

# Неалкогольная жировая болезнь печени (Обзор литературы)

А. Х. ОДИНЦОВА, заведующая гастроэнтерологическим отделением РКБ.

Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время рассматривается как клинико-гистологическая группа заболеваний. Она включает широкий спектр поражений печени от неосложненного стеатоза до стеатогепатита, стеатонекроза, выраженного фиброза. Фактически, неалкогольный стеатогепатит может быть частым предшественником криптогенного цирроза печени.

## История

Связь макровезикулярного стеатоза печени с воспалительными изменениями и фиброзом у лиц с ожирением была известна в течение нескольких десятилетий. Однако в большинстве случаев эти данные игнорировались и не ставился вопрос о нозологической форме до тех пор, пока не появились сообщения Catlin R., McGil D. B. (1,2), документирующие развитие печеночной недостаточности у некоторых больных после хирургического еюноилеального шунтирования по поводу ожирения. Гистология печени у таких больных была неотличима от изменений печени, наблюдаемых при алкогольном гепатите, и включала макровезикулярный стеатоз, тельца Мэллори, баллонную дегенерацию, некроз гепатоцитов и фиброз (3). Подобные печеночные изменения в последующем были описаны у больных с ожирением, не употреблявших алкоголь и не подвергшихся операции для снижения веса, а также у больных сахарным диабетом. В 1980 году Ludwig с сотр. предложил термин неалкогольного стеатогепатита для описания гистологических изменений, сходных с алкогольным гепатитом, у лиц, не употребляющих алкоголь.

## Распространенность

Истинная распространенность НАСГ не известна, так как для постановки диагноза необходимо исследование биопсии печени, которое проводится по показаниям в определенных группах больных. Жировая болезнь печени была обнаружена у 20% из 126 здоровых взрослых с нормальным уровнем АЛТ, которые обследовались как доноры для трансплантации печени (4). Эти данные совпадают с результатами, полученными при биопсии печени у жертв автомобильных и авиационных катастроф (5).

Несмотря на ограничения публикуемых данных некоторые факты являются постоянными. НЖБП встречается во всех возрастных группах. Частота тем выше, чем больше масса тела. Было показано, что стеатоз встречается у 10-15% лиц с нормальным весом и у 70-80% лиц с ожирением, соответственно частота НАСГ составляет 3 и 15-20% (6). Во всех возрастных группах именно ожирение обуславливает частоту стеатогепатита. Большинство больных с НАСГ (60-95% в большинстве исследований) имеют избыточную массу тела (ИМТ выше 25) либо ожирение (ИМТ выше 30). Имеется тенденция к центральному распространению жира (туловище или живот) (7).

Последние данные свидетельствуют, что около 20-30% взрослых в США и в Западных странах имеют чрезмерное накопление жира в печени, из них у 10% (2-3% взрослого населения) имеется НАСГ (8, 9). В од-

ном исследовании 351 аутопсий лиц, не употреблявших алкоголь, было показано, что частота стеатогепатита у лиц с нормальным весом 2,7%, а при ожирении 18,5% (6).

## Этиологические факторы

Этиологические факторы, участвующие в развитии НЖБП:

Неалкогольный стеатогепатит первичный:

1. Ожирение.
2. Диабет.
3. Гиперлипидемия.

Неалкогольный стеатогепатит вторичный.

Лекарства:

1. Амiodарон.
2. Глюкокортикоиды.
3. Синтетические эстрогены.
4. Тамоксифен.

Хирургические операции:

1. Еюнальный шунт.
2. Гастропластика при ожирении.
3. Билиопанкреатические обходные анастомозы.
4. Резекция тонкой кишки.

Другие метаболические факторы:

1. Полное парентеральное питание.
2. Острое голодание.
3. Быстрая потеря веса.

Прочие:

1. Избыточный бактериальный рост (еюнальный дисбактериоз).
2. Липодистрофия.
3. Абетапопротеинемия.
4. Болезнь Вебера-Крисчена.

## Патогенез

Патогенез до сих пор неизвестен. Стеатоз печени без гепатита является частой гистологической находкой, наблюдаемой гораздо чаще, чем стеатогепатит. Исследования последних лет показали, что 75% больных НАСГ — женщины, 69-100% — лица с ожирением и около 30% — с сахарным диабетом 2-го типа, то есть заболевание наиболее часто сочетается с ожирением, диабетом и гиперлипидемией (10). Некоторые авторы рассматривают НАСГ как часть метаболического синдрома, характеризующегося ожирением, гиперинсулинемией, периферической инсулиновой резистентностью, диабетом, гипертриглицеридемией и гипертензией.

Ожирение обеспечивает избыток триглицеридов, которые накапливаются в печени. Неясно, является ли накопление жира в печени ответственным за последующее воспаление, или же воспаление, вызванное какой-либо причиной, приводит к дисфункции гепатоцита с развитием стеатоза. Жировая печень не всегда сочетается с воспалением и фиброзом. Взаимоотношения между стеатозом, стеатогепатитом и фиброгенезом требуют дальнейшего уточнения.

Наиболее привлекательным объяснением развития воспаления является нарушенное перекисное окис-

...→

ление липидов или окислительный стресс. Повышенное образование реактивных метаболитов кислорода и свободных радикалов вызывает перекисидацию боковых цепей жирных кислот в клеточных мембранах, что приводит к повреждению клеток.

Другим пусковым механизмом воспаления является бактериальный эндотоксин, так как он вызывает образование провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей альфа.

#### Клиническое течение болезни

Естественное клиническое течение болезни плохо изучено. Женский пол, избыточный вес и диабет рассматриваются как факторы риска для прогрессирования. Может наблюдаться обратное развитие после снижения веса. Однако, с другой стороны, описаны случаи рецидивов после трансплантации печени. Гистологическое прогрессирование наблюдается у 38% больных в течение 3,5 лет (11); среди этих 49 больных, однако, только у одного развилась печеночная декомпенсация и у 15% цирроз. Напротив, Powell и соотр. наблюдали прогрессирование только у 5% больных (12). В целом, принято считать, что заболевание протекает через определенные гистологические стадии, включающие стеатоз, стеатогепатит, стеатогепатит с фиброзом и цирроз. Было замечено, что при развитии цирроза жировые изменения могут исчезать.

#### Клиника

Большинство больных НЖБП асимптомны. Заболевание выявляется случайно при проведении рутинных лабораторных тестов или при исследовании в связи с другими состояниями, такими как ожирение, диабет или гипертензия. У многих асимптомных больных обнаруживается повышение АЛТ при исследовании печеночных проб при лечении антигиперлипидемическими препаратами. НЖБП — наиболее частая причина необъяснимого повышения АЛТ при исключении гепатита С и других хронических заболеваний печени. Если симптомы имеются, то, как правило, неспецифичны. Утомляемость, наверное, наиболее частый сообщаемый симптом, не коррелирует с тяжестью гистологического повреждения. Другим частым симптомом является дискомфорт в правом подреберье. Небольшая часть больных жалуется на зуд, анорексию и тошноту. Развитие анasarки, асцита, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода или симптомов печеночной энцефалопатии указывает на декомпенсированный цирроз. Желтуха также возникает на поздних стадиях болезни.

При физикальном осмотре больных не обнаруживается патогномоничных признаков. Ожирение является наиболее частым нарушением и встречается у 30-100% больных (13). Гепатомегалия встречается у 50% больных в различных исследованиях. При развитии цирроза выявляются сосудистые звездочки, пальмарная эритема, желтуха, отеки, портальная гипертензия.

Печеночные трансаминазы могут быть повышены в 2-4 раза, однако, по некоторым данным, уровень трансаминаз не имеет корреляции с тяжестью заболевания (13). Уровень билирубина обычно не повышается. Гипербилирубинемия редко превышает 25-35 ммоль/л. Щелочная фосфатаза повышена у 39-59% больных. Хотя уровень гамма-глутамилтрансферазы может быть повышен, данных о степени и частоте повышения нет. Гипоальбуминемия и гипопротромбинемия не характерны (14).

#### Гистологические критерии диагноза

Не существует общепринятой шкалы для определения активности и стадии стеатогепатита. Гистологическая степень активности отражает тяжесть гепатита, а стадия — степень фиброза. Brunt с соавт. предложили 10 показателей для определения гистологической активности и стадии болезни. Были включены печеночный макровезикулярный стеатоз, баллонная дегенерация гепатоцитов, внутриацинарное воспаление, воспаление портальных трактов, гиалин Меллори, ацидофильные тельца, гликоген в ядрах, липогранулемы, гепатоцеллюлярное железо. Каждый из этих показателей рассматривается отдельно. Оцениваются три параметра печеночного фиброза: перисинусоидальный, портальный и мостовидный фиброз. Основываясь на этих данных, активность воспаления и некроза делится на 3 степени (легкую, умеренную и тяжелую). Стадия болезни классифицируется от 1 до 4 в зависимости от степени фиброза.

Стеатоз печени в основном макровезикулярный и первоначально определяется в 3-й зоне (цетролобулярно), но может быть и микровезикулярным или смешанным и распространяться в зоне 2 ацинуса. Некроз обычно занимает периферические зоны дольки, клеточная воспалительная реакция характеризуется инфильтрацией лимфоцитами, мононуклеарами и нейтрофилами. Имеется баллонная дегенерация гепатоцитов, гиалиновые тельца Меллори, которые небольших размеров и разбросаны преимущественно цетролобулярно. Фиброз развивается преимущественно в 3-й зоне в перивеллюлярном и перивенулярном пространствах.

Американская гастроэнтерологическая ассоциация разработала рекомендации по диагностике и лечению больных НЖБП (15).

#### Когда нужно заподозрить НЖБП?

НЖБП надо заподозрить у больных с факторами риска этого заболевания. Факторы риска включают ожирение, сахарный диабет, гипертриглицеридемию, тяжелую потерю веса (особенно у больных с ожирением), специфические синдромы, связанные с инсулиновой резистентностью (липоатрофический диабет). НЖБП также должна рассматриваться при проведении дифференциального диагноза у лиц с повышенными сывороточными аминотрансферазами, получающих лекарства, связанные с развитием болезни. Также необходимо помнить о возможности НЖБП у больных с повышением АЛТ при исключении других причин.

#### Обследование лиц с подозрением на НЖБП

##### 1-й этап

На первом этапе проводится анализ АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (биохимических маркеров повреждения печени) и холестерина, сывороточного билирубина, альбумина и протромбина (показателей функции печени).

##### 2-й этап

Для исключения вирусных гепатитов проводится исследование на маркеры гепатитов С и В.

##### 3-й этап

На 3-м этапе оценивается прием этанола. Желательно заключение трех независимых врачей, беседа с родственниками и информация участкового врача.

Продолжение на 30-й стр.

... 7

# Неалкогольная жировая болезнь печени (Обзор литературы)

Окончание. Начало на 28-й стр.

## 4-й этап

На 4-м этапе проводятся дополнительные методы исследования для подтверждения диагноза НЖБП. УЗИ, КТ, ЯМР позволяют исключить заболевания желчевыводящих путей и очаговые болезни печени, которые могут быть причиной повышения аминотрансфераз. Однако они не могут помочь в дифференциальном диагнозе стеатоза, стеатогепатита и стеатогепатита с фиброзом. УЗИ немного чувствительнее, а КТ более специфично, но и более дорого. В общей практике обычно используется один из этих методов. При УЗИ выявляется гиперэхогенная или яркая печень за счет диффузной жировой инфильтрации. Однако эти неспецифичные находки не должны использоваться для постановки диагноза НАСГ.

Диагноз стеатогепатита или стеатоза, степень активности и стадия могут быть определены только при биопсии печени. Решение о проведении биопсии печени включает оценку специфических клинических обстоятельств у конкретного больного с подозрением на НЖБП (5-й этап). Цена и риск биопсии могут перевешивать ценность информации, полученной при биопсии, в оценке прогноза и выбора тактики лечения. Если принимается решение об отказе от биопсии, то необходимо обсудить возможные последствия с больным.

Биопсия печени должна проводиться у больных с подозрением на НЖБП при наличии одного из следующих клинических или лабораторных симптомов:

1. Периферические признаки хронического заболевания печени.
2. Спленомегалия.
3. Цитопения.
4. Нарушенные показатели железа.
5. Диабет и/или значительное ожирение у лиц старше 45 лет.

При отсутствии этих признаков биопсия печени откладывается на 6-12 месяцев с рекомендацией снизить вес на 4,5-6 кг. Биопсию печени можно не проводить, если на фоне снижения веса происходит нормализация печеночных проб.

## Лечение НЖБП

Лечение направлено на коррекцию факторов риска НЖБП, то есть снижение веса, контроль сахарного диабета, нормализация липидного обмена. Одновременно назначаются препараты с гепатопротективным эффектом.

Больные с избыточной массой тела и НЖБП должны быть включены в программу по снижению веса. Первичной целью является снижение веса на 10% от исходного уровня. Потеря веса должна составлять 0,5-1 кг в неделю. Диетические рекомендации включают снижение калорийности, содержания насыщенных жиров и сокращение общего количества жира ниже 30% от общей калорийности. Необходимо рекомендовать диету с увеличением содержания волокон и уменьшением насыщенных жиров, несмотря на отсутствие доказательств. Диета назначается вместе с физическими упражнениями. Физические упражнения могут помочь в снижении веса и восстановлении чувствитель-

ности к инсулину. Роль фармакологических препаратов, снижающих вес у больных НАСГ, не изучена.

Гипертриглицеридемия часто сопутствует НАСГ. Влияние гиполипидемических препаратов продолжает изучаться. В одном контролируемом исследовании назначение клофибрата не привело к улучшению функции печени и гистологической картины. В другом небольшом контролируемом исследовании назначение гемфиброзила привело к улучшению функциональных проб печени, но нет данных о гистологических изменениях. В целом эта группа препаратов в настоящее время не используется для лечения НАСГ.

Назначение метформина, препарата, уменьшающего резистентность к инсулину, может привести к нормализации функциональных проб печени.

Из группы гепатопротекторов изучено применение витамина Е (400 МЕ в день, per os), урсодезоксихолевой кислоты (10-15 мг/кг), лецитина. Однако требуются дальнейшие исследования для определения лечебной тактики.

## Список использованной литературы:

1. Catlin R. Liver dysfunction after intestinal bypass. JAMA 1963; 185:1693.
2. McGill D. B., Humpherys S. R., Baggenstoss A. H., Dickson E. R. Cirrhosis and death after jejunoileal shunt. Gastroenterology 1972; 63:872.
3. Peters R. L., Gay T., Reynolds, T. B. Post-jejunoileal-bypass hepatic disease. It's similarity to alcoholic hepatic disease. Am J Clin Pathol 1975; 63:318.
4. Marcos A., Fisher R. A., Ham J. M., et al. Selection and outcome of living donors for adult right lobe transplantation. Transplantation 2000; 69:2410.
5. Underwood Ground K. E. Prevalence of fatty liver in healthy male adults accidentally killed. Aviat Space Environ Med 1984; 55:59.
6. Wanless I. R., Lentz J. S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990; 12:1106.
7. Eldon A. Shaffer. Nonalcoholic steatohepatitis: More than just being fat. The Canadian J of Gastroenterology 2002 May, Vol. 16, Num. 5.
8. Неалкогольный стеатогепатит: заключение AASLD тематической конференции. Hepatology 2003 May, 37 (5):1202-19.
9. Jog D., Thava V. K. Scott B. B. Eur. J. Gastroenterol Hepatol 2003 May, 15 (5):539-43.
10. Oliver F. W. Jamus. Christopher P. Day. J of Hepatology 1998 495, 501.
11. Lee R. G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Pathol 1989, 20:594-8.
12. Powell E. E. Cooksley W. G. Hanson R. et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of 42 patients for up to 21 years. Hepatology 1990, 11:74-80.
13. Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B., Oh B. J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with hit herto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55:434.
14. Hep Net — Nonalcoholic steatohepatitis ULDH 98 Denis Marleau MD Professor of Medicine Liver Unit Sain-Luc Campus Centre Hospitalier d I, Université de Montreal CHUM.
15. American Gastroenterological Association. Position and policy statement: Policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. Gastroenterology 1995; 108:925.



Центр Внедрения  
**ПРОТЕК**  
Казанский филиал

**Компетентность, оперативность, надежность!**

Наш адрес: г. Казань, ул. Восстания, д. 100.  
Тел.: (8432) 41-55-72, 41-55-12, 41-55-42.

Представительство в г. Набережных Челнах:  
тел.: (8552) 56-54-31, 34-06-89, 34-99-96.