

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых, г. Днепрпетровск

Современные представления о неалкогольной жировой болезни печени

Сегодня принято считать, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным заболеванием, которое характеризуется макровезикулярным стеатозом печени, возникающим при отсутствии значительного потребления алкоголя. Впервые о НАЖБП заговорили после установления J. Ludwig и соавт. (1980) гистологической картины, идентичной алкогольному гепатиту при исследовании печени лиц, не злоупотреблявших алкоголем. Дальнейшие клинические наблюдения показали, что выраженность НАЖБП варьирует аналогично алкогольному поражению – от незначительного стеатоза (неалкогольный стеатоз) до активного прогрессирующего неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени (ЦП). Для разделения этих вариантов патологии печени в названии новой нозологической формы было подчеркнуто отсутствие влияния алкоголя.

Исследования, проведенные с помощью магнитно-резонансной томографии, показывают, что примерно у 1/3 населения Европы обнаруживается стеатоз, в большинстве случаев – по причине НАЖБП. Развитие НАЖБП связано с присутствием метаболического синдрома, который характеризуется ожирением по центральному типу, гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией. Более 80% пациентов с метаболическим синдромом имеют НАЖБП, и более 90% пациентов с НАЖБП резистентны к инсулину НАСГ и ЦП встречаются примерно в 4% случаев. Частота НАЖБП напрямую связана со степенью ожирения. НАЖБП присутствует более чем у 80% пациентов с ИМТ более 35. Таким образом, НАЖБП – это печеночное проявление метаболического синдрома, которое стало широко распространенным в связи с увеличением частоты встречаемости ожирения среди населения.

Патогенез

Резистентность к инсулину, характерный признак метаболического синдрома, считается причиной развития НАЖБП. На ранней стадии ожирения жировая ткань инфильтрируется макрофагами, которые продуцируют цитокины, преимущественно провоспалительного профиля, способствующие формированию резистентности к инсулину. Отличительным признаком этого профиля является высокий уровень фактора некроза опухолей (ФНО) и низкий уровень адипонектина. Эти медиаторы нарушают в жировой ткани супрессию липолиза, стимулируемую инсулином, и жирные кислоты поступают в кровеносное русло. Эти жирные кислоты поглощаются поперечно полосатыми мышцами, в которых они препятствуют усвоению глюкозы. Когда глюкоза накапливается в крови, поджелудочная железа реагирует на это повышенной выработкой инсулина для поддержания метаболического гомеостаза, в результате чего возникает гиперинсулинемия. Со временем способность клеток панкреатических островков поддерживать состояние гиперинсулинемии истощается, что приводит к развитию гипергликемии и сахарного диабета 2 типа.

Печень реагирует на это изменение метаболических условий несколькими путями, способствующими накоплению триглицеридов и развитию стеатоза. Усвоение свободных жирных кислот (СЖК) из кровотока формирует субстрат для повышения синтеза триглицеридов. Экспрессия энзимов, способствующих печеночному липогенезу de novo, частично контролируется транскрипционным фактором SREBP-1c. Инсулин стимулирует активность SREBP-1c на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Гиперинсулинемия, связанная с метаболическим синдромом, действующая через SREBP-1c, считается основной причиной повышения липогенеза de novo в патогенезе НАЖБП. Кроме того, может быть нарушен путь экспорта триглицеридов из гепатоцитов в ходе синтеза и секреции липопротеинов очень низкой плотности, богатых триглицеридами.

До сих пор неизвестно почему у некоторых пациентов медленное накопление жиров в печени трансформируется в стеатогепатит с воспалением, гибелью клеток и фиброзом. Окислительный стресс, ведущий к апоптозу, по всей видимости, играет важную роль в патогенезе НАЖБП. Потенциальными источниками окислительного стресса являются

митохондрии, микросомальный цитохром P450, пероксисомы и избыточное поступление железа. Митохондрии пациентов с НАЖБП заметно изменены и характеризуются снижением активности дыхательной цепи. Уровень СУР2Е1 при НАЖБП бывает повышен, что также вносит свой вклад в окислительный стресс вследствие выработки свободных радикалов и супероксидов.

СЖК также могут непосредственно вызывать апоптоз через активацию лизосомального пути, что ведет к повышенной выработке ФНО. Погибающие гепатоциты, в свою очередь, высвобождают медиаторы, вызывающие воспалительную реакцию и активацию звездчатых клеток печени (ЗКП). Определение роли ЗКП в модуляции внутрипеченочной противовоспалительной профиброзной среды, а также роли створочных клеток печени в регенерации в ответ на повреждение являются задачами активно проводящихся в настоящее время исследований.

Клиника и диагностика

Большинство пациентов с НАЖБП, включая пациентов с гепатитом, не имеют симптомов. Некоторые из них могут жаловаться на усталость или небольшой дискомфорт в верхнем правом квадранте живота. При физикальном осмотре может быть отмечена гепатомегалия, но часто размеры печени трудно оценить из-за ожирения. ЦП обычно развивается бессимптомно в течение многих лет и проявляется только, когда у пациента развивается желтуха и асцит.

НАЖБП в основном выявляется случайно при обнаружении повышенного уровня трансаминаз в ходе рутинных лабораторных исследований или обнаружении стеатоза во время визуализации органов брюшной полости. Около 70% пациентов со стойким повышением уровня АЛТ при отсутствии других явных причин имеют НАЖБП. Однако уровень трансаминаз может оставаться нормальным даже при наличии НАСГ и ЦП.

Диагноз НАЖБП может быть установлен предположительно у пациентов с признаками метаболического синдрома после выполнения УЗИ печени. При этом выделяют четыре основных УЗ-признака стеатоза печени: дистальное затухание эхо-сигнала; диффузную гиперэхогенность паренхимы печени (яркая печень); увеличение эхогенности печени по сравнению с почками; нечеткость сосудистого рисунка. В то же время считают, что данные УЗИ могут считаться надежными, если стеатозом охвачено более одной трети всей печени.

Более специфический признак, обнаруживаемый при проведении КТ, заключается в ослаблении излучения при исследовании печени по сравнению с селезенкой (затухание селезенка-печень 10 единиц Хаунсфилда или более). Магнитно-резонансная спектроскопия является наиболее точным методом количественного определения стеатоза печени, но она также является самым дорогим методом. Биопсия печени, проведение которой не всегда оправдано, является единственным тестом, достоверно отличающим неалкогольный стеатоз от НАСГ, и является золотым стандартом оценки тяжести стеатоза и фиброза.

Патологическая картина гепатоцита при НАЖБП характеризуется наличием одной или более крупных цитоплазматических вакуолей, которые оттесняют ядро к стенке клетки. При легкой форме заболевания может

быть поражено только несколько клеток из поля зрения, в тяжелой форме печень по структуре может напоминать жировую ткань.

Диагноз НАСГ устанавливается при наличии стеатоза одновременно с разнообразным сочетанием гликогенных ядер, воспаления, баллонизации клеток и периселлюлярного фиброза. Присутствие телец Маллори может быть связано с баллонизацией клеток, но обязательно необходимо для постановки диагноза. Воспаление обычно бывает диффузным и характеризуется смешанной инфильтрацией нейтрофилами и лимфоцитами. Недавно была опубликована утвержденная шкала оценки активности НАСГ в баллах, в которых оценка в 4 балла и более соотносится с присутствием активного НАСГ (табл. 1).

Фиброз печени при НАСГ изначально бывает периселлюлярным и периселлюлярным и прогрессирует в мостовидную форму, соединяющую центральные вены с центральными венами или центральные вены с портальными венами, и, в конечном итоге, переходит в ЦП. У детей и пациентов с ожирением более выражен перипортальный фиброз.

У пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП, которые употребляют алкоголь, повреждение печени трудно отнести к какой-либо одной причине. Однако относительный вклад метаболического синдрома и алкоголя часто можно оценить на основании клинических, лабораторных и биопсийных критериев, как показано в таблице 2.

Лечение

Общепринятой схемы лечения НАЖБП нет. Поскольку ожирение и инсулинорезистентность – главные факторы развития НАЖБП, основной задачей немедикаментозной терапии является повышение чувствительности периферических тканей, в первую очередь скелетных мышц, к инсулину посредством диеты и увеличения физической нагрузки.

Для пациентов с ИМТ >30, в частности, с такими осложнениями как сонное апноэ,

Параметр	Стеатоз	Баллы
<5%		0
5-33%		1
34-66%		2
>66%		3

Лобулярное воспаление		
Отсутствие очагов		0
<2 очагов на 200 мк поле		1
2-4 очагов на 200 мк поле		2
>4 очагов на 200 мк поле		3

Баллонизация цитоплазмы		
Отсутствует		0
Незначительная		1
Выражена		2

Активный НАСГ обычно наблюдается при БАН >4

Параметр	АБП	НАЖБП
Анамнез по алкоголю	+++	-
АСТ/АЛТ >2	+++	-
АСТ/АЛТ >1	+	+++
Тельца Маллори	много	несколько
Ядро гликогена	несколько	часто
Холестаз	присутствует	присутствует
Повреждение центральной вены	присутствует	редко



М.Б. Щербинина

можно рассматривать возможность проведения фармакологического лечения, направленного на уменьшение массы тела. Для пациентов с ИМТ >30, особенно с сахарным диабетом, бариатрическая хирургия предлагает наилучшую возможность коррекции повышенной массы тела и резистентности к инсулину, а также может привести к регрессу НАЖБП. Настоятельно рекомендуется соблюдать осторожность в проведении таких операций у пациентов с подтвержденным ЦП, так как это может спровоцировать развитие печеночной недостаточности.

Несмотря на то что в литературе появляются данные о том, что употребление алкоголя в небольших количествах может снижать риск НАЖБП, пациентам следует воздерживаться от приема алкоголя.

Учитывая наличие инсулинорезистентности при НАЖБП, применяются метформин и другие препараты, способные влиять на этот показатель. Так, в настоящее время проводится несколько контролируемых исследований по изучению эффективности при НАЖБП тиазолидионов, которые выступают как агонисты PPAR α и снижают инсулинорезистентность. Пилотные исследования показали эффективность тиазолидионов второй генерации (розиглитазон, пиоглитазон) в повышении чувствительности к инсулину, улучшении биохимических и гистологических показателей.

Поскольку при НАЖБП дислипидемия и гипертриглицеридемия отмечаются с частотой до 80%, изучалась эффективность препаратов, улучшающих липидный спектр. Однако применение клофибрат в течение года не выявило какого-либо эффекта на печеночные пробы и гистологические данные печени. Данных об эффективности статинов при НАЖБП пока недостаточно. В то же время важно подчеркнуть, что применение статинов у пациентов с НАЖБП не повышает риск статининдуцированной идиосинкразической гепатотоксичности, а также не повышает риск и выраженность стеатоза и повышения печеночных ферментов (АЛТ, АСТ).

Традиционно в лечении НАЖБП используются препараты с гепатопротекторным и антиоксидантным эффектом: урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, альфа-липоевая кислота, витамин Е, витамин С, S-адметионин, L-орнитин-L-аспарат, растительные гепатопротекторы и др. К сожалению, эффективность перечисленных средств в лечении НАЖБП не доказана.

У пациентов с НАЖБП среднесрочный прогноз продолжительности жизни составляет до 10 лет. Однако при НАСГ как минимум в 20% случаев развивается ЦП. Когда ЦП прогрессирует, степень стеатоза часто снижается, и признаки стеатогепатита могут исчезнуть. Таким образом, многие случаи квалифицированные, в частности критического ЦП, возможно, представляют собой конечную стадию НАЖБП. В настоящее время НАЖБП и критического ЦП являются причиной одного из семи направлений на передачу печени. После трансплантации почти во всех случаях стеатоз печени рецидивирует и у многих пациентов развивается стеатогепатит. Хотя у большинства пациентов функция трансплантата через 5-10 лет последующего наблюдения сохраняется, у некоторых пациентов после передачи печени быстро развивается ЦП.