

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Звенигородская Л. А., Дроздов В. Н., Егорова Е. Г.

ЦНИИ гастроэнтерологии, г. Москва

В последнее время проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) привлекает внимание многих клиницистов, что обусловлено все большей распространенностью и диагностикой данной патологии в популяции. Клинически НАЖБП протекает бессимптомно, и пациенты обращаются за медицинской помощью на стадии уже выраженных изменений в печени. К сожалению, не всегда клиническая картина, инструментальные и лабораторные методы исследования позволяют верифицировать данную нозологию на ранних стадиях. Единственным стандартом определения степени поражения ткани остается морфологическое исследование. В связи с этим проблема ранней диагностики и выявления признаков НАЖБП является чрезвычайно актуальной.

Многие годы изменения печени при нарушении углеводного обмена считали относительно доброкачественным состоянием. В 1980 г., когда Ludwig впервые ввел новое понятие «неалкогольный стеатогепатит», было впервые сформулировано определение [1]. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) расценивался как 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 [2]. В последние несколько лет исследователи уделяют пристальное внимание изучению как в целом жировой болезни печени, так и ее варианта — неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Понятие «НАЖБП» четко очерчено и охватывает спектр поражений печени, включающий жировую дистрофию (ЖД), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) и фиброз (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз) [5].

По ряду факторов патогенез НАЖБП тесно связан с наличием у пациента синдрома инсулинорезистентности (ИР), ожирения, атерогенной дислипидемией и сопутствующей артериальной

гипертензией, то есть компонентами метаболического синдрома [3, 4]. Последние несколько лет предлагается внести неалкогольную жировую дистрофию печени как новый компонент в состав метаболического синдрома.

Одной из особенностей НАЖБП является ее бессимптомное течение, а также сравнительная редкость на стадии выраженного фиброза (цирроза) печени [4].

Чаще всего поражение печени выявляется случайно, во время обследования тучных больных или больных, страдающих сахарным диабетом. Симптомы НАЖБП свидетельствуют в пользу самого факта поражения печени, однако не коррелируют со степенью его тяжести.

Клинически пациента может беспокоить тяжесть в правом квадранте живота, утомляемость. Объективно может определяться гепатомегалия. Но данные клинические признаки малоспецифичны. При объективном осмотре у 30–100% пациентов выявляется повышение массы тела [6, 7]. На более выраженных стадиях НАЖБП могут появиться кожный зуд, анорексия, малые печеночные знаки, вплоть до появления симптомов печеночной недостаточности при развитии портальной гипертензии [5].

Инструментально (по данным УЗИ или компьютерной томографии) верифицируется гепатомегалия, косвенно возможно определить степень стеатоза и зарегистрировать формирование портальной гипертензии.

При лабораторных исследованиях пациентов с НАЖБП цитолитический синдром описывается у 50–90% больных. АЛТ при этом бывает выше АСТ, коэффициент де Ритиса редко превышает 2. Уровень печеночных трансаминаз, как правило, не превышает норму более чем в четыре раза. Исследование Botnu и соавт., проведенное в 2001 г. в Финляндии и Швеции с использованием новых критериев диагностики метаболического синдрома, показало, что инсулинорезистентность при нормальной толерантности к глюкозе встречается у 10% женщин и 15% мужчин, при нарушенной толерантности к глюкозе — у 42% женщин и 64% мужчин, а при



сахарном диабете 2 типа — у 78 % женщин и 84 % мужчин [8].

Данные о высокой распространенности инсулинорезистентности в популяции свидетельствуют, что диагностика инсулинорезистентности является в настоящее время приоритетной проблемой.

Методики определения инсулинорезистентности разделяют на прямые и непрямые. К прямым (экзогенным) методам относятся инсулиновый тест толерантности (ИТТ), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ) и эугликемический гиперинсулинемический клэмп (ЭГК). Наиболее надежным и точным является клэмп-тест, однако его стоимость и трудоемкость ограничивает применение в широкой практике.

Непрямые методы (эндогенные) оценивают действие эндогенного инсулина. Это пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозо-толерантный тест (ВВГТТ) и постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой (ПИГМО).

Пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ) наиболее часто применяется в клинической практике как скрининговый метод. Широкое использование метода обусловлено простотой исполнения, неинвазивностью, физиологичностью и экономичностью. Хотя ПГТТ не позволяет произвести оценку инсулинорезистентности, а лишь определяет наличие и степень выраженности гиперинсулинемии, с клинической точки зрения определение последней представляется не менее важным, чем собственно инсулинорезистентности. Концентрацию глюкозы крови натощак более 5,5 ммоль/л расценивают как гипергликемию натощак [9], а более 6,7 ммоль/л — как сахарный диабет [10].

Между тем как синдром инсулинорезистентности достаточно хорошо изучен, остаются невыясненными процессы патогенеза и характер поражения ткани печени при ИР.

В литературе к настоящему времени накоплено достаточно данных об изменениях при неалкогольной жировой болезни печени. Одни авторы придерживаются мнения, что первоначальные изменения в печени опосредованно приводят к феномену инсулинорезистентности. Другие считают, что сама инсулинорезистентность является причиной развития НАЖБП. В связи с этим цель данного исследования — установить взаимосвязь между наличием инсулинорезистентности и лабораторными изменениями, сцепленными с поражением печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 126 пациентов с признаками неалкогольной жировой болезни печени различной степени, среди которых 71 женщина (56,34 ± 4,41 %) в возрасте 50,9 ± 1,89 лет и 55 мужчин (43,65 ± 4,41 %) в возрасте 41,6 ± 6,22 года. Из них

не имело нарушений углеводного обмена 86 (68,2 % ± 4,1) пациентов, нарушение толерантности к глюкозе было у 40 человек (31,7 ± 4,1 %).

В исследование не включались больные с алкогольной, вирусной, аутоиммунной болезнью печени, болезнями накопления, лекарственным поражением печени и онкологические больные. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Всех больных обследовали по схеме: анализ жалоб, анамнез, клинико-инструментальные исследования.

Проводилось объективное исследование трофологического статуса, анкетирование больных с помощью опросника SF 36.

Функциональное состояние печени оценивали по активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), протромбина. Биохимические исследования проводились с помощью коммерческих наборов реактивов фирмы Olimpus (Япония) на биохимическом анализаторе Olimpus 400 (Япония).

Определялся липидный спектр крови: общий холестерин (ХС), липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ).

Для выявления нарушения толерантности к глюкозе проводился пероральный глюкозотолерантный тест.

Для уточнения характера и степени поражения печени 27 больным проведена пункционная биопсия печени. Пункция печени проводилась под ультразвуковым (УЗИ) контролем иглой Менгини.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным клинико-лабораторного обследования, 62 (49,28 ± 4,5 %) пациентам был поставлен диагноз стеатоза печени, у 64 человек (50,79 ± 4,5 %) был верифицирован неалкогольный стеатогепатит.

По клиническим проявлениям, данным биохимических исследований, больные представляли собой классическую группу пациентов с НАЖБП. Средние значения биохимических показателей в данной группе больных представлены в *табл. 1*.

В группе больных с НАЖБП отмечалось повышение уровня трансаминаз, ГГТП по сравнению с нормальными значениями. Также было выявлено нарушение липидного обмена — увеличение триглицеридов.

Определение инсулинорезистентности проводилось с помощью перорального глюкозо-толерантного теста. При анализе группы 126 пациентов с НАЖБП у 78 человек (61,9 ± 2,7 %) не отмечалось нарушения толерантности к глюкозе, у 48 (38,09 ± 7,0 %) — была выявлена инсулинорезистентность.

Таблица 1

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С НАЖБП,
M ± M (N = 126)**

Показатели	Больные НАЖБП	Норма
АлАТ (Е/л)	63,41 ± 0,53*	5 – 34
АсАТ (Е/л)	50,60 ± 0,42*	5 – 31
ЩФ (Е/л)	146,70 ± 1,26	30 – 120
ГГТП (Е/л)	138,19 ± 2,29*	7 – 24
Глюкоза крови, ммоль/л	5,80 ± 0,32	3 – 6,4
Холестерин, ммоль/л	5,94 ± 0,32	3,1 – 5,2
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,63 ± 0,04*	2,1 – 3,4
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,97 ± 0,06	1,1 – 2,3
ТГ, моль/л	2,30 ± 0,03*	0,0 – 1,7

* $p < 0,05$ по сравнению с нормальным уровнем значений.

Группу больных без нарушений толерантности к глюкозе составили 45 (57,64 ± 4,4%) женщин в возрасте 51,69 ± 1,89 года и 33 (42,35 ± 4,4%) мужчины в возрасте 41,64 ± 2,42 года. При объективном исследовании отмечалась повышенная масса тела, по данным биохимического исследования отмечалась умеренная активность трансаминаз (табл. 2).

При сравнении лабораторных показателей у женщин были выявлены более высокие значения трансаминаз, ГГТП и ЩФ, чем у мужчин. Однако нарушения липидного обмена были больше выражены у мужчин: уровни ХС-ЛПНП, ТГ у них отмечались выше, чем у женщин.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ УРОВНЯ ЦИТОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ НТГ, M ± M

	Без НТГ (n = 78)	С НТГ (n = 48)
ИМТ, кг/м ²	33,71 ± 0,13	33,57 ± 0,31
АлАТ, Е/л	50,54 ± 5,97	118,16 ± 3,77*
АсАТ, Е/л	42,05 ± 4,19	77,81 ± 2,73*
ЩФ, Е/л	188,77 ± 6,64	138,76 ± 1,92*
ГГТП, Е/л	164,82 ± 12,05*	115,11 ± 2,45

* $p < 0,05$ — достоверность между группами больных с НТГ и без нее.

Как видно из представленной таблицы, все пациенты с НАЖБП имели повышенную массу тела. Не отмечено достоверных различий в группе больных без НТГ по ИМТ. В группе пациентов с НТГ достоверно различались показатели АлАТ, АсАТ, ГГТП и ЩФ.

Для уточнения характера поражения печени была проведена пункционная биопсия печени 27 больным с клинически верифицированной НАЖБП (n = 27). Морфологически верифицирован неалкогольный стеатогепатит у 19 (70,3 ± 8,8%) пациентов, у остальных 8 (29,62 ± 8,8%) — портальный, перипортальный и лобулярный гепатит различной степени активности.

Среди пациентов с морфологически доказанной неалкогольной жировой болезнью печени 14 (70 ± 8,8%) женщин в возрасте 48,93 ± 2,28 года и 5 мужчин (30 ± 8,8%) в возрасте 40,66 ± 4,2 года.

По наличию инсулинорезистентности пациенты были разделены на две группы: 1 группа — с ИР (наличие ИР было подтверждено глюкозотолерантным тестом), 2 группа — без ИР. Не было получено достоверной связи наличия инсулинорезистентности с активностью цитолитического синдрома ($r = -0,34$, $p < 0,33$) и синдрома холестаза ($p = -0,7$, $p < 0,05$). Однако при этом получена четкая прямая корреляция между уровнем глюкозы после проведения перорального глюкозотолерантного теста и дислипидемией ($r = 0,99$, $p < 0,005$).

Был проведен анализ групп пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП с синдромом ИР и без нее. Результаты представлены в табл. 4.

Таким образом, можно сделать вывод, что инсулинорезистентность является дополнительным этиологическим фактором в развитии НАЖБП, что находит

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА У ПАЦИЕНТОВ С МОРФОЛОГИЧЕСКИ ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ НАЖБП, М ± М		
	Женщины (n = 14)	Мужчины (n = 5)
Глюкоза, ммоль/л	6,04 ± 0,31	5,62 ± 1,09
АлАТ, Е/л	113 ± 7,81 *	58,76 ± 6,52
АсАТ, Е/л	79,57 ± 5,61*	35,90 ± 2,85
ЩФ, Е/л	131,42 ± 4,94*	99,16 ± 5,04
ГГТП, Е/л	110,99 ± 5,3*	61,04 ± 4,81
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,00 ± 0,09	4,65 ± 0,42*
ХС-ЛПВП, моль/л	1,25 ± 0,2	0,91 ± 0,01
ТГ, ммоль/л	2,06 ± 0,08	3,57 ± 0,48*

* $p < 0,05$ между мужчинами и женщинами с верифицированной НАЖБП.

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИР У ПАЦИЕНТОВ С МОРФОЛОГИЧЕСКИ ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ НАЖБП, М ± М		
	Нет ИР (n = 6)	С ИР (n = 13)
АлАт, Е/л	86,36 ± 8,28	114,95 ± 7,22*
АсАт, Е/л	48,65 ± 2,92	76,37 ± 4,84*
ЩФ, Е/л	193,18 ± 16,1	132,02 ± 3,54*
ГГТП, Е/л	146,65 ± 27,6	135,52 ± 7,56
Холестерин об., ммоль/л	6,31 ± 0,26	6,61 ± 0,08
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,75 ± 0,34	4,38 ± 0,09*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,36 ± 0,02	1,22 ± 0,02
ТГ, ммоль/л	1,41 ± 0,1	2,51 ± 0,08*

* $p < 0,05$ между пациентами с морфологически доказанной НАЖБП с ИР и без нее.

Таблица 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИР, М ± М		
	При стеатозе (n = 6)	При стеатогепатите (n = 21)
ИГА	2,3 ± 0,74	4,6 ± 0,94
ИС	3,0 ± 0,01	1,88 ± 0,94
АлАТ	30,57 ± 5,02	143,18 ± 6,68*
АсАТ	25,35 ± 3,2	92,8 ± 5,01*
ЩФ	130,10 ± 15,41	138,24 ± 13,18
ГГТП	70,10 ± 12,24	123,33 ± 20,05

* $p < 0,05$ между пациентами со стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом.
ИС — индекс стеатоза.

подтверждение во многих публикациях [11, 12, 13, 14]. Если в группе без ИР активность печеночных трансаминаз составила две-три нормы, то во 2 группе, с ИР, показатели цитолитического синдрома повышались до четырёх норм. Уровень холестаза невыраженно отличался у пациентов 1 и 2 групп.

Характерной особенностью при исследовании липидного спектра крови являлась гипертриглицеридемия в группе больных с ИР.

У пациентов с нормальным уровнем трансаминаз, по данным морфологии, возможны наличие жировой инфильтрации, выраженное воспаление, фиброз. У четырёх больных были признаки формирования цирротических изменений. При сравнении индекса стеатоза и индекса гистологической активности (ИГА) уровень трансаминаз последней более тесно коррелирует с лабораторными показателями.

При сравнительной характеристике данных морфологического исследования (оценивались индекс стеатоза, индекс гистологической активности [ИГА]) и уровня глюкозы после проведения ГТТ получена положительная корреляция (с индексом стеатоза [$r = 0,32, p = 0,33, n = 27$] и ИГА [$r = 0,12, p = 0,71, n = 27$]). Также положительная корреляция наблюдалась между ГТТП, ЩФ и признаками морфологической активности печени (индексом стеатоза и ИГА). При проведении корреляционного анализа между изменениями, по данным морфологии и ТГ, положительный результат получен с индексом стеатоза ($r = 0,25, p = 0,74, n = 27$).

Наличие инсулинорезистентности у больного с чувствительностью 75 % и специфичностью 50 % свидетельствует о возможном развитии НАЖБП.

Прогностическая ценность отрицательного результата составила 23,3 %, положительного — 18,1 %.

Отношение правдоподобия положительного результата — 1,5, отрицательного — 0,125.

Данные статистического анализа свидетельствуют о невысокой специфичности ГТТ для диагностики НАЖБП. Вероятность наличия у пациента неалкогольного стеатогепатита при положительном ГТТ невысока и составляет 1,5 : 1. Однако отрицательный ГТТ может с вероятностью 1 : 8 свидетельствовать об отсутствии у больного неалкогольного стеатогепатита.

ВЫВОДЫ

1. У 74 % пациентов с наличием инсулинорезистентности нами были выявлены клинические признаки неалкогольной жировой болезни печени.
2. Морфологически подтвержденная НАЖБП отмечалась у $70,3 \pm 8,8$ % больных с ИР.
3. У пациентов с инсулинорезистентностью в нарушении обмена липидов преобладали повышение ХС-ЛПНП и гипертриглицеридемия.
4. Наличие инсулинорезистентности достоверно коррелировало с морфологическими изменениями в печени, проявляющимися развитием НАЖБП.
5. Не получено достоверной зависимости между инсулинорезистентностью и степенью морфологических изменений.
6. Невысокая специфичность (50 %) глюкозотолерантного теста для диагностики НАЖБП требует морфологического подтверждения данного заболевания.

Таблица 6

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИР И БЕЗ ИР, $M \pm M$

	С ИР ($n = 18$)	Без ИР ($n = 9$)
ИГА	$3,76 \pm 0,65$	$3,5 \pm 0,69$
ИС	$1,85 \pm 0,22$	$2,00 \pm 0,38$
АлАТ	$118 \pm 26,33^*$	$60,40 \pm 17,92$
АсАТ	$77,81 \pm 19,05$	$45,55 \pm 12,87$
ЩФ	$136,64 \pm 13,57$	$179,75 \pm 42,3$
ГТТП	$110,80 \pm 17,36$	$146,50 \pm 73,4$

* $p < 0,05$ между лабораторно-морфологическими показателями у пациентов с ИР и без нее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанов, Ю. М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова. — Кафедра гастроэнтерологии и терапии факультета последилового образования Днепропетровской государственной медицинской академии, 2004 г.
2. де Мура, М. Карнейро / М. Карнейро де Мура // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 3. С. 12–15.
3. Shet, S. G. Nonalcoholic Steatohepatitis / S. G. Shet, F. D. Gordon, S. Chopra // Ann. Intern. Med. 1997. P. 137–145.
4. Буеверов, А. О. Многофакторный генез жировой болезни печени / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // Гепатологич. форум. 2006. С. 6–12.
5. Богомолов, П. О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П. О. Богомолов, Т. В. Павлова // Фарматека. № 10 (73). Гастроэнтерология.
6. Wanless, I. R. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors / I. R. Wanless et al. // Hepatology. 1990. Vol. 11. P. 74–80.
7. Lee, R. G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients / R. G. Lee // Hum. Pathol. 1989. Vol. 20. P. 594–598.
8. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia study // Diabetes. 2000. Vol. 49, № 6. P. 975–980.
9. Bergman, R. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man / R. Bergman, L. Phillips, C. Cobelli // J. Clin. Invest. 1981. Vol. 68. P. 1456–1467.
10. World Health Organization: report of a WHO consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. — Geneva: World Health Organization, 1999.
11. Marceau, P. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity / P. Marceau, S. Biron, F.-S. Hould et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. P. 1513–1517.
12. Larter, C. Z. Farrell insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: which is the best target to treat? / C. Z. Larter, C. Geoffrey // J. Hepatol. 2006. Vol. 44, № 2. P. 253–261.
13. Bugianesi, E. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease / E. Bugianesi, A. J. McCullough, G. Marchesini // Hepatol. 2005. Vol. 42, № 5. P. 987–1000.
14. Utzschneider, K. M. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease, division of metabolism, endocrinology and nutrition / K. M. Utzschneider, S. E. Kahn. — Seattle, Washington 98108: Department of medicine, veterans affairs puget sound health care system and University of Washington.