

Д. Ф. Одинец¹, Л. В. Косцова¹, С. В. Тишковский¹,
Е. С. Одинец², А. А. Литвишко³

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница»,²
ГУЗ «Военно-медицинский центр КГБ»³

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смертности, что в первую очередь обусловлено высоким риском прогрессирования с развитием печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Целью настоящего обзора является анализ литературных данных, указывающих на особенности патогенетических механизмов неалкогольной жировой болезни печени, диагностики и тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

D. F. Odinets, L. V., Kostsova, S. V. Tishkovsky, E. S. Odinets, A. A. Litvishko

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Nowadays nonalcoholic fatty liver disease is one of the most widespread diseases in hepatology, leading to life deterioration, invalidization and death rates that first of all is caused by high risk of progressing with development of hepatic insufficiency and hepatocellular carcinoma. The aim of the present review is the analysis of the literature information specifying in features of pathogenetic mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease, diagnostik and patients managment.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, insulinresistance, metabolic syndrome.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется изменениями печени в виде стеатоза, диагностированного при визуализации или гистологически при биопсии печени, у лиц, не употребляющих алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени, не принимающих лекарственные средства со стеатогенным эффектом, не имеющих наследственных заболеваний. В большинстве случаев НАЖБП наблюдается у пациентов с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа, дислипидемией [1].

В 1980 г. J. Ludwig описал характерные гистологические изменения в печени у людей, не употреблявших алкоголь, и определил их как «неалкогольный стеатогепатит». В последующем жировой дистрофии печени стало уделяться большое внимание, появилось много публикаций, а неалкогольный стеатогепатит начали рассматривать как частую патологию печени. В США стали использовать термин «неалкогольная жировая болезнь печени», который в дальнейшем получил повсеместное распространение [2].

Данное заболевание является самостоятельной нозологической единицей, подразделяющейся на 2 стадии:

- стеатоз печени;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Варианты исхода заболевания при прогрессировании НАСГ:

- фиброз печени
- цирроз печени
- гепатоцеллюлярная карцинома

Эпидемиология

Частота НАЖБП в общей популяции весьма вариabельна, зависит от различных социально-экономических факторов и составляет от 17 до 46%. Распространенность во взрослой популяции составляет 20–30% в странах Западной Европы и 15% в странах Азии. НАЖБП и НАСГ строго ассоциируются с наличием и степенью ожирения. Среди больных с выраженным ожирением и индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м² распространенность НАЖБП и НАСГ составляет соответственно 91 и 37%. СД 2 типа – вторая главная причина, с которой ассоциируется НАЖБП; она отмечается не менее чем у 70% пациентов. Даже при отсутствии СД и ожирения НАЖБП ассоциируется с другими компонентами метаболического синдрома (МС). Так, при обследовании больных с НАЖБП без СД около 18% пациентов с нормальной массой тела и 67% больных с ожирением отвечали критериям метаболического синдрома. Среди больных НАСГ преобладают женщины в возрасте 40–60 лет (65–85%), у которых имеет место индекс массы тела более 25 кг/м² и содержание триглицеридов более 200 мг/дл [1].

Патогенез

В настоящее время патогенез НАЖБП принято рассматривать в контексте МС – комплекса метаболических и гемодинамических нарушений, основными клиническими проявлениями которого являются:

висцеральным ожирением (окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин)

артериальной гипертензией
резистентностью к инсулину с гиперинсулинемией,
снижением толерантности к углеводам и, возможным, са-
харным диабетом 2 типа

дислипидемией с триглицеридемией
снижением липопротеинов высокой плотности

Основным метаболическим нарушением, лежащим
в основе НАЖБП, является инсулинорезистентность (ИР).
При ее развитии в первую очередь нарушается баланс ци-
кла глюкоза - свободные жирные кислоты (СЖК; цикл Рэн-
да). Однако механизмы и топография повреждения гепато-
цитов, воспаления, пути формирования периферического
и перигепатоцеллюлярного фиброза остаются неясными.
Несомненная связь НАЖБП с ожирением и степенью ин-
сулинорезистентности очевидна, но также очевидно, что у
большинства людей с этими патогенетическими факторами
выявляется лишь жировая дистрофия печени. Основными
факторами внешней среды, влияющими на риск форми-
рования НАСГ, являются гиперкалорийная диета, низкая
физическая активность, возможно, избыточная бактери-
альная пролиферация в тонкой кишке, ассоциирующаяся
с повышением уровня фактора некроза опухоли - альфа
(ФНО-альфа) в печени [3].

Среди многочисленных потенциальных медиаторов
ИР особую роль играют СЖК, избыточное образование
которых обусловлено в т.ч. усиленным липолизом на фоне
ожирения. Это приводит к накоплению жира в нехарактер-
ных для него органах и тканях, формированию стеатоза
печени и развитию липотоксичности. СЖК обладают пря-
мой (детергентный эффект, генотоксичность) и опосредо-
ванной продуктами окисления липидов (гидроперекиси
липидов, дикарбоксильные жирные кислоты, этерифици-
рованные жирные кислоты, изомеры полиненасыщенных
жирных кислот) токсичностью, приводящей к ингибиро-
ванию К/Na АТФ-азы, угнетению гликолиза, разобщению
окислительного фосфорилирования, активизации PPAR-
альфа пути утилизации избытка СЖК [3, 4].

При нарушении механизмов защиты от СЖК-опосре-
дованной токсичности (белки, связывающие, митохондри-
альное бета-окисление, антиоксиданты, альтернативные
пути метаболизма СЖК в пероксисомах и микросомах)
происходит прямое или индуцированное окислительным
стрессом повреждение митохондрий и апоптоз или некроз
гепатоцитов. Развивается также опосредованный ФНО-
альфа цитолиз [5].

Жировая ткань – один из основных источников цело-
го ряда биологически активных веществ, к числу которых
относятся ФНО-альфа – ключевой медиатор ИР, вызываю-
щий фосфорилирование субстрата-1 инсулинового рецеп-
тора (IRS-1); резистин – другой медиатор ИР; адипонектин
– антагонист резистина; лептин – активатор бета-окисле-
ния жирных кислот и др. При значительном увеличении
массы жировой ткани, особенно ее висцерального пула,
развивается каскад реакций, приводящих к ИР, НАЖБП [6].

Окислительный стресс, в свою очередь, активизиру-
ет NF-κB, который индуцирует воспаление через синтез
молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. «За-
вербованные» (лимфоциты, моноциты, гранулоциты) и
активированные местные воспалительные клетки проду-
цируют реактивный кислород (РК), NO, цитокины и эйкоза-
ноиды. Гепатоциты с признаками стеатоза сами могут про-
дусировать прооксиданты. Это обусловлено активизацией
CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка жирных

кислот, приводящей к избыточному образованию РК (по-
бочный продукт окисления) и формированию пула дикар-
боксильных кислот, являющихся субстратом для бета-окис-
ления [7].

Таким образом, воспаление становится дополнитель-
ным источником прооксидантов в печени, взаимодействующей
с РК и продуктами ПОЛ, продуцированными гепатоци-
тами. Этим обеспечивается каскад реакций, приводящих
к формированию стеатогепатита. Взаимодействие окисли-
тельного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение
функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса
приводит к нарушению равновесия фиброгенеза – фи-
бролиз с активацией фиброгенеза. С клинической точки
зрения это может стать причиной формирования цирро-
за печени.

Хотя точные данные о распространенности стеатоза
печени и НАСГ не известны, большинство исследовате-
лей полагают, что чаще всего встречается стеатоз и ре-
же – НАСГ. Одни авторы считают, что стеатоз печени способ-
ствует развитию воспалительного процесса, другие – что
воспаление обуславливает нарушение функций гепатоци-
тов, развитие стеатоза печени и НАСГ. В свою очередь жи-
ровая дистрофия печени создает предпосылки к развитию
в последней фиброзной ткани, образованию фиброза [1].

В патогенезе НАЖБП выделяют 2 этапа:

- 1 – накопление липидов (триглицеридов) в гепатоцитах
с формированием стеатоза печени (теория «первого толчка»).
- 2 – развитие воспалительного процесса с формирова-
нием стеатогепатита (теория «второго толчка»).

Наиболее важным является 2 этап, поскольку харак-
тер дальнейшего течения НАЖБП и прогноз определяются
выраженностью воспаления и степенью фиброза. Пола-
гают, что «первый толчок» сопровождается повышенным
синтезом жирных кислот и их накоплением в гепатоцитах;
снижением процесса бета-окисления жирных кислот в пе-
ченочных клетках. «Второй толчок» развивается в результа-
те окислительного стресса (каскада ПОЛ) [7].

Диагностика

Первым, и одним из наиболее важных этапов диагно-
стики, является тщательный сбор анамнеза с обязатель-
ным уточнением наличия каких либо заболеваний печени
у родственников пациента (выявление наследственных за-
болеваний печени).

В большинстве случаев, НАЖБП не сопровождается
какими-либо клиническими симптомами. Изредка, воз-
можны: усталость, недомогание, дискомфорт в животе.

Наличие любого из ниже перечисленных проявлений
должно наводить врача на мысль о наличии НАЖБП/НАСГ:

- наличие ожирения (особенно патологического; цен-
тральное ожирение коррелирует с воспалением в печени)
- СД 2 типа
- выявление признаков МС
- ночные апноэ в анамнезе
- наличие ИР
- длительное необъяснимое повышение АСТ, АЛТ [7].

Одним из принципиальных этапов диагностики явля-
ется определение признаков злоупотребления алкоголем
(пороговые значения – 20 г/сут для женщин, 30 г/сут для
мужчин, в пересчете на чистый этанол). Для этого широ-
ко используются – соответствующие специализированные
анкеты – опросники для оценки потребления алкоголя.
Одна из них – анкета CAGE, которая содержит 4 вопроса:

– вы когда-либо чувствовали необходимость сократить употребление алкоголя,
– раздражают ли вас окружающие критикой о вашем пристрастии к спиртному,

- есть ли у вас чувство вины после принятого алкоголя,
- есть ли необходимость выпить первым делом утром.

Анкета CAGE – широко используемый метод скрининга злоупотребления алкоголем и подтверждает клинически значимое потребление алкоголя, если, по крайней мере, один из ответов положительный. Кроме того широко используется тест AUDIT (безопасное употребление алкоголя < 8 баллов).

Клинические находки в случае прогрессирования заболевания: сосудистые звездочки, асцит, гепатомегалия, спленомегалия, пальмарная эритема, желтуха, энцефалопатия.

Методы визуализации стеатоза печени: УЗИ на сегодняшний день, учитывая доступность и невысокую стоимость исследования, используется в качестве скринингового метода для диагностики стеатоза. Основными УЗИ – критериями стеатоза являются повышение эхогенности и увеличение КВР печени (более 140 мм). МРТ – позволяет количественно определять жир в печени, но не позволяет дифференцировать НАСГ и АСГ.

Рутинные лабораторные исследования: на стадии стеатоза лабораторные печеночные показатели, как правило, находятся в пределах нормы. Повышение АЛТ и АСТ указывают на развитие у пациента НАСГ (у 10% пациентов с НАСГ уровни АЛТ и АСТ могут быть нормальными), при повышении уровня СФ и нормальном насыщении трансферрина железом (НТЖ) необходимо всегда исключать НАСГ [5]. Характерно снижение соотношения АЛТ/АСТ менее 1 (это соотношение как правило больше 2 при алкогольном гепатите). Повышение уровня щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) могут свидетельствовать о прогрессировании НАЖБП (развитие фиброза печени).

Лабораторная диагностика для исключения других заболеваний печени:

– Вирусные гепатиты (Hbs-Ag, anti-HCV). Также необходимо помнить, что пациенты могут одновременно иметь и вирусный гепатит и НАЖБП.

– Алкогольная болезнь печени (АБП), включая алкогольный стеатогепатит. Не существует ни одного лабораторного критерия, позволяющего абсолютно точно дифференцировать НАЖБП и АБП. Косвенными признаками, указывающими на АБП могут являться значительное повышение ГГТП, а также повышение MCV и MCH в общем анализе крови при отсутствии у пациента анемии.

– Аутоиммунные заболевания печени (аутоиммунная серодиагностика – ANA, ASMA, AMA, anti LKM)

– Наследственные заболевания печени: наследственный гемохроматоз (СФ, СЖ, НТЖ), болезнь Вильсона (церулоплазмин, суточная экскреция меди с мочой), дефицит альфа 1 – антитрипсина (альфа 1 – антитрипсин), синдром поликистоза яичников [8].

У каждого пациента с НАЖБП важно оценить суррогатные маркеры фиброза (NAFLD fibrosis score – NFS, fibrosis 4 calculator – FIB-4, Enhanced Liver Fibrosis – ELF или FibroTest®) [9, 10, 11], чтобы исключить выраженный фиброз, и если такой возможности нет, следует направить пациента в специализированную клинику для выполнения транзитной эластографии [12, 13]. Если выраженный фи-

броз выявлен, то окончательный диагноз устанавливают с помощью биопсии печени. Пациентов с повышенным риском СД необходимо включить в структурированную программу модификации образа жизни. Пациентов с ожирением рекомендовано включить в структурированную программу снижения массы тела. Наконец, всем пациентам необходимо проводить тщательное обследование сердечно-сосудистой системы [10, 11, 14].

Биопсия печени

Биопсия печени на сегодняшний день считается «золотым» стандартом диагностики хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), однако это инвазивный метод исследования характеризующийся, повышенным риском осложнений, позволяющий максимально точно диагностировать заболевание и его стадию. Благодаря этому методу мы можем оценить: уровень стеатоза, степень фиброза печени, уровень воспаления и цитолиза. Кроме того, не существует ни одного достоверного диагностического метода для дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП, кроме биопсии печени. На сегодняшний день биопсию печени рекомендуют проводить для подтверждения НАСГ, исключения другой патологии печени в случаях:

- повышение уровня ферритина при нормальном НТЖ
- цитопения
- спленомегалия
- наличие клинических признаков ХДЗП
- наличие диабета и длительное повышение АСТ/АЛТ
- ожирение и возраст более 45 лет
- неуточненная гепатомегалия.

НАЖБП является диагнозом исключения, и биопсия печени может быть необходима для уточнения диагноза, стадии заболевания, исключения других заболеваний печени и выборе тактики лечения [14].

Алгоритм диагностики НАЖБП

1. Клинические признаки: абдоминальное ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, метаболический синдром. Изменении печеночных тестов и/или выявление изменений на УЗИ характерных для стеатоза (повышение эхогенности, увеличение КВР печени).

2. Минимальный набор исследований: билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумин, липидограмма; ОАК; Hbs-ag, anti-HCV, ANA, уровень глюкозы натощак; антропометрия: рост, вес, индекс массы тела, окружность талии; определение уровня артериального давления; УЗИ брюшной полости, ФГДС.

3. Дополнительные тесты: КТ, МРТ брюшной полости, если УЗИ не информативна; биопсия печени – при затрудненном диагностическом поиске и у пациентов с высоким риском фиброза печени, серодиагностика наследственного гемохроматоза, болезни Вильсона, дефицита альфа 1 антитрипсина, синдрома поликистоза яичников; аутоиммунных заболеваний печени [15].

Лечение

Основная цель терапии НАЖБП – коррекция инсулинорезистентности и окислительного стресса. На сегодняшний день не разработана точная схема лечения НАЖБП. НАСГ необходимо лечить интенсивно для предотвращения прогрессирования в цирроз [14, 15].

Ключевым моментом в лечении НАЖБП является модификация образа жизни: постепенное снижение веса на

5–10% каждые 6 месяцев достоверно улучшает гистологическую картину печени и лабораторные показатели, но не влияет на фиброз. Диета с умеренным уменьшением калорий (1700–2000 ккал в день) приводит к лучшим результатам по сравнению с низкокалорийной диетой [14, 15].

Только диетические ограничения часто бывают неэффективными и требуют сочетания с другими методами, прежде всего повседневной физической активностью с аэробными нагрузками. Физические упражнения способствуют повышению содержания кислорода в митохондриях и утилизации ЖК путем окисления, что приводит к снижению их аккумуляции и повышению чувствительности к инсулину. Однако физические упражнения сами по себе не достаточны для снижения массы тела у большинства людей, а значительная потеря массы тела вследствие больших физических нагрузок может ассоциироваться с нежелательными морфологическими изменениями печени [1]. Умеренная физическая нагрузка 3–4 раза в неделю должна сопровождаться повышением ЧСС до 60–70% возрастного максимума. Эффективность диеты и физической нагрузки должны оцениваться через 6 месяцев (снижение веса на 5–10%). Если она не эффективна дополнительно вводится фармакологические препараты.

Фармакотерапия

Лекарственную терапию обычно назначают при прогрессирующем НАСГ (мостовидный фиброз и цирроз), а также на ранней стадии НАСГ с повышенным риском прогрессирования фиброза (возраст >50 лет; СД, МС, повышение АЛТ) или при НАСГ с выраженной некрвоспалительной активностью. В настоящее время ни один препарат не был оценен в исследовании III фазы или одобрен регулирующими органами для лечения НАСГ. Таким образом, невозможно рекомендовать определенное лечение, а все препараты применяются по незарегистрированным показаниям. Безопасность и переносимость лекарственной терапии – необходимые условия при сопутствующих патологиях, связанных с НАСГ, и полипрагмазии, которая считается потенциальным источником лекарственных взаимодействий [14].

Для терапии ИР в лечении НАСГ можно использовать пиоглитазон: он способен улучшить все гистологические показатели (за исключением фиброза) и в сравнении с плацебо чаще приводит к регрессу НАСГ. Гистологический эффект наблюдался вместе с улучшением уровня АЛТ и частичной коррекцией ИР [14].

Антиоксиданты могут потенциально оказывать протекторный эффект в отношении структуры печени, пострадавшей от оксидативного стресса, и патогенетически оправданы. Имеются данные о применении целого ряда препаратов с антиоксидантными свойствами из различных фармакологических групп, из числа которых наиболее изучены при НАЖБП витамин Е и бетаин, в том числе в контролируемых исследованиях [16, 17, 18]. Эффективность антиоксидантов в лечении НАЖБП подтверждена ограниченным количеством исследований [8, 14, 15].

В процессе изучения НАЖБП предпринимаются попытки и накапливается опыт использования других препаратов с различными механизмами действия, направленными на коррекцию тех или иных установленных или потенциальных звеньев патогенеза, прежде всего нару-

шений углеводного и липидного обменов. В свете одного из распространенных представлений о возможной роли эндогенных токсинов в генезе НАСГ рассматривается применение пробиотиков в его разрешении в случаях наличия избыточного роста бактерий в кишечнике. Известный факт вторичной перегрузки железа при НАСГ стал поводом для рекомендации ограничения потребления железа с пищей [14].

Литература

1. AGA. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142. – P. 1592–1609.
2. Ludwig, J. Nonalcoholic steatohepatitis / J. Ludwig // *Mayo Clin. Proc.* – 1980. – Vol. 55. – P. 434–438.
3. Trombini, P. Ferritin, metabolic syndrome and NAFLD: elective attractions and dangerous liaisons / P. Trombini, A. Piperno // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 549–552.
4. Reddy, J. K. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Peroxisomal β -oxidation, PPAR- α and steatohepatitis / J. K. Reddy // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 282. – P. 1333–1339.
5. Lipid peroxidation and tissue damage / C. Mylonas [et al.] // *In Vivo*. – 1999. – Vol. 13. – P. 295–309.
6. Insulin resistance-associated hepatic iron overload / M. H. Mendler [et al.] // *Gastroenterology* – 1999. – Vol. 117. – P. 1155–1163.
7. Diehl, A. M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Nonalcoholic liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines / A. M. Diehl // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1–5.
8. Силивончик, Н. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности лечения. // *Мед. новости*. – 2008. – № 8. – С. 8–12.
9. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple Markers / Guha I. N. [et al.] // *Hepatology* – 2008. – Vol. 47. – P. 455–460.
10. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? / McPherson S [et al.] // *Eur J Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 25. – P. 652–658.
11. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease / Wong V. W. [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 454–462.
12. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations / Castera L. [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 828–835.
13. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Wong V. W. [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1862–1871.
14. EASL–EASD–EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / EASL–EASD–EASO // *J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 64. – P. 1388–1402
15. La Brecque D. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. 2012.
16. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment / Ersoz G. [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 124–128.
17. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / Harrison S. A. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 2485–2490.
18. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis / Sanyal A. J. [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 1107–1115.

Поступила 16.08.2017 г.