

ЛЕКЦИЯ

УДК 616.36-003.826

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

С. В. Недогода, Т. Н. Санина, Д. А. Почепцов

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ ВолГМУ

Лекция посвящена этиопатогенезу, диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Авторы подчеркивают доказательность лечения и прогноза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

S. V. Nedogoda, T. N. Sanina, D. A. Pocheptsov

The lecture is devoted to etiopathogenesis, diagnostics and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Authors emphasize evidence-based treatment and prognosis.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) привлекает к себе внимание в настоящее время не только как широко распространенное состояние, но и как потенциальная угроза развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. НАЖБП может протекать в виде как простого стеатоза, так и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессирующего со временем. Трудности в диагностике вследствие бессимптомного течения, отсутствия специфических маркеров, ко-морбидность и отсутствие эффективного лечения обозначают проблему НАЖБП как одну из ведущих в гепатологии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

В настоящее время точных данных о распространенности НАЖБП нет. Известно, что болезнь не имеет этнических, географических, популяционных особенностей, встречается в любом возрасте, в том числе у детей и подростков. Возможно, имеется большая распространенность в развитых странах в связи с особенностями образа жизни и питания.

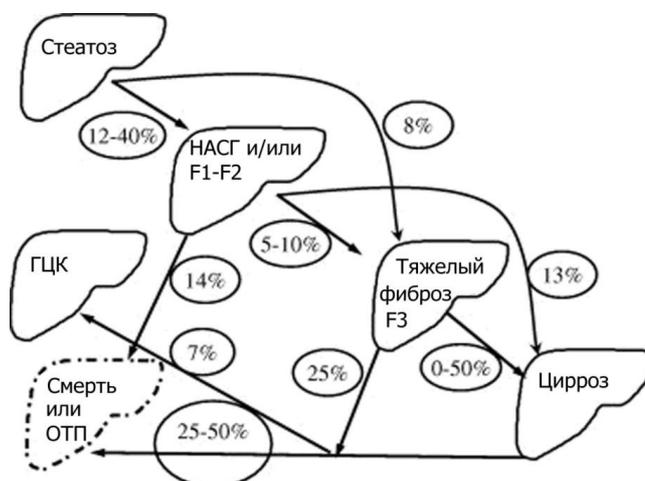
Новые данные свидетельствуют о более широкой распространенности НАЖБП, чем предполагалось ранее, и представляют 17—33 % для НАЖБП и 5,7—17 % для НАСГ [5, 23].

Существуют убедительные данные о связи НАЖБП с ожирением и инсулинорезистентностью [7, 16]. В нескольких популяционных исследованиях было доказано, что ожирение более тесно связано со стеатозом печени, чем злоупотреблением алкоголем.

Естественное течение болезни представляется в настоящее время как цепь последовательных этапов, начиная с простого стеатоза и заканчивая циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК).



Рис. 1. Распространенность заболеваний печени [10]



В ряде случаев НАЖБП протекает в виде НАСГ, условия для развития которого остаются до конца неясными. Течение НАСГ сопровождается прогрессирующим поражением печени, в течение 10-летнего периода риск возникновения цирроза составляет существенные 20 %, а смерти от осложнений — 12 % [19]. Существуют факторы риска прогрессирования фиброза, по данным исследований морфологии печени при естественном течении [32]. К ним относят диабет/ожирение, коэффициент аспарат-аминотрансферазы (АСТ): АЛТ больше 1, возраст старше 50 лет и предшествующее повреждение печени по данным гистологического исследования. НАСГ считается наиболее вероятной причиной развития криптогенного цирроза печени [10]. Прогноз НАЖБП зависит в большей степени от имеющейся стадии и степени гистологической активности.

У 12—40 % пациентов, имеющих только стеатоз, в течение 8—13 лет разовьется НАСГ и начальный фиброз. Те, кто уже прошел через эту стадию, будут иметь цирроз и декомпенсацию в 15 % случаев через аналогичный промежуток времени.

Риск развития ГЦК при циррозе в исходе НАЖБП приблизительно равен риску при алкогольном или вирусном циррозе. Серьезное беспокойство вызывает корреляция роста между заболеваемостью ГЦК и сахарным диабетом/ожирением. Например, в Канаде заболеваемость ГЦК возросла с 4 (1984 г.) до 5,5 (2000 г.) на 100 000 населения среди мужчин, что соответствует росту заболеваемости сахарным диабетом и ожирением [13].

Общая выживаемость пациентов с НАЖБП значительно меньше, чем в популяции, и заболевание печени как причина смерти стоит у данных пациентов на третьем месте по сравнению с 13-м местом в общей популяции [1].

Эпидемиологические исследования НАЖБП затруднены тем, что в большинстве случаев болезнь носит бессимптомное течение, выявляясь наиболее часто при ультразвуковом исследовании и повышением ферментов печени (АЛТ и АСТ).

Диагноз неалкогольной болезни печени подразумевает исключение избыточного потребления алкоголя. Ранние исследования подразумевали полное исключение, в дальнейшем было установлено протективное действие умеренного употребления алкоголя в отношении развития диабета [20]; НАСГ при морбидном ожирении [12]. Поскольку нет доступных лабораторных методов диагностики злоупотребления алкоголем, важное значение имеет правильный сбор анамнеза. Употребление алкоголя более 20 г/день для женщин и 30 г/день для мужчин исключает диагноз НАЖБП.

Существуют убедительные данные о связи НАЖБП с ожирением и инсулинорезистентностью [7, 16]. Преобладающим фактором риска первичного

НАСГ считается ожирение, а в особенности его висцеральная форма. Исследование НАЖБП при аутопсии установило, что тяжесть стеатогепатита зависит от индекса массы тела (ИМТ). Высокая степень ожирения и инсулинорезистентность увеличивают риск развития НАСГ. Так, патологическое (II—III ст.) ожирение в 95—100 % случаев сочетается с развитием жировой дистрофии и в 20—47 % — с НАСГ. Также было установлено повышение риска НАСГ в 2,6 раза у пациентов с диабетом [30]. Только в 2,7 % случаев НАСГ диагностируется при нормальном весе.

Таким образом, НАСГ — стадия неалкогольной жировой болезни печени, которая в 90 % ассоциируется с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, абдоминальным ожирением, атерогенной дислипидемией.

ИСТОРИЯ

С 50-х годов 20-го века отмечалось поражение печени при сахарном диабете. Тем не менее длительное время считалось, что накопление жира в печени при метаболических нарушениях являлось доброкачественным, сопутствующим основному процессу изменением. Встречающиеся случаи изменения печеночных проб на фоне жировой дистрофии печени приписывались к возможно скрытому потреблению алкоголя.

Как самостоятельная, жировая болезнь печени описана лишь в 1979 г., на группе 29 пациентов с ожирением, повышением трансаминаз, нарушением толерантности к углеводам.

С внедрением в практику ультразвукового метода исследования, увеличение печени у пациентов с метаболическим расстройством обнаруживалось все в большем количестве случаев. Имеющееся стойкое повышение трансаминаз у части данных пациентов требовало объяснения.

Основываясь на данных собственного исследования, Ludwig с соавторами в 1980 г. впервые описал клинические особенности заболевания печени, морфологически сходные с картиной алкогольного гепатита, у пациентов, не употреблявших алкоголь. Было выделено два основных диагностических критерия: признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма в анамнезе. Сочетание критериев дало основание предложить для таких случаев термин «неалкогольный стеатогепатит». Для обозначения этого состояния были предложены варианты «псевдоалкогольный гепатит», «диабетический гепатит», «стеатонекроз» и «гепатит с жировой дистрофией печени», однако общепринятым стало определение «неалкогольный стеатогепатит». В настоящее время более часто используется термин НАЖБП, объединяющий широкий спектр печеночной патологии: от относительно доброкачественного стеатоза печени до неалкогольного стеатогепатита с переходом в цирроз и/или гепатоцеллюлярную карциному.

ПАТОГЕНЕЗ

Жировая ткань является источником свободных жирных кислот, поступающих в печень, накапливающихся в гепатоцитах и звездчатых клетках и метаболизирующихся в триглицериды, поступающие в кровь. Современное объяснение патогенеза НАСГ представлено гипотезой «двух ударов».

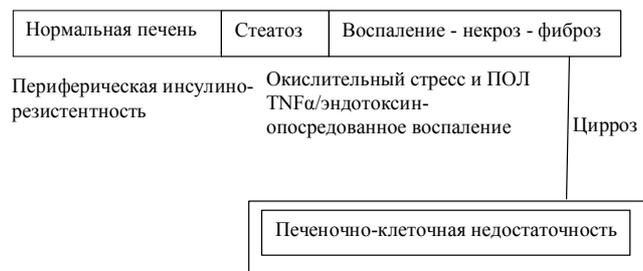


Рис. 3. Схема концепции «двух ударов»

Первый «удар» состоит в накоплении жира в гепатоцитах. Стеатоз печени остается без изменений, пока не произошел второй «удар». Это может быть одна из хирургических процедур, прием некоторых лекарственных препаратов или развитие СД 2-го типа. Внезапное повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК), по-видимому, играет решающую роль. Мобилизация жирных кислот и усвоение их печенью приводит к аккумулярованию триглицеридов. Для печени с жировой инфильтрацией повышенное содержание жира коррелирует с повышением интенсивности окисления липидов, дальнейшим увеличением количества свободных радикалов и резким снижением уровня аденозинтрифосфата (АТФ). Свободные радикалы повреждают клеточные мембраны, мембраны клеточных органелл, важные ферментные системы и ядерные ДНК.

Недавно установлена роль жировой ткани в синтезе гормонов, таких как лептин, резистин, адипонектин, регулирующих обмен веществ как в других тканях, так и в ней самой. Жировая ткань также синтезирует нейротрансмиттеры (норадреналин, ангиотензин II) и иммунорегулирующие цитокины (фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкин-6 и -8). Подкожно расположенная жировая ткань продуцирует значительное количество лептина и адипонектина, в то время как висцеральная — ФНО- α и свободных жирных кислот.

Таким образом, первый «удар» — это инсулинорезистентность, сопровождающаяся накоплением липидов внутри гепатоцитов. «Второй удар» — внутриклеточная выработка митохондриями субстанций оксидативного стресса, вызывающих перекисное окисление липидов, индукцию цитокинов, FAS-лигандов и, в итоге, воспаление и некроз гепатоцитов, развитие фиброза и в дальнейшем цирроз печени (ЦП). Хроническое повреждение печени эндотоксинами активирует звездчатые клетки, в которых ангиотензин II запускает каскад реакций, включая клеточную

пролиферацию, миграцию, секрецию провоспалительных цитокинов и коллагена [4]. ФНО- α участвует как в начале стеатогепатита, так и в ходе развития цирроза, вызывая ремодуляцию клеточного матрикса печени (рис. 4).



Рис. 4. Модель «двойного удара» в механизме прогрессии жировой болезни печени

Показано, что у больных с НАСГ, в отличие от больных со стеатозом печени, отмечается изменение как структуры, так и функции митохондрий. Они увеличены в размерах, содержат линейные кристаллические включения и склонны к разрушению. Нарушается способность митохондрий синтезировать адекватно

ватное количество молекул АТФ при повышенной потребности в нем. Выказаны и другие предположения о факторах, способных индуцировать НАСГ, например, вирус ТТV.

Роунард и Ratziu (2002 г.) выявили зависимость между инсулинорезистентностью и исходом в фиброз печени у больных с неалкогольным стеатогепатитом. Нарушению действий инсулина в развитии фиброза придается все большее значение. У больных с хроническим гепатитом С между инсулинорезистентностью и прогрессированием фиброза печени установлена прямая связь.

Накопление жировой ткани в печени и мышцах происходит в связи с недостаточными возможностями по аккумуляции жирных кислот в подкожной, «белой» жировой ткани. Последние исследования показывают роль молекулярных факторов в печени и мышцах в регуляции накопления триглицеридов. Обнаружены несколько видов белка, покрывающих жировые капли и играющих роль поверхностно-активных веществ, регулирующих образование жировых капель и взаимодействие триглицеридов внутри них с липазами тканей. К данным белкам относят липин-1, перлипин, ADFP, TIP (так называемые белки PAT). В эксперименте с мышами, не имеющими перлипина, наряду с нормальным весом подопытных, показано наличие инсулинорезистентности, избыточной секреции лептина, резистентность к диет-индуцированному ожирению [6]. У мышей с недостатком липина-1 обнаруживается липодистрофия «белой» и «бурой» жировой ткани и инсулинорезистентность, несмотря на ожирение [26]. У людей экспрессия липина-1 прямо пропорциональна чувствительности к инсулину и обратно коррелирует с концентрацией провоспалительных цитокинов и интрамиоцеллюлярного жира [31]. Эти исследования помогают понять механизм инсулинорезистентности, зависящий от накопления жира в печени и мышцах и не зависящий от ожирения.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСГ

Первичный НАСГ ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена, что прямо связано с распространением ожирения и ростом заболеваемости диабетом.

Первичный НАСГ:

- ожирение;
- СД;
- гиперлипидемия.

Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается в результате некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов, синдрома мальабсорбции [11]. Лекарственные препараты, употребление которых связано с развитием НАСГ, включают: амиодарон, нифедипин, дилтиазем, тамоксифен, эстрогены, глюкокортикостероиды и др. Среди них только антиарит-

мический препарат амиодарон представляет собой существенную угрозу, приводя к развитию НАСГ у 25 % пациентов.

Вторичный НАСГ:

лекарственные препараты:

- амиодарон;
- глюкокортикостероиды;
- синтетические эстрогены;
- тамоксифен и др.;
- нифедипин, дилтиазем;
- метотрексат;

хирургические вмешательства:

- операция шунтирования тощей кишки;
- гастропластика по поводу осложнений ожирения;
- билиопанкреатическое шунтирование;
- обширная резекция тонкого кишечника;

другие нарушения обмена веществ:

- полное парентеральное питание;
- ранняя стадия голодания;
- быстрое снижение массы тела;

другие причины:

- рост бактерий (дивертикулез тощей кишки);
- липодистрофия конечностей;
- абетапопротеинемия;
- болезнь Вебера-Крисчена.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Как и в случае других хронических заболеваний печени клиническая картина НАСГ является нехарактерной. Действительно, у большинства пациентов, даже на последних стадиях заболевания, жалобы могут полностью отсутствовать. Существуют факторы, позволяющие заподозрить наличие НАЖБП у пациента: СД 2-го типа, инсулинорезистентность, центральный (абдоминальный) тип ожирения, семейный анамнез, отягощенный по СД 2-го типа, гипертриглицеридемия, быстрое снижение веса тела (голодание или после хирургических процедур, направленных на снижение массы тел).

В большинстве случаев к дальнейшему проведению диагностических процедур приводит выявление повышенного уровня сывороточных трансаминаз. Изменения лабораторных показателей при НАСГ неспецифичны. Обычно повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает 3—5 норм, причем уровень трансаминаз не коррелирует с тяжестью стеатоза и фиброза [24]. Повышение гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) может быть изолированным, может и сочетаться с повышением щелочной фосфатазы (ЩФ). Обычно наблюдаемое увеличение достигает 2 и менее норм.

Гипербилирубинемия за счет обеих фракций отмечается менее у 1/4 больных и не превышает 2 норм. Признаки инсулинорезистентности выявляются более, чем у 75 % пациентов с НАЖБП, что позволяет считать наличие этого феномена важнейшим

неинвазивным диагностическим критерием для определения прогноза.

Таким образом, с целью верификации диагноза пациентам с выявленными диффузными изменениями паренхимы печени необходимо определить: билирубин и его фракции, АЛТ и АСТ, γ -ГТП и ЩФ, исключение вирусной, аутоиммунной, наследственной природы поражения печени.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методы диагностики НАЖБП не являются специфичными, выявляются на стадии развития выраженного стеатоза, фиброза или цирроза печени. Привычное заключение при проведении ультразвукового исследования (УЗИ): «жировая дистрофия» или «жировой гепатоз», в настоящее время рекомендуется заменить на «стеатоз печени». Кроме НАЖБП данные изменения могут выявляться при других патологических состояниях. Для стеатоза печени чувствительность УЗИ составляет 89 %, специфичность — 93 % при инфильтрации жиром более 30 % паренхимы печени. При снижении содержания жира в печени до 10 % чувствительность УЗИ падает до 55 %.

УЗИ-признаки стеатоза: гепатомегалия, повышение эхогенности паренхимы (относительно почки), ослабление эхосигнала к диафрагмальной поверхности печени, ослабление сосудистого рисунка (рис. 5).

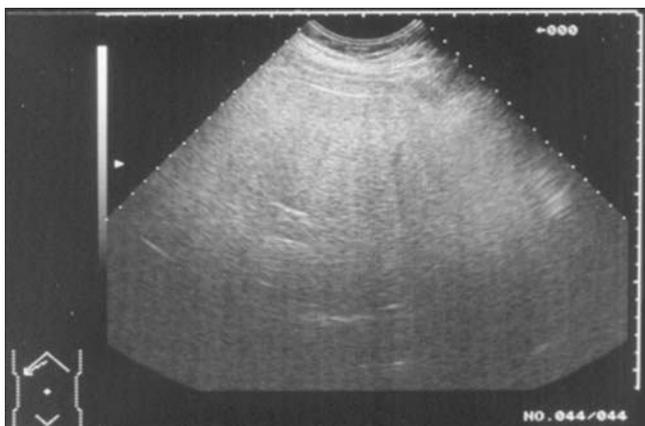


Рис. 5. Ультразвуковое исследование печени

Аналогично, при компьютерной томографии (КТ), картина печени характерная. При отсутствии контрастирования печень при НАЖБП имеет низкую плотность и выглядит более темной по сравнению с селезенкой. Чувствительность КТ при содержании жира более 33 % составляет 93 %.

Магниторезонансная томография (МРТ) обладает высокой чувствительностью для выявления стеатоза, в том числе и при низком содержании жира в печени (до 5 %) [29].

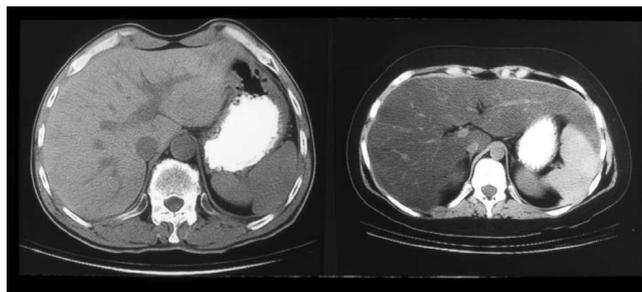


Рис. 6. КТ печени. Слева — стеатоз, справа — нормальная печень

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Биопсия печени остается «золотым стандартом» в диагностике НАЖБП.

Для оценки морфологических изменений при НАЖБП Brunt была предложена гистологическая шкала [8], позднее модифицированная группой по исследованию НАЖБП Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research [21] — шкала NAS (NAFLD activity score) для использования в клинических испытаниях.

Система оценки включает 14 гистологических признаков, 4 из которых являются полуколичественными: стеатоз (0—3), воспаление (0—2), баллонная дистрофия (0—2) и фиброз (0—4). Другие девять признаков описываются как имеющиеся или отсутствующие.

Вариантами диагноза являются: НАСГ (NAS \geq 5), пограничное изменение, не-НАСГ (NAS \leq 3). Степень фиброза в сумме не учитывается, так как используется для оценки стадии (а не степени) заболевания. Наличие стеатоза минимум 5 % ткани печени, по данным биопсии, считается достаточным для диагностики НАЖБП.

Возраст является важным предиктором развития фиброза в случае НАСГ. Результаты трех исследований с участием 369 пациентов [5] показали, что фиброз был обнаружен только у 4 % пациентов моложе 45 лет и значительно чаще наблюдался у пациентов старшего возраста ($p = 0,001$) [31]. У пациентов с нормальным весом (ИМТ менее 25) возрастом младше 45 лет фиброз практически не наблюдался. На основании полученных результатов был сделан вывод, что проведение биопсии у пациентов возрастом до 40 лет для подтверждения диагноза НАСГ с высокой степенью вероятности не приведет к получению какой-либо значимой информации и, следовательно, не является целесообразным. Таким образом, проведение биопсии печени, главным образом, полезно для установления стадии заболевания у пациентов старше 40—45 лет, а также для контроля терапии. Проведение данной процедуры не является обязательным для более молодых пациентов с нормальным весом и низким уровнем сывороточных трансаминаз, которые не страдают диабетом.

Е. Powell, et al. предложил следующие диагностические критерии НАСГ:

1. При исследовании биоптата печени выявляются умеренная или выраженная крупнокапельная жировая дистрофия и воспаление (лобулярное или портальное) при наличии или отсутствии гиалиновых телец Мэллори, признаков фиброза или цирроза.

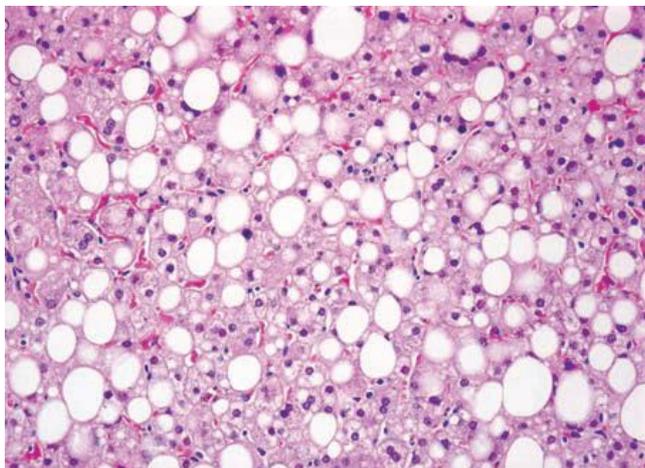


Рис. 7. Стеатоз

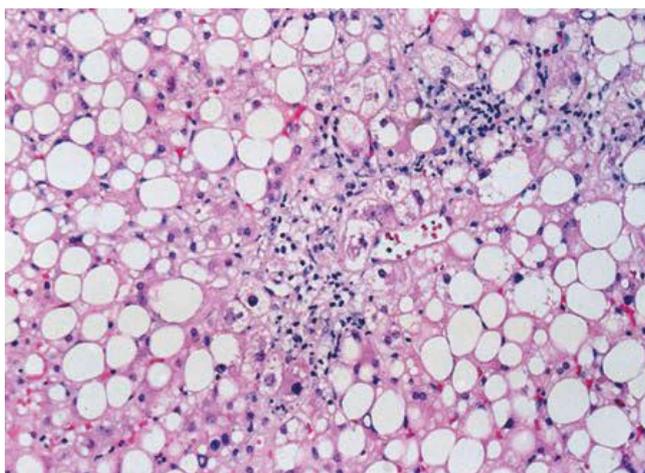


Рис. 8. Стеатоз с тельцами Мэллори, воспалительной инфильтрацией и баллонной дистрофией гепатоцитов

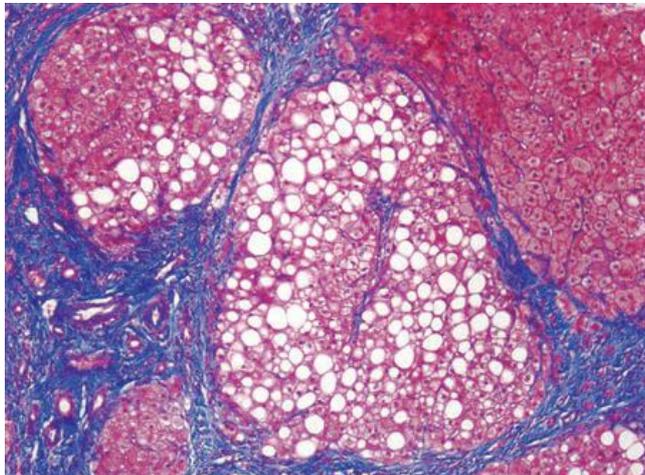


Рис. 9 Цирроз

2. При подробном сборе анамнеза тремя независимыми врачами, опросе членов семьи и участкового врача должно быть подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем. Результаты нескольких рандомизированных анализов крови для определения уровня алкоголя в крови должны быть отрицательными.

3. При серологическом исследовании отсутствуют признаки инфицирования вирусом гепатита В, С, D (рис. 7—9).

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Побочные эффекты биопсии и противопоказания к ее применению заставили исследователей искать возможность неинвазивной диагностики фиброза.

Из прямых методов оценки плотности печени наибольшее распространение получила ультразвуковая эластография печени (УЭП) с помощью аппарата «Фиброскан» фирмы Echosens. Она основана на генерации низкочастотных колебаний, передающихся на ткань печени. В сравнении с гистологическим исследованием биоптатов печени у 86 больных хроническим гепатитом С диагностическая точность идентификации поражения печени составила для F1 78 %, F2 — 84 %, F3 — 86 %, F4 — 89 %. Наибольшая диагностическая ценность метода проявляется у больных с выраженным фиброзом F3, F4 по классификации METAVIR.

Противопоказанием к проведению эластометрии печени являются: беременность, наличие кардиостимулятора, асцит, возраст моложе 18 лет.

Предложены различные формулы для непрямого определения фиброза печени, использующие как широко распространенные лабораторные показатели (Forns, FibroIndex, FIB-4), так и специальные маркеры, увеличение содержания которых в сыворотке крови позволяет косвенно судить о процессах фиброгенеза и фибринолиза (PGA, PGAA, Fibrotest).

Основным недостатком неинвазивных методов диагностики фиброза печени является низкая, по сравнению с биопсией печени, чувствительность в выявлении фиброза печени 1—3. Прогностическая ценность неинвазивных методов при отсутствии фиброза или при наличии цирроза сравнима с таковой при биопсии печени.

Перспективными представляются непрямые методы определения фиброза печени с помощью доплерометрии селезеночной артерии и МРТ печени с эластометрией.

ПРОГНОЗ

Если суммировать длительные (3,5—11 лет) наблюдения за больными неалкогольным стеатогепатитом (с повторными биопсиями печени) по данным литературы, то:

- у 30 % больных отмечается отчетливое прогрессирование заболевания;

- у 60 % заметных изменений не выявлено;
- у 10 % отмечено обратное развитие процесса.

Течение крупнокапельного стеатоза печени с явлениями стеатогепатита обычно относительно доброкачественное. При мелкокапельном стеатозе темпы прогрессирования поражения печени выше, прогноз более серьезный. Спонтанное улучшение гистологической картины печени спустя 3,5 года отмечено у 3 % больных, прогрессирование воспалительных изменений и фиброза печени у 5—38 %, декомпенсация печеночной функции развилась у 0—2 % пациентов. Прогрессирование до стадии цирроза печени отмечено в 0—15 % случаев (при алкогольном гепатите — у 38—50 % пациентов за тот же период).

Пяти- и десятилетняя выживаемость пациентов с НАСГ составила 67 и 59 % соответственно (38 и 15 % — для пациентов с алкогольным гепатитом).

Среди наиболее значимых факторов в отношении предсказания риска прогрессирования фиброза печени выделены: пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, серологические маркеры фиброза печени (ФП): АЛТ > 2,25N отражает ФП у 28 % больных гистологические изменения А, F1,

Более сильную корреляционную связь с фиброзом печени имеет АЛТ. Отношение АСТ/АЛТ > 1 — выраженный фиброз, АСТ/АЛТ > 1,16 прогнозирует наличие ЦП. АСТ/АЛТ > 1 + тромбоцитопения — маркер ЦП. Пациентам, имеющим эти факторы риска, наиболее целесообразно проводить биопсию печени для оценки активности процесса. Прогностическая значимость показателей обмена железа и пола пациента в оценке риска развития цирротических изменений оказалась незначительна.

ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Современные подходы к лечению направлены главным образом на устранение или ослабление факторов, ведущих к развитию НАСГ. Похудание, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии, отмена потенциально гепатотоксических препаратов — главные принципы терапии. К сожалению, эти мероприятия имеют лечебную эффективность у относительно небольшой части больных.

Снижение веса у пациентов с ИМТ более 25 должно достигать целевого уровня в 10 %. Однако, следует помнить о постепенном снижении веса, так как быстрое (более 1,6 кг в неделю) приводит к усилению стеатоза и развитию желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Систематический обзор научных публикаций, посвященных медикаментозной терапии НАСГ до настоящего времени, не позволяет выявить эффективные средства лечения.

Клофибрат, как было найдено, снижает содержание триглицеридов в печени крыс с индуцированной алкоголем жировой инфильтрацией печени. Однако препарат показал неэффективность при лечении

пациентов, страдающих НАСГ, при проведении терапии в течение 1 года с использованием 2 г клофибрата в сутки.

Гемфиброзил, как было найдено, в отличие от клофибрата снижает не только высокий уровень триглицеридов в сыворотке крови, но также снижает мобилизацию свободных жирных кислот из периферических жировых тканей. Использование препарата привело к улучшению уровня сывороточных трансаминаз в дозировке 600 мг/сутки через 4 недели.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) может оказывать благоприятное воздействие при лечении НАСГ. В исследованиях лечения пациентов, страдающих первичными билиарными заболеваниями печени, было показано, что УДХК замещает более гидрофобные, гепатотоксичные желчные кислоты в пуле желчных кислот и, кроме того, обладает цитопротекторным, иммуномодулирующим и антиапоптотическим действиями.

По данным пилотного исследования, при сравнении УДХК и клофибрата не выявлено различия морфологии печени до и после исследования при терапии в течение 2 лет и отмечены положительные изменения в анализах. Позднее в крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) также не отмечено морфологических изменений в процессе лечения [22].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФ) оказывают мембраностабилизирующий и цитопротективный эффект, уменьшают процессы перекисного окисления липидов. ЭФ используются в России у пациентов с НАЖБП, МС, а также могут использоваться для профилактики возможных лекарственных поражений печени, связанных с приемом статинов. Назначение ЭФ больным с метаболическим синдромом (МС) и НАЖБП целесообразно как профилактическое средство от прогрессирования НАСГ и для уменьшения побочных эффектов лекарств с возможным гепатотоксическим действием.

Тиазолиндиионы, действуя как агонисты PPAR-γ рецепторов, уменьшают содержание жира в печени и скелетной мускулатуре, несколько увеличивая содержание подкожной жировой ткани. В исследовании [34] 30 пациентов применялся розиглитазон в дозе 4 мг/сут, что привело к улучшению гистологии печени, уменьшению трансаминаз и инсулинорезистентности спустя 48 недель терапии. Однако после отмены отмечалось возвращение трансаминаз к исходному уровню и увеличение массы тела.

Применение статинов при НАЖБП обсуждается. Имеющееся ранее мнение о противопоказанности назначения статинов при НАСГ меняется под влиянием контролируемых исследований. В ряде работ показана безопасность и эффективность аторвастатина [17, 20] и правастатина. Недавнее исследование показало, что прием статинов в течение 10—16 лет не ведет к прогрессированию фиброза [19].

Перспективным представляется применение блокаторов ангиотензина II, имеющих выраженный антифибротический эффект. Антагонисты рецепторов ангиотензина II блокируют пролиферацию миофибробластов, клеточную миграцию, синтез коллагена и провоспалительных цитокинов, блокируют процесс фиброгенеза в печени. Прием лозартана у пациентов с

НАСГ и антигеном (АГ) 50 мг/сут в течение 38 недель достоверно снижал АЛТ, γ -ГТП, уменьшал степень стеатоза и воспаления [32].

Метформин, представитель группы бигуанидов, в дозе от 1,5 до 2 г/день показал эффективность при НАСГ, улучшая биохимические и морфологические показатели, уменьшая инсулинорезистентность.

Сравнительная характеристика терапии НЖБП различными препаратами по данным ряда зарубежных исследователей

Исследователь	Терапия	N	Тип исследования	Длительность, мес	Биохимия, АЛТ	Гистология печени
Marchesini, et al	Метформин	14	О	4	Улучшение	Н/Д
Magalotti, et al	Метформин	11	О	6	Улучшение	Н/Д
Schwimmer, et al	Метформин	10	О	6	Улучшение	Н/Д
Uygun, et al	Метформин	34	РКИ	6	Улучшение	Улучшение (стеатоз)
Nair, et al	Метформин	15	О	12	Улучшение	Улучшение (воспаление)
Bugianesi, et al	Метформин vs вит Е vs диета	55	О, рандомизированное	12	Улучшение	Улучшение (воспаление, фиброз)
Caldwell, et al	Троглитазон	10	О	? 6	Улучшение	Улучшение (воспаление)
Neushwander-Tetri, et al	Розиглитазон	30	О	12	Улучшение	Улучшение (воспаление, фиброз)
Promrat, et al	Пиоглитазон	18	О	12	Улучшение	Улучшение (воспаление, стеатоз, фиброз)
Bajaj, et al	Пиоглитазон	11	О	4	Улучшение	Н/Д
Belfort, et al	Пиоглитазон	26	РКИ	12	Улучшение	Улучшение (воспаление, стеатоз)
Sanyal, et al	Вит Е vs Вит Е + пиоглитазон	21	РКИ, О	6	-	Улучшение в группе пиоглитазона (воспаление, стеатоз)
Aithal, et al	Пиоглитазон	61	РКИ	12	Улучшение	Улучшение (воспаление, стеатоз, фиброз)

Примечание. N — количество пациентов, О — открытое, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, Н/Д — нет данных.

В пилотном исследовании показано, что пентоксифиллин снижает концентрацию TNF- α , приводит к регрессу клинических и морфологических проявлений НАЖБП, снижает показатели цитолитического синдрома, улучшает гистологические показатели [2].

Хирургические методы лечения пациентов с НАСГ и морбидным ожирением, как показали специальные исследования, с массой тела 175 % от идеальной, до проведения гастропластики по поводу ожирения выявляли НАСГ в 73 % случаев; спустя год после операции — в 40 % случаев. Уменьшалась выраженность воспалительных изменений в печени. Снижение веса в течение года после операций подобного рода наблюдается у 12—42 % пациентов. Однако наложение илеоюнонального анастомоза, несмотря на быстрое снижение массы тела (а, скорее, благодаря этому), приводит к прогрессированию стеатоза и фиброзных изменений в печени, развитию мальабсорбции, дефициту железа, витамина В12, развитию ЖКБ.

В условиях прогрессирования печеночной недостаточности на фоне цирроза может потребоваться проведение ортотопической трансплантации печени (ОТП). Возможны рецидивы стеатогепатита в аллотрансплантате (сроки наблюдений — 3 нед. —

24 мес.), особенно при наличии факторов риска развития стеатоза печени и стеатогепатита. В целом, ОТП остается эффективным методом лечения печеночной недостаточности при НАСГ, и ее отдаленные результаты требуют уточнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольный стеатогепатит представляет широко распространенное заболевание, частота диагностики которого является недостаточной в настоящее время, с учетом возможных осложнений. Вероятно, что распространенность НАСГ будет расти в связи с увеличением количества эндокринных нарушений в популяции (СД, ожирение) и может приближаться к распространенности хронических вирусных гепатитов. Как и они, НАСГ может приводить к развитию фиброза, цирроза и рака печени. В случае НАСГ диагностика затруднена в связи с недостаточными критериями разделения алкогольного поражения печени и НАСГ. Факторы риска развития НАСГ включают ожирение, сахарный СД 2-го типа, инсулинорезистентность, употребление лекарственных препаратов и проведение некоторых хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте. Центральную роль в патогенезе заболевания играет поступление

свободных жирных кислот, а также окислительный стресс. Прогноз течения НАСГ не отличается от прогноза в случае алкогольного гепатита, но лучше, чем в случае хронического гепатита С. В случае НАСГ наиболее важным лечебным мероприятием является снижение массы тела. Остаются нерешенными и вопросы о критериях оценки эффективности проводимой терапии. Основным методом диагностики и мониторинга считается биопсия печени. В фазе разработки находятся и методы неинвазивной оценки фиброза печени (на основе данных АЛТ, АСТ, γ -ГТП, аполипопротеина А1, гаптоглобина и др.) и данных инструментальных методов (эластометрия и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams L. A., Lymp J. F., St Sauver J., et al. // *Gastroenterology*. — 2005. — Т. 129. — P. 113—121.
2. Adams L. A., Zien C. O., Angulo P., et al. // *Am J. Gastroenterol.* — 2004. — Т. 99. — P. 2365—2368.
3. Angulo P., Keach J. C., Batts K. P., et al. // *Hepatology*. — 1999. — Т. 30. — P. 1356—1362.
4. Bataller R., Schwabe R. F., Choi Y. H., et al. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Т. 112 (9). — P. 1383—1394.
5. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C. // *Hepatology*. — 2005. — Т. 42. — P. 44—52.
6. Bell M., Wang H., Chen H., et al. // *Diabetes*. — 2008. — Т. 57. — P. 2037—2045.
7. Browning J. S., Szczepaniak L. S., Dobbins L. S., et al. // *Hepatology*. — 2004. — Т. 40. — P. 1387—1395.
8. Brunt E. M., Janney C. G., Di Bisceglie A. M., et al. // *Am J. Gastroenterol.* — 1999. — Т. 94. — P. 2467—2477.
9. Caldwell S. H. *Steatohepatitis (NASH and ASH)*. — Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 151—158.
10. Caldwell S. H., Oelsner D. H., Iezzoni J. C., et al. // *Hepatology*. — 1999. — Т. 32. — P. 689—692.
11. Chitturi S., Farrell G. C. // *Semin Liver Dis.* — 2001. — Т. 21. — P. 27—41.
12. Dixon J. R., Bathol P. S., O'Brien P. E. // *Gastroenterology*. — 2001. — Т. 12. — P. 91—100.
13. Dyer Z., Peltekian K., Veldhuyzen Van Zanten S. // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2005. — Т. 22. — P. 17—22.
14. Ekstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L., et al. // *Hepatology*. — 2006. — Т. 44. — P. 865—873.
15. Ekstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L., et al. // *J. Hepatol.* — 2007. — Т. 47. — P. 135—141.
16. Flegal K. M., Carroll M. D., Ogden C. L., et al. // *JAMA*. — 2002. — Т. 288. — P. 1723—1727.
17. Gomez-Dominguez E., Gisbert J. P., Moreno-Monteagudo J. A., et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2006. — Т. 23 (11). — P. 1643—1647.
18. Hu F. B., Manson J. E., Stampfer M. J. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Т. 345. — P. 790—797.
19. Hui J. M., Kench J. G., Chitturi S., et al. // *Hepatology*. — 2003. — Т. 38. — P. 420—427.
20. Kiyici M., Gulten M., Gurel S., et al. // *Can J. Gastroenterol.* — 2004. Т. 23. — P. 131—134.
21. Kleiner D. E., Brunt E. M., Van Natta M., et al. // *Hepatology*. — 2005. — Т. 41 (6). — P. 1313—1321.
22. Lindor K., Kowdley K., Heathcote E., et al. // *Hepatology*. — 2004. — Т. 39. — P. 770—778.
23. McCullough A. J. *Fatty liver disease: NASH and related disorders*. Oxford(UK) : — Blackwell Publishing, 2005. P. 23—37.
24. Mofrad P., Contos M., Haque M. et al. // *Hepatology*. — 2003. — Т. 37. — P. 1286—1292.
25. Neuschwander-Tetri B. A., Brunt E. M., Wehmeier K. R., et al. // *Hepatology*. 2003. — Т. 38 (4). — P. 1008—1017.
26. Peterfy M., Phan J., Xu P., et al. // *Nat Genet.* — 2001. — Т. 27. — P. 121—124.
27. Rallidis L. S., Drakoulis C. K., Parasi A. S. // *Atherosclerosis*. — 2004. — Т. 174. — P. 193—196.
28. Ratzui V., Giral P., Charlotte F., et al. // *Gastroenterology*. — 2000. — Т. 118. — P. 1117—1123.
29. Szezepaniak L. S., Babcock E. E., Schick F., et al. // *Am J. Physiol.* — 1999. — Т. 276. — P. 977—989.
30. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. // *Diabetes Care*. — 2007. — Т. 30. — P. 1212—1218.
31. Yao-Borengasser A., Rasouli N., Varma V., et al. // *Diabetes*. — 2006. — Т. 55. — P. 2811—2818.
32. Yokohama S., Yoneda M., Haneda M., et al. // *Hepatology*. — 2004. — Т. 40. — P. 1222—1225.

Контактная информация

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии и семейной медицины факультета усовершенствования врачей, проректор по лечебной работе Волгоградского государственного медицинского университета, e-mail: family1@yandex.ru