

Неалкогольный стеатогепатит: факторы риска и диагностика

Л.А. Адамс, медико-фармакологический факультет Университета Западной Австралии, **А.Е. Фельдштейн**, отделение клеточной биологии и детской гастроэнтерологии Клиники г. Кливленда, США

Неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) называют гистологические изменения печени – стеатоз, воспаление и гепатоцеллюлярное повреждение, – не связанные с чрезмерным употреблением алкоголя. (Чрезмерным считается употребление алкоголя, превышающее (в пересчете на этиловый спирт) 20 г/сут для женщин и 30 г/сут для мужчин.) В большинстве случаев НАСГ сопровождается инсулинорезистентностью и, соответственно, часто определяется у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а также у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

НАСГ является частью гистологического спектра неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в который также входит жировая инфильтрация печени в отсутствие повреждения и воспаления последней (простой стеатоз). Суммарная распространенность НАСГ и простого стеатоза в развивающихся и развитых странах составляет 9 и 30% соответственно, что делает НАЖБП наиболее часто встречаемой патологией печени в мире.

Эпидемиология

Поскольку НАЖБП относительно легко диагностировать (с помощью визуализации и клинического исключения злоупотребления алкоголем), к настоящему времени накоплено достаточно данных о распространенности этого заболевания. В США этот показатель составляет около 30%, в странах Дальнего и Ближнего Востока – 17 и 9% соответственно. Считается, что НАСГ развивается у меньшей части больных НАЖБП, однако о его точной распространенности судить тяжело, что связано с необходимостью проведения биопсии печени для верификации диагноза. В исследованиях с участием здоровых людей, подвергавшихся биопсии печени в рамках комплексного обследования как доноры печени, частота обнаружения НАЖБП составляла 15-52%, включая 3-15% случаев НАСГ. В исследовании с проведением аутопсии у пациентов, не злоупотреблявших алкоголем, стеатогепатит встречался у 2,7% лиц с нормальным весом и у 18,8% больных с выраженным ожирением (определенным как масса тела на $\geq 40\%$ превышающая идеальную или толщина подкожного жира > 3 см). СД также был фактором риска НАСГ (стеатогепатит выявлен у 12,2% больных СД и у 4,7% пациентов без СД). Среди больных с морбидным ожирением, которым планировалось проведение бариатрической операции, распространенность простого стеатоза составляла 47%, НАСГ – 27-42%, цирроза печени – 2,9-3,9%. Помимо СД и ожирения, значительное влияние на вероятность развития НАСГ оказывает этническая принадлежность: у афроамериканцев заболевание встречается на 30% реже, чем у европейцев и латиноамериканцев. В целом распространенность НАСГ в развитых странах Запада составляет 3-10%, при этом

более высокий показатель отмечается в регионах с высокой встречаемостью СД и ожирения.

Патология

Гистологическим отличительным признаком НАЖБП и НАСГ является гепатоцеллюлярное накопление липидов, преимущественно макроvesикулярное, с крупными внутриклеточными каплями жира, смещающими ядро. Макровезикулярные капли могут сочетаться с микровезикулярными, формирующимися вследствие нарушения окисления жирных кислот в митохондриях. При НАСГ определяется легкий смешанный мононуклеарно-нейтрофильный дольковый инфильтрат, который может сопровождаться баллонированием гепатоцитов и, реже, тельцами (гиалином) Мэллори. Гепатоцеллюлярное баллонирование и фиброз, как правило, преобладают в зоне 3 печеночной долики. Фиброз обычно перипортальный и перисинусоидальный, что формирует картину «проволочной сетки». Со временем между печеночными венами и портальным трактом образуются фиброзные перегородки, а на стадии цирроза формируются характерные узелки. У детей с НАСГ фиброз и воспаление преобладают не в зоне 3, как у взрослых, а в перипортальной зоне.

Согласно консенсусным рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2009) и Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD, 2003) от простого стеатоза НАСГ отличается сочетанием либо стеатоза с воспалением долек и баллонированием гепатоцитов, либо стеатоза с фиброзом в отсутствие значительных баллонирования и воспаления. Тем не менее многие патологи считают эти признаки необходимыми, но не достаточными для установления

диагноза НАСГ. В одном из исследований, в котором 9 патологов интерпретировали 50 биопсий печени пациентов с различными стадиями НАЖБП, только 68% случаев сочетания стеатоза, лобулярного воспаления и баллонирования гепатоцитов были расценены как НАСГ; при добавлении к этим признакам фиброза данный показатель увеличился до 82% (Kleiner et al., 2005). Авторы предположили, что комбинированная оценка стеатоза (1-3), лобулярного воспаления (0-2) и баллонирования (0-2) позволяет прогнозировать наличие НАСГ (табл. 1), что можно использовать для оценки гистологических изменений в ответ на лечение. Оценка ≤ 2 баллов исключает диагноз НАСГ, 3-4 балла – указывает на пограничный диагноз, ≥ 5 баллов – достоверно свидетельствует о НАСГ. Альтернативная система оценки тяжести НАСГ была предложена Brunt и соавт. (1999) (табл. 2).

Диагностика

Диагноз НАСГ устанавливается при наличии печеночного стеатоза с воспалением и повреждением печени, верифицированных по данным биопсии, при исключении чрезмерного употребления алкоголя. Несмотря на то что с помощью таких исследований, как УЗИ, КТ и МРТ, можно легко обнаружить стеатоз печени, ни один из доступных сегодня методов визуализации не способен определить тонкие гистологические изменения, какими являются воспаление и баллонирование, и, следовательно, не позволяет дифференцировать простой стеатоз от НАСГ. У пациентов с жировой инфильтрацией печени необходимо исключить вторичные причины стеатоза, такие как прием лекарственных препаратов (например, преднизолона, тамоксифена, амидарона, метотрексата), воздействие токсинов (винилхлорида), полное парентеральное питание, кахексия, шунтирующие операции на тонкой кишке, вирусы (вирус гепатита С генотипа 3, ВИЧ) и липодистрофия. Больным с устойчиво повышенными сывороточными уровнями печеночных ферментов необходимо провести дополнительное клинико-лабораторное обследование для исключения вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний печени и лекарственной гепатотоксичности. Среди пациентов с хронически повышенными печеночными ферментами и отрицательными результатами лабораторных тестов, направляемых на обследование в специализированные центры, распространенность НАСГ составляет около 33%; другие диагнозы включают стеатоз печени (27%), неспецифический гепатит (9%), узловатую регенераторную гиперплазию (2%) и гранулематозную болезнь печени (1%).

Клиническое значение

У пациентов с НАСГ смертность выше по сравнению с таковой в общей популяции, а смерть вследствие заболевания печени является третьей по частоте причиной смерти. Прогноз больных НАЖБП зависит от гистологического подтипа заболевания. Простой стеатоз является относительно доброкачественным состоянием; НАСГ, напротив, часто имеет прогрессирующее течение и может приводить к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме, печеночной недостаточности, смерти вследствие заболевания печени либо обуславливать необходимость в трансплантации печени.

Доказана тесная связь между НАЖБП и метаболическим синдромом (МС), который является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому неудивительно, что последние являются ведущей причиной смерти больных НАЖБП. У пациентов с НАСГ-ассоциированным циррозом факторы метаболического риска и сердечно-сосудистая патология встречаются значительно чаще, чем у больных циррозом другой этиологии. Для пациентов с НАЖБП характерны неблагоприятный проатерогенный липидный профиль (повышенные уровни мелких плотных частиц ЛПНП и сниженные – холестерина ЛПВП), повышенные системные уровни проатерогенных цитокинов и нарушенный метаболизм сердца. Метаанализ крупных когортных исследований показал, что у пациентов с НАЖБП уровень γ -глутамилтранспептидазы является предиктором

Таблица 1. Гистологическая классификация НАЖБП	
Степень стеатоза	
1	Вовлечено 5-33% гепатоцитов
2	Вовлечено 33-66% гепатоцитов
3	Вовлечено $>66\%$ гепатоцитов
Лобулярное воспаление	
0	Очагов воспаления нет
1	<2 очагов в поле зрения $\times 200$
2	2-4 очага в поле зрения $\times 200$
3	>4 очагов в поле зрения $\times 200$
Баллонирование	
0	Баллонизирующих клеток нет
1	Мало баллонизирующих клеток
2	Много баллонизирующих клеток/выраженное баллонирование
Стадия фиброза	
0	Фиброза нет
1	Перисинусоидальный или перипортальный
1A	Легкий перисинусоидальный в зоне 3
1B	Умеренный перисинусоидальный в зоне 3
1C	Портальный/перипортальный фиброз
2	Синусоидальный и портальный/перипортальный
3	Фиброз в виде «мостиков»
4	Цирроз

Таблица 2. Гистологическая классификация НАСГ	
Степень стеатоза	
1	Вовлечено $<33\%$ гепатоцитов
2	Вовлечено 33-66% гепатоцитов
3	Вовлечено $>66\%$ гепатоцитов
Степень некротически-воспалительной активности	
1	Единичные баллонизирующие гепатоциты в зоне 3, редкие ацинарные полиморфноядерные клетки \pm лимфоциты; хроническое портальное воспаление – легкое или отсутствует
2	Распространенное баллонирование гепатоцитов в зоне 3, значительное количество интраацинарных полиморфноядерных нейтрофилов \pm перипортальный фиброз в зоне 3; хроническое портальное и интраацинарное воспаление – легкое или умеренно выраженное
3	Распространенное и явное баллонирование гепатоцитов с беспорядочной структурой в зоне 3, интраацинарные полиморфноядерные нейтрофилы \pm интраацинарное легкое хроническое воспаление, легкое или умеренно выраженное портальное воспаление
Стадия фиброза	
0	Фиброза нет
1	Преимущественно перисинусоидальный фиброз в зоне 3/перипортальный фиброз
2	Стадия 1 + очаговый или выраженный перипортальный фиброз
3	Стадия 2 + очаговый или выраженный фиброз в виде «мостиков»
4	Цирроз

Продолжение на стр. 36

Неалкогольный стеатогепатит: факторы риска и диагностика

Л.А. Адамс, медико-фармакологический факультет Университета Западной Австралии, А.Е. Фельдштейн, отделение клеточной биологии и детской гастроэнтерологии Клиники г. Кливленда, США

Продолжение. Начало на стр. 35.

сосудистых событий: с каждым его повышением на 1 МЕ риск увеличивался на 34%. У больных НАСГ по сравнению с пациентами с простым стеатозом выше риск кардиоваскулярных заболеваний и больше толщина комплекса интима-медиа сонных артерий.

Метаболические факторы риска

Связь между избыточным отложением жира и НАЖБП доказана в многочисленных исследованиях; с каждым повышением индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² риск жировой инфильтрации печени увеличивается на 5%. Ожирение повышает вероятность развития гистологически более тяжелого заболевания (т. е. НАСГ): распространенность НАСГ у лиц с нормальным весом составляет 2,7%, у пациентов с тяжелым ожирением, подвергающихся бариатрическим вмешательствам, — 27-37%. В предрасположенности к развитию НАСГ особое значение имеет распределение жировой ткани. Висцеральная жировая ткань в большей степени резистентна к инсулину и метаболически более активна, чем подкожная, и секретирует большие количества провоспалительных цитокинов (TNF α , ИЛ-6) и свободных жирных кислот, которые поступают непосредственно в печень по воротной вене. Следовательно, висцеральная жировая масса, определенная с помощью МРТ, является предиктором воспаления и фиброза печени и более тяжелого НАСГ независимо от инсулинорезистентности и степени стеатоза. Недавно было установлено, что дорсоцервикальная липогипертрофия, напоминающая шейный жировой горб («горб буйвола») при синдроме Кушинга, является более достоверным предиктором воспаления, баллонирования и фиброза печени, чем ИМТ и окружность талии.

Инсулинорезистентность (ИР) является ключевым патогенным фактором в развитии жировой инфильтрации печени, но также играет важную роль в развитии гепатоцеллюлярного повреждения и НАСГ. В экспериментальных исследованиях на животных ИР ускорила развитие НАСГ, а препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину, улучшали некротические и воспалительные проявления НАСГ. ИР у больных НАСГ выше по сравнению с таковой у пациентов с простым стеатозом и является маркером прогрессирования фиброза.

МС является сочетанием клинических признаков (центрального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии), которые тесно ассоциируются с ИР. МС сопровождается широким спектром метаболических нарушений, включая увеличение висцеральной жировой массы, повышение уровней свободных жирных кислот в крови и длительную персистенцию низкоуровневого системного воспаления на фоне дисбаланса цитокинов (повышения провоспалительных цитокинов — TNF α , ИЛ-6 и лептина — и снижения противовоспалительных адипоцитокинов, в частности адипонектина). Таким образом, неудивительно, что МС часто диагностируется у пациентов с НАЖБП и ассоциируется с более тяжелым течением этого заболевания. У больных НАЖБП наличие МС в 3 раза повышает риск прогрессирования в НАСГ независимо от пола, возраста и массы тела.

СД 2 типа ассоциируется с разнообразными метаболическими нарушениями, подобными тем, которые развиваются у пациентов с МС и центральным ожирением. Это объясняет высокую частоту НАЖБП у больных СД 2 типа — 62-69% по данным разных авторов. Вероятность развития НАЖБП в этой популяции повышается с усугублением нарушения толерантности к глюкозе, а также при наличии центрального ожирения, гипертриглицеридемии и повышенной активности аминотрансминаз. Пациенты с СД в высокой степени подвержены развитию НАСГ, а также НАСГ-ассоциированных фиброза и цирроза печени. У больных СД риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и вероятность умереть от цирроза в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальным обменом глюкозы. Относительный риск смерти от цирроза повышается с увеличением тяжести СД 2 типа: у пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты, он выше в 4,9 раза,

а у больных, находящихся на инсулинотерапии, — в 6,8 раза по сравнению с таковым у пациентов, лечение которых состоит только из диетотерапии и физических нагрузок.

Биохимические предикторы

Повышенные уровни аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансминаз могут отражать наличие стеатоза, воспаления и фиброза печени. В целом у пациентов с НАЖБП уровни АЛТ выше, чем у лиц без этой патологии. Тем не менее в ряде крупных исследований было показано, что у 80% пациентов с НАЖБП уровни АЛТ находятся в пределах нормы. По мере прогрессирования фиброза печени активность АЛТ и АСТ снижается, а соотношение АЛТ/АСТ становится меньше 1,0. В исследованиях с участием пациентов с морбидным ожирением, подвергавшихся бариатрическим операциям, было установлено, что уровни АЛТ при НАСГ выше, чем при простом стеатозе.

Одним из ключевых механизмов повреждения печени и клеточной смерти при НАСГ является апоптоз гепатоцитов. Уровни апоптоза можно оценить путем определения плазменных уровней фрагментов цитофератина-18 (ЦК-18) — основного внутрипеченочного промежуточного филаментного белка, который разрушается в ходе апоптоза под действием каспаз. У пациентов с НАСГ уровни фрагментов ЦК-18 выше по сравнению с таковыми у больных с простым стеатозом и уменьшаются после снижения массы тела, индуцированного бариатрической операцией.

Цитокины TNF α и ИЛ-6 играют ведущую роль в развитии ИР и воспаления при НАСГ. TNF α является главным провоспалительным цитокином печени, но также синтезируется в жировой ткани и противодействует эффектам адипонектина. У пациентов с НАСГ повышены системные и печеночные уровни ИЛ-6; степень этого повышения достоверно коррелирует с ИР и ИМТ.

FDF-21 секретируется преимущественно печенью и действует как регулятор метаболизма глюкозы и липидов. В экспериментах на животных введение экзогенного FDF-21 облегчало течение НАЖБП. Печеночные и сывороточные уровни этого цитокина повышены у пациентов с НАЖБП и положительно коррелируют со степенью стеатоза печени, однако не являются предиктивными в отношении НАСГ.

Жировая ткань является метаболически высокоактивной, секретирующей различные гормоны (адипоцитокينات), влияющие на чувствительность к инсулину и воспаление. К основным адипоцитокинам относятся адипонектин; белок адипоцитов, связывающий жирные кислоты (AFBP); апелин и васпин.

Адипонектин — повышающий чувствительность к инсулину и противовоспалительный адипоцитокин, уровень которого снижается при состояниях, сопровождающихся ИР, в частности при ожирении и СД. У пациентов с НАЖБП адипонектин отрицательно коррелирует с выраженностью стеатоза.

Недавно было показано, что АFBP, секретируемый адипоцитами и макрофагами, независимо ассоциируется с ИР и некротически-воспалительными изменениями у пациентов с НАЖБП. Патогенетическая роль АFBP при НАЖБП остается неясной, однако этот адипоцитокин может участвовать в развитии ИР и воспаления в ответ на стимуляцию липополисахаридами. Интересно отметить, что уровни АFBP более тесно коррелируют с объемом подкожно-жировой ткани, чем с объемом висцерального жира.

Резистин считается адипоцитокином, однако он также в значительной степени экспрессируется печеночными клетками Купфера. В ряде исследований сывороточные уровни резистина ассоциировались с ожирением и ИР, а также с выраженностью стеатоза печени. У пациентов с НАЖБП повышенные уровни резистина указывают на более тяжелый фиброз.

Считается, что висфатин связан с СД 2 типа и МС. У пациентов с НАЖБП висфатин независимо ассоциировался с портальным, но не с лобулярным воспалением. В ряде небольших исследований было показано отсутствие различий в сывороточных уровнях висфатина у пациентов с НАСГ и простым стеатозом.

Исследования других адипоцитокинов, таких как апелин (лиганд рецепторов ангиотензина I типа) и васпин (адипокин, повышающий чувствительность к инсулину), пока не выявили связь между их уровнями в сыворотке и гистологической картиной печени (НАСГ vs простой стеатоз).

Сывороточная пролидаза принимает участие в распаде коллагена и, как считают, является неинвазивным маркером фиброза печени. В небольшом исследовании (n=85) активность этого фермента коррелировала с лобулярным воспалением, оценкой активности НАЖБП и фиброзом.

В развитии ИР и воспалительного ответа определенная роль принадлежит конечным продуктам гликирования. Их растворимые рецепторы, количество которых можно легко определить в плазме, ассоциируются с различными составляющими МС. По предварительным данным, растворимые рецепторы конечных продуктов гликирования (sRAGE) отрицательно коррелируют с уровнями АЛТ и с высокой степенью достоверности позволяют определять НАСГ. Связь между sRAGE и НАСГ не зависит от пола, возраста, ИР, ИМТ и уровней аминотрансминаз.

Окислительный стресс в печени рассматривается как ведущий фактор повреждения гепатоцитов и развития НАСГ. Повышенное окисление жирных кислот может приводить к образованию свободных радикалов с последующей генерацией продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В отличие от простого стеатоза при НАСГ определяются повышенные уровни ПОЛ в печени; в то же время связь между системными маркерами ПОЛ и активностью некротически-воспалительного процесса в печени не прослеживается. Также не наблюдается зависимости между гистологической картиной печени и уровнями антиоксидантов, таких как коэнзим Q₁₀ и ZnCu-супероксиддисмутазы.

Диагностическая стратегия

У большинства пациентов диагноз НАЖБП устанавливается в два этапа: определение признаков стеатоза печени по данным визуализирующих исследований и клиническое исключение других вероятных причин поражения печени. Всем больным следует по возможности определять степень тяжести и стадию заболевания. У пациентов с НАСГ, как правило, присутствуют несколько факторов метаболического риска (СД, МС, ожирение). Ни один из этих факторов сам по себе не является достоверным предиктором НАСГ, однако НАСГ очень редко встречается при их отсутствии. Значительно повышенные уровни аминотрансминаз указывают на НАСГ или альтернативный диагноз; тем не менее нормальные уровни АЛТ и АСТ не исключают наличие поздней стадии НАЖБП. Среди биохимических маркеров единственным достоверным предиктором НАСГ являются фрагменты ЦК-18, однако возможность определения этого маркера имеется не в каждой лаборатории. Следует подчеркнуть, что в настоящее время биохимические маркеры и модели не обладают чувствительностью и специфичностью, достаточной для использования их вместо биопсии печени с целью диагностики НАСГ.

Решение о проведении биопсии печени для установления окончательного диагноза следует принимать, учитывая небольшой, но достоверный риск осложнений, включающих кровотечение и (очень редко) смерть. EASL рекомендует проводить биопсию больным, у которых подозревается выраженный фиброз, и избегать проведения исследования у пациентов, у которых осуществляется модификация образа жизни с ожидаемым снижением веса и коррекцией ИР, АЛТ и неинвазивных маркеров. По мнению отдельных исследователей, в отсутствие явных неинвазивных предикторов НАСГ проведение биопсии целесообразно у больных с факторами риска выраженного фиброза, такими как возраст, СД, тяжелое ожирение и МС.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Expert Reviews in Gastroenterology and Hepatology 2010; 4 (5): 623-635

Перевел с англ. Алексей Терещенко