЦП развивается у 38-50% больных [61]. Течение НАСГ обычно менее агрессивное, чем алкогольного гепатита – болезнь прогрессирует медленно, развитие ЦП и его осложнения наблюдаются реже. A. Propst и соавт. [62] сравнили выживаемость больных при алкогольном гепатите и НАСГ с помощью кривых выживаемости Каплана-Мейера. Авторы обнаружили, что при алкогольном гепатите вероятность 5- и 10-летнего выживания составляет соответственно 38% и 15%, а при НАСГ – 67% и 59%. Они также показали, что ожидаемая продолжительность жизни у больных с НАСГ не ниже, чем у здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

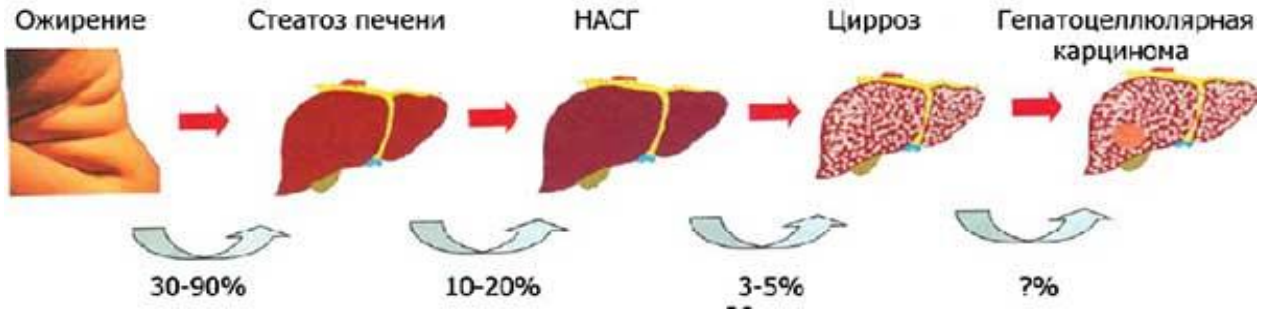

Рис. 6. Естественное течение НАЖБП [63].

Однако существенное количество криптогенного ЦП (34-70%) встречается у пациентов, страдающих ожирением и СД 2 типа, женского пола. Так в двух исследованиях было проанализировано 187 человек с крипогенным ЦП. 73% из этой группы страдали одновременно ожирением и СД 2 типа, 70% были женщины [50,64].

При циррозе печени, развившемся на фоне НАСГ, в 3% случаев возможно развитие ГЦК [65].

Клиническое состояние и лабораторные показатели у большинства больных с НАСГ остаются стабильными. R. Lee [60] наблюдал за больными в среднем на протяжении 3,8 года и не выявил статистически значимого изменения функции печени; при этом степень ожирения также не оказывала статистически значимого влияния на течение заболевания [60].

Однако, хотя НАСГ обычно протекает бессимптомно, приблизительно у половины больных развивается прогрессирующий фиброз и не менее чем у шестой части – цирроз [14].

Выделяют предикторы тяжелого течения стеатогепатита: возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, СД 2 типа, женский пол, фиброз, генетические факторы (дефекты b-окисления, изменение структуры митохондриальной ДНК, наличие определенных локусов антигенов системы HLA) [66].

ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Целью терапии НАСГ является остановка прогрессирования болезни и, по возможности, предотвращение развития ЦП. В рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) 2012 г. указано, что целями терапии НАСГ являются: улучшение гистологической картины, снижение ИР и окислительного стресса, нормализация уровня печеночных ферментов.

До настоящего времени не разработано строгих схем ведения пациентов с НАЖБП/НАСГ. Поскольку этиопатогенетические механизмы стеатоза печени и НАСГ полностью не изучены, терапия остается эмпирической и ограничена рассмотрением патологических состояний, связанных с развитием НАСГ. При выборе лечебного подхода врач должен учитывать прежде всего наличие фоновых заболеваний и состояний, факторов риска развития НАСГ. Похудение, лечение ИР, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии, уменьшение оксидативного стресса и эндотоксин-опосредованного освобождения цитокинов, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов – главные принципы терапии.

ДИЕТА И ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Поскольку НАСГ чаще всего сочетается с ожирением, врачи считают необходимым снижать массу тела пациентов. Рекомендовано снижение веса с помощью низкокалорийной диеты либо диеты в сочетании с повышенной физической активностью. Резкое похудение может вести к ухудшению течения болезни. Постепенное умеренное похудение наиболее эффективно в случаях развития НАСГ на фоне ожирения и СД и сопровождается

положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, снижением индекса гистологической активности. S. Eriksson и соавт. [67] обследовали 3-х больных с гистологическими признаками НАСГ и весом тела, превышавшим идеальный на 50-60%. После снижения веса на 9-28% у всех больных отмечалась нормализация биохимических показателей, а у 2-х из них – и гистологической картины (у третьего больного повторную биопсию не проводили), хотя вес больных все еще оставался выше идеального.

Отмечено, что у пациентов с избыточной массой тела и повышенным уровнем АСТ/АЛТ уменьшение массы тела на 10% приводит к снижению уровня трансаминаз и уменьшению размеров печени без применения лекарственных средств [68]. Пациентам, имеющим ИМТ > 27 кг/м^2 и НАСГ, должна быть составлена программа снижения массы тела.

Согласно рекомендациям The National Heart, Lung, and Blood Institute (Национальный институт по изучению болезней сердца, легких и крови) и The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Национальный институт по изучению диабета, болезней почек и органов пищеварения) (США), снижение массы тела должно составлять около 1 кг в неделю для взрослых [68]. Значительное уменьшение массы тела сочетается, как правило, с разрешением или лучшим контролем над сопутствующими заболеваниями.

Принципы диетотерапии:

- ограничение (но не полное исключение) приема продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения) и жирные кислоты (жиры, прошедшие термическую обработку свыше 100°С - жареные продукты)
- регулярный 4-6-кратный прием пищи
- медленное снижение массы тела, использование низкокалорийных диет (1800 ккал/сут и ниже)
- добавление в пищевой рацион пищевых волокон, содержащихся в продуктах растительного происхождения или пищевых добавок (отруби и др.); отруби могут применяться в виде готовых завтраков (каша, хлеб)
- полиненасыщенные (омега 3) жирные кислоты (рыба, орехи)
- зеленый чай (антиоксидантные свойства)
- исключение потребления крепких алкогольных напитков.

Обязательным условием лечения больных НАЖБП является физическая нагрузка. Она оказывает положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину, при этом увеличивается поступление СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление, тем самым уменьшается ИР. Степень снижения ИР, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3-4 раз в неделю, продолжительностью 30-40 минут [1].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Одно из эффективных и перспективных направлений лечения НАСГ – преодоление ИР, в том числе при отсутствии клинических признаков НТГ. Препараты, обладающие указанными свойствами, получили название инсулиносенситайзеров. В качестве инсулиносенситайзеров в настоящее время применяют ряд гипогликемических препаратов: метформин (производное бигуанидов), пиоглитазон и росиглитазон (производное тиазолидиндионов).

Метформин не оказывает воздействия на секрецию инсулина, но обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижается повышенная концентрация глюкозы в крови, улучшает тканевую чувствительность к инсулину и, таким образом, увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц. С целью коррекции ИР метформин назначается в дозах 500-2000 мг/сут [69]. Однако, согласно результатам метаанализа, проведенного G. Vernon и соавт. [5], метформин не оказывает существенного эффекта на гистологическую картину в печени и не рекомендуется в качестве специфической гепатотропной терапии у взрослых пациентов с НАСГ [39].

Считается, что висцеральная жировая ткань в большей степени ассоциирована с ИР и повышенным сердечно-сосудистым риском, тогда как подкожный жир метаболически является более нейтральным. В этом аспекте среди лекарственных препаратов следует остановиться на ***глитазонах*** (лигандах к PPARs), которые отличаются способностью удерживать жир в пределах жировой ткани. Эти препараты за счет усиления липогенеза жировой ткани способствуют уменьшению содержания СЖК в крови. Снижение концентрации СЖК повышает чувствительность печени к инсулину, способствует уменьшению стеатоза и подавлению продукции глюкозы печенью с последующим снижением ее содержания в сыворотке крови. Так, прием *пиоглитазона в дозе 30 мг/сут в течение 48 нед. приводил к значительному снижению уровня АЛТ, уменьшению выраженности морфологических признаков стеатоза, воспаления и фиброза* [70]. Глитазоны уменьшают также концентрацию циркулирующих в крови маркеров кардиоваскулярного риска и воспаления в сосудистой стенке (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, С-реактивного протеина, матриксной металлопротеиназы 9), а также снижают экскрецию эндотелина с мочой [71]. Однако указанные препараты вызывают повышение массы тела, задержку жидкости в организме, *пиоглитазон – инфаркт миокарда, развитие сердечной недостаточности возрастает в 1,45-1,48 раз, идиосинкразию, остеопороз (риск переломов возрастает в 2 раза), что может ограничивать их применение.*

Отдаленные исходы (безопасность и эффективность) применения пиоглитазона у пациентов с НАСГ неизвестны и требует дальнейшего изучения [39].

Рекомендации WGO 2012 г. по ряду вопросов не согласуются с AASLD, ACG, AGA: лечение ИР тиазолидиндионами и метформином показано больным диабетом, но не НАСГ, антиоксиданты и антифибротические препараты, такие как витамин Е и пентоксифиллин, не одобрены для лечения НАСГ из-за недостаточности доказательной базы. Использование данных препаратов для лечения НАСГ следует рассматривать в качестве экспериментального [72].

Согласно рекомендациям AASLD, ACG, AGA [39], ***витамин Е (токоферол)*** в дозе 800 Ед/сут уменьшает гистологические явления НАСГ (но не фиброза) у пациентов без СД, поэтому рассматривается как средство первой линии фармакотерапии у взрослых пациентов с подтвержденной при биопсии НАЖБП и без сопутствующего СД и ЦП.

Учитывается тот факт, что витамин Е в дозе 400 Ед/сут увеличивает риск образования рака предстательной железы у здоровых мужчин с частотой 1,6:1000 мужчин в год.

У пациентов с НАЖБП или НАСГ, а также иной диагностированной патологией печени, назначение витамина Е или пиоглитазона с целью улучшения прогноза не рекомендовано [39].

В рекомендациях AASLD, ACG, AGA обсуждается прием ***омега-3-полиненасыщенных жирных кислот*** для лечения пациентов с НАЖБП и НАСГ, в большей степени при сочетании патологии печени и триглицеридемии.

Однако с целью снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП и НАСГ для лечения дислипидемии рекомендована терапия ***статинами.*** У пациентов с НАСГ, принимающих статины, редко встречается повышение трансаминаз, повреждение клеток печени. *Важно понимать, что статины не являются специфическими препаратами для лечения НАСГ* [39].

В клинической практике для коррекции повышенного уровня триглицеридов используют ***фибраты***, которые действуют как агонисты PPARa (находятся, главным образом, в печени скелетных мышцах и в сосудистых стенках). Конечными эффектами активации являются окисление СЖК, снижение триглицеридов в сыворотке, повышение уровня ЛПВП. Но морфологических подтверждений антистеатотического действия фибратов не получено [47].

Кроме того, в реальной клинической практике нередко примененяются, так называемых, гепатопротекторы. Исследуется лечебная эффективность препаратов ***урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)***, обладающей цитопротекторным, мембраностабилизирующим, антиапоптическим, гипохолестеринемическим эффектами. Так, применение УДХК (13–15 мг/кг/сут.) в течение 12 мес. сопровождалось улучшением показателей печеночных тестов, уменьшением явлений стеатоза печени, без существенного снижения массы тела [12].

В последнее время ***адеметионин (адемет)*** также начал рассматриваться как эффективный препарат для коррекции метаболических нарушений гепатоцитов при НАЖБП/НАСГ. В настоящее время в развитии НАЖБП/НАСГ доказана первостепенная роль митохондриальной дисфункции, которая может не только обусловливать нарушение β-окисления ЖК, но и приводить к увеличению продукции свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, способствующих поддержанию воспалительного и фибротического процесса в печени.

Известно, что в развитии стеатоза печени и прогрессировании НАЖБП в НАСГ и ЦП большую роль играет дефицит метионина и холина. Установлено, что истощение запасов адеметионина и глутатиона в митохондриях возникает при недостатке в пище холина и метионина уже на ранних этапах НАСГ. Терапия адеметионином восстанавливает уровень глутатиона в митохондриях, что способствует уменьшению гепатоцеллюлярного повреждения. То есть, применение адеметионина при НАСГ является эффективным и патогенетически оправданным.

Исходя из патогенеза НАСГ, актуальным представляется использование препаратов, содержащих ***«эссенциальные» фосфолипиды***, которые являются основными элементами в структуре оболочки клеточных органелл печени и оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на дезинтоксикационную функцию печени; восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени и фосфолипидзависимые энзиматические системы [12].

Оценка эффективности этих препаратов проводилась в исследованиях «случай-контроль», поэтому имеют низкую доказательную базу.

В Российской Федерации применяется глицирризиновая кислота в сочетании с эссенциальными фосфолипидами. Впервые проводится двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое пострегистрационное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Фосфоглив в терапии пациентов с жировой дегенерацией печени неалкогольной этиологии. PHG-M2/P02-12 – ГЕПАРД .

При вторичном НАСГ в случае доказанного СИБР с целью снижения эндотоксемии целесообразно проводить ***коррекцию микробиоценоза кишечника***. При наличии верифицированной чувствительной патогенной и условно-патогенной флоры в кишечнике возможно назначение антибиотиков. При этом выбор принадлежит препаратам, обладающим способностью хорошо накапливаться в желчи с эффектом вторичного прохождения через желудочно-кишечный тракт, к которым относятся фторхинолоны первого поколения

(ципрофлоксацин). Также могут использоваться невсасывающиеся в кишечнике препараты и кишечные антисептики (рифаксимин (альфа-нормикс), нифуроксазид (энтерофурил, эрсефурил) или метронидазол). Применение пребиотиков (лактулоза, закофальк, мукофальк, эубикор) и пробиотики (нормофлорин, рио-флора, аципол, бифидумбактерин и др.) целесообразно при выявлении СИБР в кишечнике.

Окончательные рекомендации о целесообразности применения этих препаратов требуют проведения исследований согласно принципам доказательной медицины.

БАРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

При недостаточной эффективности консервативной терапии у пациентов с ожирением при наличии НАЖБП, НАСГ без явлений цирроза (ИМТ > 40 или > 35 при наличии сопутствующих заболеваний (гипертония, дислипидемия, ИБС, СД 2 типа, апноэ сна)) применяются оперативные методы лечения, направленные на снижение массы тела – ***бариатрическая хирургия*** [39].

Как показали специальные исследования, у пациентов с массой тела, составляющей 175% от идеальной, до проведения гастропластики по поводу ожирения НАСГ выявлялся в 73% случаев, спустя год после операции – в 40% случаев. Уменьшалась выраженность воспалительных изменений в печени. Снижение массы тела в течение года после операций подобного рода наблюдается у 12-42% пациентов. *Предпочтение отдается желудочному шунтированию и бандажированию, которые сопровождаются улучшением метаболических и гистологических показателей*. Наложение илеоеюнального анастомоза, несмотря на наблюдающееся снижение массы тела, приводит к прогрессированию стеатоза и фиброзных изменений в печени [39].

ОРТОТОПИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

В условиях прогрессирования печеночной недостаточности может потребоваться проведение ортотопической трансплантации печени (ОТП). Возможны рецидивы стеатогепатита в аллотрансплантате (сроки наблюдений – 3 нед.-24 мес.), особенно при наличии факторов риска развития стеатоза печени и стеатогепатита. В целом ОТП представляется эффективным методом лечения печеночной недостаточности при НАСГ, однако ее отдаленные результаты требуют уточнения [39]. В настоящее время в США цирроз печени в следствие НАСГ по распространенности является третьей причиной трансплантации печени и составило 12% пациентов записанных на трансплантацию в

Великобритании в 2009 г. Рецидив НАСГ после трансплантации составляет 4-25%, но это не влияет на отторжение трансплантата. Пациенты, которые перенесли ОТП, часто имеют факторы кардиоваскулярного риска, которые должны быть корректированы для предотвращения кардиоваскулярной смертности [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП собирательный термин, включает несколько состояний от стеатоза печени до НАСГ с возможной трансформацией в цирроз.

НАСГ - самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите; однако больные с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение печени.

Обычно это тучные женщины средних лет с бессимптомной гепатомегалией, страдающие СД или гиперлипидемией. Эти больные обращаются к врачу с жалобами, не связанными с заболеванием печени.

Диагноз ставится по результатам исследования биоптатов печени; морфологические признаки варьируют от слабовыраженной жировой инфильтрации и воспаления до гепатоцеллюлярной дегенерации, фиброза и ЦП, иногда обнаруживаются гиалиновые тельца Маллори.

Патогенетические механизмы НАСГ полностью не раскрыты. Теория «множественных параллельных ударов» рассматривает патогенез НАСГ как результат комплексного воздействия СЖК, продуктов ПОЛ, бактериального липополисахарида, цитокинов, адипокинов на печеночную ткань.

Хотя НАЖБП/НАСГ обычно протекает доброкачественно и бессимптомно, прогрессирование отмечается почти в половине случаев, а не менее чем у одной шестой части больных развивается ЦП, из них в 3% случаев возможно развитие ГЦК.

Для формулировки полноценного клинического диагноза необходимо учитывать данные клинико-лабораторного и инструментального обследования, выявление факторов неблагоприятного течения заболевания и других компонентов МС. Поскольку диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени» в МКБ-10 пока отсутствует, его формулировка практическими врачами может производиться с учетом правил диагностики алкогольной болезни печени и вирусных гепатитов.

Стандартизированные терапевтические схемы ведения больных НАЖБП/НАСГ не разработаны. Современные принципы лечения направлены главным образом на устранение или ослабление факторов, ведущих к развитию НАСГ.

WGO, AASLD, ACG, AGA также как и отечественные гастроэнтерологи в качестве терапии первой линии НАЖБП рекомендуют изменение образа жизни (снижение массы тела на 5-10% с помощью диеты и физических нагрузок), коррекция СД, гиперлипидемии, сердечно-сосудистых рисков.

Обоснованием для назначения того или иного препарата (либо комбинации) является его способность воздействовать на один или несколько патогенетических механизмов НАЖБП. **Наибольшие перспективы связаны с препаратами, терапевтическими мишенями которых являются различные звенья воспаления и фиброгенеза в печени.** Необходимо лечение ИР, снижение уровня ТГ и окислительного стресса, коррекция изменений микробиоты кишечника.

Литература

1.Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач – 2008. – http://www.lvrach.ru/2008/02/4829117/ (дата обращения: 01.07.2014).

2. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевтический архив – 2007. – Т. 79. – № (8). – С. 1-4.

3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Методические рекомендации. – М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. – 20 с.

4. Воронина Л.П. Неалкогольный стеатогепатит в практике терапевта // Медицинские новости – 2009. – № 4. – С. 26-29.

5. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // Aliment Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 34. – P. 274-285.

6. Festi D., Colecchia A., Sacco T., Bondi M., Roda E., Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // Obes Rev. – 2004. – Vol. 5. – P. 27–42.

7. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // Semin Liver Dis. – 2008. – Vol. 28. – P. 339–50.

8. Browning J., Szczepaniak L., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology – 2004. – № 40. – P. 1387–95.

9. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // Obesity Reviews – 2010. – Vol. 11. – P. 430–45.

10. Wedemeyer H., Hofmann W.P., Lueth S. et al. ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence // Z. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 48. – P. 46-55.

11. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Российиский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2014. – № 4. – С. 32-38.

12. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения – 2000. – Т. 2. – № 2. – С. 41-45.

13. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. – 1980. – Vol. 55. – P. 434-438.

14. Ильченко Л.Ю., Егорова Е.Г. Неалкогольный стеатогепатит. Качество жизни // Медицина – 2007. – № 4. – С. 37-41.

15. Павлов Ч., Бакулин И. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения // Врач – 2007. – № 10. – С. 24-28.

16. Stefan N., Kantartzis K., Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver // Endocrine Reviews. – 2008. – Vol. 29. – P. 939-960.

17. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии – 2001. – № 2. – С. 12-15.

18. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю., Ильин А.В. Эффективность метформина и больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // Ожирение и метаболизм – 2008. – № 2. – С. 17-21.

19. Mendez-Sanchez N., Arrese M. et al. Current concepts in patho-genesis of nonalcoholic fatty liver disease // Liver intern. – 2007. – Vol. 27. – P. 423-433.

20. Roberts E. A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A «growing» problem? // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46. – P. 1133-1142.

21. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G., Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology – 1994. – Vol. 107. – P. 1103-1109.

22. Федоров И.Г., Байкова И.Е., Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение // Российский медицинский журнал – 2004. – № 2. – С. 46-49.

23. Day C.P., Daly A.K. The genetic basis for non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U., James O.F.W., Dancygier H. (eds). Steatohepatitis (NASH and ASH). – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – P. 43-52.

24. James O.F.W. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U., James O.F.W., Dancygier H. (eds). Steatohepatitis (NASH and ASH). – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – P. 34-39.

25. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии – 2009. – Т. 55. – № 1. – С. 38-44.

26. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Consilium medicum. Гастроэнтерология – 2012. – № 2. – С. 4–10.

27. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James

WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009. – Vol. 120. – P. 1640-1645.

28. Бутрова С.А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении // Лечащий врач – 1999. – http://www.lvrach.ru/1999/07/4527980/ (дата обращения: 07.10.2014).

29. Spalding K.L., Arner E., Westermark P.O. et al. Dynamics of fat cell turnover in humans // Nature – 2008. – Vol. 453. – P.783-787.

30. Vidal-Puig A. NAFLD, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors // Joint EASLAASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease». – Vienna, Austria, 2009. – Program and Abstracts. – P. 17.

31. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном бронхите // Укр. тер. журн. – 2006. – № 2. – С. 100-108.

32. Ratziu V. et al. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH // EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease». – Bologna, Italy, 2009. – Program and Abstracts. – P. 29.

33. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17. – № 4. – С. 30-35.

34. Буеверов А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 3. – С. 2-7.

35. Day C.P., James O.F.W. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? // Gastroenterology – 1998. – Vol. 114. – P. 842-845.

36. Буеверов А.О., Богомолов П.О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатит // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии **–** № 5. **–** 2012. **– С. 12-18.**

37. Винницкая Е.В., Шепелева С.Д., Шулятьев И.С. Неалкогольный стеатогепатит в клинике хронических заболеваний печени // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология – 2003. – № 1. –

С. 123-126.
38. Полунина Т. Е., Маев И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // Consilium medicum. Гастроэнтерология –2012. – № 1. – С. 35–40.
39. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. AASLD Practice guideline. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology – 2012. – Vol. 55. – P. 2005-2023.
40. Lonardo A., Bellini M., Tondelli E. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": should a recently expanded clinical entity be further expanded? (Letter) // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90. – P. 2072-2074.
41. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos study // Hepatology – 2007. – Vol. 46. – P. 1387-1391.
42. Мохорт Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Медицинские новости – 2012. – № 4. – С. 4-10.
43. Yamaguchi K., Yang L., McCall S. et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology – 2007. – № 45. – P. 1366-1374.
44. Treeprasertsuk S., Björnsson E., Enders F. et al. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients // World J. Gastroenterol. – 2013. – 19(8). – P. 1219-1229
45. Kelleher T.B., Afdhal N. Noninvasive assessment of liver fibrosis // Clinics in Liver Disease – 2005. – Vol. 9. – P. 667-683.
46. Castera L., Foucher J., Bertet J. et al. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases // Hepatology – 2006. – № 43. – P. 373-374.
47. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: Пособие для врачей. – М.: Форте принт, 2012. – 52 с.
48. Baldridge A.D., Perez-Atayde A.R., Graeme-Cook F. et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study // J. Pediatr. – 1995. – Vol. 127. – P. 700-704.
49. Pinto H.C., Baptista A., Camilo M.E. et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients // Dig. Dis. Sci. – 1996. – Vol. 41. – P. 172-179.

50. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis // Hepatology – 1999. – Vol. 30. – P. 1356-1362.
51. Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // Hepatology – 1990. – Vol. 12. – P. 1106-1110.
52. Lee R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: tightening the morphological screws on a hepatic rambler // Hepatology – 1995. – Vol. 2. – P. 1742-1743.
53. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group // Lancet – 1981. – Vol. 1. – P. 707-711.
54. Brunt E. Histological grading and stading for nonalcoholic steatohepatitis // Falk Symposium. Steatohepatitis: Abstract. – 2000. – P. 14-15.
55. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatiatis // Semin Liver Dis. – 2004. – Vol. 24. – P. 3–20.
56. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R. et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // Hepatology – 1990. – Vol. 11. – P. 74-80.
57. Maher J. The CYP2E1 knockout delivers another punch: First ASH, now NASH. Nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology – 2001. – Vol. 33. – P. 311-312.
58. Weltman M.D., Farrell G.C., Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation // Gastroenterology – 1996. – Vol. 111. – P. 1645-1653.
59. http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html (дата обращения: 18.10.2014).
60. Lee R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients // Hum. Pathol. – 1989. – Vol. 20. – P. 594-598.
61. Marbet U.A., Bianchi L., Meury U., Stalder G.A. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease // J. Hepatol. – 1987. – Vol. 4. – P. 364-72.
62. Propst A., Propst T., Judmaier G., Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis (Letter) // Gastroenterology – 1995. – № 108. – P. 1607.
63. Mendez-Sanchez N., Arrese M. et al. Current concepts in patho-genesis of nonalcoholic fatty liver disease // Liver intern. – 2007. – Vol. 27. – P. 423-433.
64. Poonawala A., Nair S.P., Thuluvath P.J. Prevalence of Obesity and Diabetes in Patients With Cryptogenic Cirrhosis: A Case-Control Study // Hepatology – 2000. – Vol. 32. – P. 689-692.
65. Fassio E., Alvarez E., Dominguez N. Natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of liver biopsies // Hepatology – 2004. – № 40. – P. 820-826.
66. Angulo P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic

steatohepatitis // Hepatology –1999. – Vol. 30. – P. 1356-1362.
67. Eriksson S., Eriksson K.F., Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition // Acta Med. Scand. – 1986. – Vol. 220. – P. 83-88.
68. Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Ann. Hepatol. – 2002. – Vol. 1. – P. 12-19.
69. Moschetta A. Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut – liver axis // Joint EASLAASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease». – Vienna, Austria, 2009. – Program and Abstracts. – P. 27.
70. Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G. L. et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis // Hhepatology – 2004. – Vol. 39. – P. 188-196.
71. Tilg H., Mae Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1467-1476.
72. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации // http://www.gepatit.ru/lechenie-jbp (дата обращения: 14.02.2014).
73. Dyson J.K. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment // Frontline Gastroenterology – 2014. – Vol. 5. – P. 277-286.