

УДК: 616.36-002.12:578.891-085

Современный взгляд на проблему неалкогольной жировой болезни печени

Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк

Кафедра терапии и семейной медицины ФПО Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, диагностика, лечение

В 1884 году Frerichs описал изменения в печени у больных «сахарной болезнью». В 1980 г. Ludwig и соавторы описали клинические особенности и патоморфологические изменения в печени, сходные с картиной алкогольного гепатита, у пациентов, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени. Для обозначения этого состояния как самостоятельной нозологической единицы были предложены термины «псевдоалкогольный гепатит», «диабетический гепатит», «стеатонекроз», «алкоголеподобный гепатит» и др., однако наиболее употребляемым стало выражение «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ). Частота соотношения алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов в развитых странах составляет 2,5-3:1.

Номенклатура жировых поражений печени

Согласно современным пред-

ставлениям выделяют алкогольные и неалкогольные жировые поражения печени (Табл. 1). В группу алкогольнезависимых поражений печени входят обычный жировой гепатоз (ЖГ), который под влиянием определенных условий может переходить в стеатогепатит (НАСГ), а последний - в цирроз печени.

Исследования учёных Японии и Италии показали, что распространение простого жирового гепатоза в общей популяции колеблется от 3 до 58% (в среднем 23%).

Наиболее значимыми факторами риска простого ЖГ являются избыточный вес, злоупотребление алкоголем и феномен инсулинорезистентности. В то время как распространение ЖГ в исследуемых группах составляет 16-20%, у алкогользависимых оно достигает 46%, 76% - у людей с избыточным весом и 95% у людей с избыточным весом, которые злоупотребляют алкоголем. Эти цифры свидетельствуют о том, что ЖГ в большей степени связан с избыточным весом, чем со злоупотребле-

нием алкоголем. В США процентное содержание людей с избыточным весом в общей популяции выросло с 10 до 25% за период с 1961 по 1991 год, что может отчасти объяснить тот факт, что неалкогольные жировые поражения печени - наиболее распространенные заболевания печени в США. У 33% тучных людей встречается второй тип сахарного диабета, который в дальнейшем ухудшит прогноз ЖГ и увеличит риск развития НАСГ.

Диагноз НАСГ верифицируется у 11% пациентов, проходящих биопсию печени для дифференциальной диагностики стойкого повышения сывороточных трансаминаз. Из них выявление НАСГ у пациентов с избыточным весом составило 19%, а у людей с нормальной массой тела только 2,7%. Риск цирроза одинаков и для АСГ, и для НАСГ (распространение 0,3%). Дальнейшее развитие цирроза печени в обеих группах распределяется следующим образом: у 10% пациентов с НАСГ и у 4% людей, злоупотребляющих

Табл. 1

Жировые поражения печени

<p>Алкогольные: - алкогольный жировой гепатоз - алкогольный стеатогепатит (АСГ)</p>
<p>Неалкогольные: - жировой гепатоз - неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)</p>

тит может быть как одним из проявлений различных заболеваний, так и самостоятельной патологией. Так, стеатогепатит является одним из постоянных синдромов при сахарном диабете II типа (в рамках метаболического синдрома X), лекарственном поражении печени (например, в результате приема амиодарона), генетических аномалиях (врожденные дефекты бета - окисления, болезнь Вильсона и гемохроматоз).

Различают экзо- и эндогенные этиологические факторы заболевания, а также первичные (непосредственно приведшие к болезни) и вторичные (опосредованно). К экзогенным первичным факторам относятся быстрое похудание, длительное парентеральное питание (несбалансированное по содержанию углеводов и жиров), в вторичным – прием лекарственных препаратов и воздействие других химических агентов. В табл.2 приведены лекарства, применение которых приводит к развитию НАСГ.

Первичные эндогенные этиологические факторы: сахарный диабет II типа, метаболический синдром с избыточной массой тела, гиперлипидемия, врожден-

ные дефекты бета - окисления, дефицит б - антитрипсина, идиопатический гемохроматоз, болезнь Коновалова-Вильсона. Вторичные эндогенные факторы развития неалкогольного стеатогепатита: синдром мальабсорбции (после хирургических вмешательств – илеоцеюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики, резекции тонкой кишки и т.д.), синдром избыточного бактериального роста (эндотоксемия).

В публикациях последних лет указывается на возможность развития НАСГ у пациентов без очевидных факторов риска. Популяционные исследования позволяют предположить, что в 60-80% случаев криптогенный цирроз печени является исходом НАСГ.

Исследуется роль наследственной предрасположенности. Среди пациентов с НАСГ чаще встречаются гетерозиготы по C282Y.

При всем разнообразии выделенных этиологических факторов НАСГ его патогенез остается плохо изученными. Общими с алкогольным гепатитом являются два основных патогенетических механизма:

1. окислительный стресс;
2. TNF/эндотоксин-опосредованное повреждение

Большая привлекательность выдвижения перекисного окисления липидов (ПОЛ) на роль важнейшего универсального патогенетического механизма развития НАСГ на фоне жировой дистрофии печени различной этиологии состоит в том, что эффектами

Таблица 3

Свободные радикалы

Супероксиданионы
Гидроксильные группы
Метильные группы
Ацетильные группы
Нитрогруппы

ПОЛ можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите гистологических изменений. ПОЛ с повреждением мембран приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Продукты ПОЛ стимулируют коллагенообразование, также опосредуют образование телец Мэллори (отложений перекрестно связанных мономеров цитокератина).

Свободные радикалы (реактивные промежуточные формы кислорода) являются субстратом окислительного стресса (Табл.3). При активации метаболизма липидов их количество увеличивается и они вовлекаются в различные реакции. В одних случаях окислительный стресс не имеет никаких последствий, в то время как в других может наблюдаться клеточная пролиферация, прекращение роста, апоптоз и даже некроз. Свободные радикалы разрушают клеточную мембрану липидов и инициируют их перекисное окисление, повреждают клеточную ДНК и важные клеточные белки.

В качестве современной модели патогенеза НАСГ предложена гипотеза «двух толчков». В работе группы Pessouye было выдвинуто предположение, что наличие окисляемого жира в печени достаточно, чтобы явиться триггером каскада ПОЛ. Однако у многих пациентов стеатоз печени никогда не прогрессирует до стадии развития некротически-воспалительных изменений и фиброза. Это позволяет предполагать, что помимо стеатоза («первого толчка») для развития стеатогепатита требуется наличие некоторых других факторов («второго толчка»). Сочетание двух факторов имеет место в следующей ситуации, когда

Табл. 2.

Лекарства, с которыми связано развитие НАСГ

Амиодарон	Тяжелая форма НАСГ, высокая смертность
Дилтиазем	Частные случаи
Тамоксифен	Зависит от избыточного веса и гипертриглицеридемии
Эстрогены	Частные случаи
Глюкокортикоиды	Частные случаи
Метотрексат	Если есть факторы риска для развития фиброза: алкоголь, избыточный вес, сахарный диабет второго типа, преклонный возраст

Лабораторная диагностика неалкогольных и алкогольных поражений печени

Лабораторный показатель	Алкогольные	Неалкогольные
АСТ/АЛТ	Часто >1	Часто <1 (средний) >1 (тяжелый)
Билирубин	Повышен или значительно повышен	Норма
ЩФ	Норма или повышена	Норма или повышена
Альбумины	Норма или понижены	Норма
Насыщение трансферрином		Повышено
Сывороточный ферритин		Повышен

стеатоз при алкогольной болезни печени ассоциирован с лекарственным гепатитом. Это может быть также одна из упомянутых выше хирургических процедур на кишечнике, действие определенных лекарственных препаратов или развитие сахарного диабета второго типа.

Накопление жира в ткани печени (в гепатоцитах, а также звездчатых клетках) может быть следствием:

- повышения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень;
- снижения скорости бета - окисления СЖК в митохондриях печени;
- повышения синтеза жирных кислот в митохондриях печени;
- снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Возможные механизмы развития стеатоза печени и стеатогепатита на фоне длительного парентерального питания:

- чрезмерно высокая скорость инфузии растворов глюкозы;
- избыточное введение липидных эмульсий (фагоцитоз липидных капель в печени);
- питание, несбалансированное по аминокислотам, жирам и углеводам (приводит к возрастанию внутрипеченочного синтеза липидов);
- дефицит поступления карнитина, холина, эссенциальных жирных кислот, глутамина;
- воздействие токсичных метаболитов аминокислот и желчных кислот;

- отрицательное влияние дисбаланса желудочно-кишечных гормонов.

Для развития НАСГ нелекарственного генеза аналогично требуется некоторый дополнительный источник окислительного стресса («второй толчок»), способный инициировать ПОЛ, преодолевающий механизмы нормальной клеточной защиты и приводящий к появлению некрозов и вторичного воспаления. Считается, что эндотоксины и цитокины, включая TNF- β и интерлейкины (IL-6 и IL-8), также вовлечены в патогенез алкогольного стеатогепатита и последующего развития цирроза. Некоторые данные свидетельствуют о роли этих цитокинов в прогрессировании поражения печени и при НАСГ. Лечение метронидазолом улучшает течение заболевания, развившегося после наложения илеоэюнального анастомоза и при других ситуациях (например, при длительном тотальном парентеральном питании), что подтверждает важное значение эндотоксемии и эндотоксин-индуцируемых цитокинов в патогенезе НАСГ.

Первичный НАСГ

У пациентов с избыточной массой тела имеются более выраженные запасы СЖК в организме, и нередко — повышенное содержание СЖК в плазме крови. Кроме того, для этой категории больных достаточно характерна пониженная чувствительность периферических рецепторов к инсулину. Уровень инсулина крови нередко

повышен. Инсулин активизирует синтез СЖК и триглицеридов (ТГ), снижает скорость бета - окисления СЖК в печени и секрецию липидов в кровотоки. Таким образом, при синдроме резистентности к инсулину содержание жира в печени может возрастать.

Вторичный НАСГ

При синдроме мальабсорбции патогенетическое значение имеют дефицит поступления пищевых факторов (метионина, холина, необходимых для синтеза лецитина), а также быстрое похудание (повышенная мобилизация СЖК из жировых депо).

Исследованы некоторые механизмы развития вторичного лекарственного НАСГ. В качестве примеров можно привести следующие: в метаболизме ацетилсалициловой кислоты и вальпроата натрия участвует коэнзим А — катализатор бета - окисления СЖК. При применении данных препаратов возможно развитие «перераспределительного дефицита» коэнзима А.

Тетрациклин, помимо подавляющего влияния на бета - окисление СЖК, нарушает секрецию ТГ гепатоцитами.

Амиодарон не только угнетает бета - окисление в митохондриях (приводит к накоплению субстратов ПОЛ), но и нарушает процесс переноса электронов в дыхательной цепи, способствуя формированию активных форм кислорода. Поэтому гепатотоксичное влияние амиодарона обычно не ограничивается стеатозом и

Диагностические критерии НАСГ

Симптомы	Неспецифические (общая слабость, недомогание, дискомфорт в верхнем правом квадранте живота) - во многих случаях отсутствуют
Изменения, выявляемые при физикальном исследовании	Частый признак – гепатомегалия, в ряде случаев – спленомегалия, стигмы хронического заболевания печени малохарактерны
Лабораторные признаки	Повышение активности АсАТ, АлАТ (2-3-кратное); Повышение уровня щелочной фосфатазы, г-ГТП – непостоянно; Повышение уровня холестерина, триглицеридов – часто; Вирусные маркеры отрицательные; Аутоантитела отсутствуют; Показатели обмена железа - отклонения от нормы в ряде случаев.
Данные инструментальных методов	Признаки стеатоза печени

выражается в развитии НАСГ. Предполагается также, что амиодарон (его метаболиты?) и ко-тримоксазол подавляют лизосомальный катаболизм фосфолипидов, что приводит к развитию фосфолипидоза.

Эстрогены вызывают ультраструктурные изменения митохондрий с подавлением процессов бета-окисления.

Генетическая предрасположенность к развитию НАСГ также связана с накоплением потенциально токсических СЖК в цитоплазме. Врожденные дефекты бета-окисления жирных кислот могут быть обусловлены нарушением захвата карнитина гепатоцитом, “челночного механизма” переноса жирных кислот в митохондрии (протекающего с участием ряда ферментов и карнитина), дисфункцией какого-либо звена мультиферментного комплекса бета-окисления. Изменения структуры митохондриальной ДНК сопро-

вождаются угнетением системы окислительного фосфорилирования и восстановления необходимых для бета-окисления NADH и FADH₂. В этих случаях развиваются, как правило, полиорганные расстройства. Врожденные нарушения синтеза мочевины сопровождаются накоплением в печени аммиака, угнетающего бета-окисление жирных кислот.

Клиника НАСГ

Большинство пациентов, страдающих НАСГ (65–80%), – женщины, как правило, с избыточной массой тела, на 10–40% превышающей идеальную. Инсулиннезависимый сахарный диабет обнаруживается у 25–75% пациентов. Средний возраст больных на момент диагностики НАСГ составляет 50 лет.

У большинства пациентов (48–100%) симптомы, характерные для заболеваний печени, от-

сутствуют. Вследствие этого стеатогепатит часто диагностируется благодаря выявлению патологических отклонений показателей крови при рутинном обследовании. Привлекают внимание и неспецифические клинические симптомы у этих больных (общая слабость, повышенная утомляемость и неопределенное ощущение дискомфорта в верхнем правом квадранте живота). По данным литературы, в 75% случаев при осмотре пациента с НАСГ выявляется гепатомегалия. Признаки портальной гипертензии обнаруживаются редко, хотя увеличение селезенки имеет место примерно в 25% случаев.

Лабораторные признаки

Наиболее часто выявляется повышение активности сывороточной АсАТ в 2–3 раза и АлАТ в 2–10 раз по сравнению с нормой. Соотношение АсАТ/АлАТ, превышающее 3, обнаруживается примерно у 32% пациентов с НАСГ, свыше 1 – у 40% пациентов.

Гипербилирубинемия (в пределах 25–35 ммоль/л) имеет место в 12–17% случаев, значительно чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы умеренно повышена у 40–60% пациентов. Нарушение

Табл. 6

Гистологические изменения в печени при НАСГ

1.	Крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия
2.	Дольковый гепатит
3.	Гепатоциты в состоянии баллонной дистрофии, очаговый или собственно-клеточный некроз
4.	Тельца Меллори, апоптоз
5.	Смешанно-клеточные перипортальные инфильтраты
6.	Перицеллюлярное распространение фиброза (фиброз «проволочной сетки»)
7.	Центрально-центральные и перипортально-портальные фиброзные тяжи
8.	Завершенный цирроз

Критерии оценки гистологической активности НАСГ [Brunt E., 1999, 2002]

Степень выраженности НАСГ	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
I (мягкий)	≤ 33-66%; крупнокапельный	Минимальная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное-рассеянная или минимальная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами. Портальное-отсутствует или минимальное.
II (умеренный)	>33-66%; крупно-и мелкокапельный	Умеренная, в 3 зоне ацинуса	Лобулярное-умеренная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами. Портальное-отсутствует или мягкое, умеренное.
III (тяжелый)	>66% (3-я зона ацинуса или панацинарно); крупно-и мелкокапельный	Доминирует в 3-й зоне ацинуса, представлено панацинарно	Лобулярное-выраженная рассеянная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами. Портальное-мягкое, умеренное, не активнее лобулярного.

белоксинтетической функции печени малохарактерно для НАСГ. При мелкокапельном стеатозе может наблюдаться снижение протромбинового индекса. Изменения иммунологических показателей, сходные с аутоиммунным гепатитом, достаточно часто обнаруживаются при первичном НАСГ: гипергаммаглобулинемия – в 13–30% случаев, антитела к ядерному антигену в титре 1:40–1:320 – у 40% больных. Антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют. Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия) выявляется примерно у 20% больных. В группе пациентов с избыточной массой тела, нарушения липидного обмена (особенно – гиперлипидемия IV типа) обнаруживаются более чем в половине случаев, причем это сочетается с менее выраженными фиброзными изменениями в печени.

Основные клинические, лабораторные и инструментальные ди-

агностические признаки НАСГ приведены в табл. 5.

В случае предполагаемого НАСГ можно пользоваться методом исключения.

К критериям исключения можно отнести:

- злоупотребление алкоголем более 30-40 г/день;
- серологические маркеры вирусного гепатита В, С или D;
- признаки аутоиммунного заболевания печени (например, высокие титры SMA; низкие титры могут быть при НАСГ);
- HFE - гепатит или гистологические признаки гемохроматоза с очевидным патологическим подъемом показателей метаболизма железа;
- снижение уровня церулоплазмينا.

Индекс массы тела является единственным независимым фактором для оценки степени жировой инфильтрации печени. Индекс массы тела вычисляется по фор-

муле: ИМТ=вес[кг]/рост[м²] и при значениях выше 25 укажет на ожирение. К другим диагностическим критериям, которые могут указать на НАСГ, относятся сахарный диабет второго типа, гиперлипидемия, наличие в анамнезе определенных хирургических манипуляций на кишечнике, в частности для снижения веса при тяжелой степени ожирения, которое редко сейчас проводится. Полное голодание и быстрая потеря веса также могут указать на возможность НАСГ, так же, как и другие случаи, при которых наблюдается повышенный запас свободных жирных кислот.

Диагностика НАСГ

Клинико-биохимические маркеры НАСГ недостаточно специфичны. Программа обследования пациента направлена на исключение других заболеваний печени:

- вирусной инфекции (исследовать HBs-Ag, HCV-AB);
- болезни Коновалова–Вильсона (исследовать уровень церулоплазмينا крови);
- врожденной недостаточности α_1 -антитрипсина;
- идиопатического гемохроматоза (исследовать обмен железа, оценить состояние других органов);
- аутоиммунного гепатита

Табл. 9

Естественное течение НАСГ

Доброкачественное течение заболевания:	
Гистологическая стабильность (1-9 лет)	53%
Улучшение	4%
Фиброз/цирроз	10-43%
Смерть, обусловленная заболеваниями печени	10-12%
Печеночная недостаточность	2-3%
Гепатоцеллюлярная карцинома	была описана

Критерии оценки стадии фиброза при НАСГ [Brunt E., 1999, 2002]

Стадия	Критерий оценки
I	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый или распространенный
II	Присоединение очагового или распространенного перипортального фиброза
III	Образование портоцентральных септ
IV	Цирротическая трансформация (образование ложных долек)

(оценить титры антинуклеарных антител,

антител к гладкой мускулатуре, антимитохондриальных антител и LKM-I).

Диагностика НАСГ основывается на совокупности трех признаков:

1. гистологической характеристике (наиболее существенно наличие стеатоза и повреждения печени, сходного с поражением алкогольного генеза);

2. отсутствии злоупотребления алкоголем;

3. данных соответствующих исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени.

Основой диагностики НАСГ является морфологическое исследование печени. Однако без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки) по гистологической картине невозможно провести различие между алкогольным гепатитом и НАСГ. Несмотря на несомненный риск при биопсии печени, многие авторы полагают, что целесообразность ее проведения бесспорна: во-первых, прогноз НАСГ зависит от выраженности гистологических изменений, а развитие цирроза сопровождается высокой опасностью нарастания печеночной недостаточности; во-вторых, при на-

личии существенных жировых изменений в печени оценка степени выраженности воспаления и фиброза с помощью ультразвукового метода ненадежна.

Гистологические изменения в печени

Гистологические данные относительно НАСГ совершенно идентичны данным относительно АСГ и приводятся в таблице 6, и объединяют признаки жировой дистрофии гепатоцитов, стеатонекроза и долькового воспаления. В большинстве случаев выявляется крупнокапельный стеатоз, главным образом, в 3 зоне ацинуса, характеризующийся наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки.

При мелкокапельном стеатозе гепатоцитов выявляется множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки.

Стеатоз смешанного типа следует классифицировать как мелкокапельный, так как последний прогностически более неблагоприятен.

Обнаруживаются также гепатоциты в состоянии баллонной дистрофии. С различной частотой выявляются гиалиновые тельца Мэллори, их ультраструктура

сходна с таковой при алкогольном гепатите. Фокальные центроlobулярные некрозы чаще развиваются при мелкокапельном стеатозе. Воспалительный инфильтрат содержит лимфоциты, мононуклеарные клетки, преобладают нейтрофилы.

Фиброз характеризуется ранним periцеллюлярным и periвеноулярным распространением в зоне 3. В ряде случаев НАСГ сопровождался повышенным накоплением железа в печени, но его содержание не коррелировало со степенью фиброзных изменений или признаками, характеризующими агрессивное течение болезни. Таким образом, основные морфологические черты, характеризующие НАСГ, сходны с наблюдающимися при алкогольной болезни печени и объединяют стеатоз, признаки гепатита (воспаление паренхимы с наличием или без сопутствующих фокальных некрозов) и фиброз различной степени выраженности (вплоть до развития цирроза).

Естественное течение

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 наблюдения отмечено у 3% больных, прогрессирование воспалительных изменений и фиброза печени у 5–38%, декомпенсация печеночной функции разви-

Табл. 10

Рекомендуемая диета пациентам с избыточным весом, страдающим НАСГ

Рекомендуемая суточная диета: сначала, диета с калорийностью 1200 ккал. При неэффективности - дальнейшее снижение до 600-800 ккал/сутки
Белки: 45-100 г/сутки
Углеводы: < 100 г/сутки
Жиры: < 10 г/сутки

Лекарства, используемые при лечении НАСГ

Уже использовались у людей	Действие
Клофибрат Гемфиброзил	Снижает количество липидов (особенно ЛОНП); Снижает количество липидов, снижает количество свободных жирных кислот, освобождает от периферической жировой ткани; Цитопротектор, антиапоптотический фактор;
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) Бетаин N-ацетилцистеин	Увеличивает трансметилированные вещества SAME;
Альфа-токоферол (витамин E)	Пролекарство глутатиона, связывает свободные радикалы; Антиоксидант, связывает свободные радикалы

лась у 0–2% пациентов. Прогрессирование до стадии цирроза печени отмечено в 0–15% случаев (для сравнения: при алкогольном гепатите – у 38–50% пациентов за тот же период).

У пациентов с НАСГ 5- и 10-летняя выживаемость составила 67 и 59%, соответственно (38 и 15% – для пациентов с алкогольным гепатитом).

Среди наиболее значимых факторов риска прогрессирования фиброза печени в цирроз выделены:

- возраст старше 45 лет;
- ожирение;
- сахарный диабет;
- соотношение активности АсАТ/АлАТ > 1.

Пациентам, имеющим эти факторы риска, наиболее целесообразно проводить биопсию печени для оценки активности процесса. Повышение насыщения трансферрина железом положительно коррелирует с выраженностью фиброзных изменений в печени. У женщин степень фиброза печени на фоне НАСГ, как правило, более выражена. Однако при стандартизации по возрасту, массе тела, наличию диабета и соотношению активности АсАТ/АлАТ значимость показателей обмена железа и пола пациента в оценке риска развития цирротических изменений оказалась невысокой.

При сочетании вирусного гепатита С со стеатозом печени у

пациентов с избыточной массой тела темпы прогрессирования фиброзных изменений в печени ускоряются.

Современная тактика и перспективы лечения

Современные подходы к лечению направлены главным образом на устранение или ослабление факторов, ведущих к развитию НАСГ. Похудание, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов – главные принципы терапии.

Снижение веса на 10% от первоначальной особенно благотворно действует и приводит к улучшению лабораторных показателей. Наиболее эффективным лечением является низкокалорийная диета, которую нужно соблюдать в течение продолжительного периода времени (Табл. 10).

Консервативная терапия НАСГ

Обнадеживающие результаты получены у незначительного числа пациентов, отобранных по специальным критериям, при применении различных препаратов (урсодезоксихолевая кислота, метронидазол, незаменимые аминокислоты, инфузии глутамин, средства, снижающие уровень

липидов крови). Однако на сегодняшний день неизвестно, эффективны ли эти направления терапии во всех случаях НАСГ.

Препараты, нормализующие обмен липидов и обладающие прямым цитопротекторным действием. Исследование эффекта клофибрата при НАСГ, сочетающемся с гипертриглицеридемией, установило значительное улучшение показателей липидного спектра крови. Однако влияния на течение стеатогепатита не отмечено.

Исследуется лечебная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). В данной клинической ситуации УДХК полезна как цитопротектор и мембраностабилизатор. В пилотных исследованиях применение УДХК (в дозе 13–15 мг/кг/день) в течение 12 мес сопровождалось значительным улучшением показателей печеночных тестов, уменьшением явлений стеатоза печени, без существенного снижения массы тела.

Исходя из патогенеза НАСГ, актуальным представляется использование препаратов, содержащих “эссенциальные” фосфолипиды, которые являются основными элементами в структуре оболочки клеточных органелл печени и оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на дезинтоксикационную функцию печени; восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени и фосфолипидзависимые ферментативные системы. Препарат Эссенциале Н представляет наилучшую комбинацию эссенциальных фосфолипидов для терапии НАСГ.

Назначение метронидазола при наличии илеоцеонального анатомоза с синдромом мальабсорбции и избыточного бактериального роста приводит к уменьшению выраженности стеатоза печени. Значение этого препарата при первичном НАСГ не установлено.

В таблице 11 представлен обзор лекарственных средств, кото-

рые применялись для лечения НАСГ.

Находятся в ходе исследования: Метформин, Метронидазол, Полимиксин В.

Заключение

Таким образом, неалкогольный стеатогепатит - заболевание, при котором врач испытывает трудности в диагностике. Диагноз НАСГ является в большинстве случаев спорным и ставится методом исключения. НАСГ отличается от алкогольного стеатогепатита только достоверным отсутствием злоупотребления алкоголем. Гистология выявляет жировую дистрофию, воспалительные инфильтраты, центральный или перипортальный фиброз и, в конце концов, цирроз. К факторам риска развития НАСГ относятся избыточный вес, сахарный диабет второго типа, резистентность к инсулину, прием некоторых лекарственных средств и различные хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте. Центральную роль в патогенезе заболевания играет избыточное образование свободных жирных кислот и окислительный стресс. Предварительные исследования по изучению эффективности урсодезоксихолевой кислоты, различных антиоксидантов и статинов дают перспективные результаты, однако, в настоящее время не доказаны их преимущества.

Литература

1. Буеверов А.О. «Жирная печень»: причины и последствия // *Практ. врач.* - 2002. - №1 - С. 5-8.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // *Бол. орг. Пищевар.* - 2001. - №1. - С. -14-18.
3. Буеверов А.О. Оксидантный стресс и его роль в повреждении печени // *Рос. журнал гастроэнт., гепатол. и колопроктол.* - 2002. - №4. - С. 21-26.
4. *Гастроэнтерология (справочник) / Под ред. В.Т. Ивашкина, С.И. Рапопорта* М.: Издательский дом Русский врач, 1998; 96.
5. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // *РМЖ.* - Т.4, №1, 2002.
6. Гундерман К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // *Клин. Перспективы гастроэнтерол., гепатол.* - 2002. - №3. - С.21-24.
7. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // *Болезни органов пищеварения.* - 2000. - №2. - С. 41-46.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство: перевод с англ.* - М.: ГОЕ-ТАР-МЕД, 2002. - С. 486-497.
9. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // *Сучасна гастроентерологія.* - 2003. - №3. - С. 9-18.
10. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F et al *Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy/ Ann Intern Med* 2000; 112-117.
11. Bellentani S, Tiribelli C. *Epidemiology and risk factors for fatty liver.* In: Leuscher U, James OFW, Dancygier H (eds.). *Steatohepatitis (NASH and ASH).* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 3-10.
12. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G et al and the Dionisos Study Group. *Drinking Habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. Gut* 1997; 845-850.
13. Leuschner U. *Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), 2002.*
14. James OFW. *Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis.* In: Leuscher U, James OFW, Dancygier H (eds.). *Steatohepatitis (NASH and ASH).* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 2001, 34-39.
15. Ludwig J, Javaid Q, Tortorelli K et al. *Review: Non-alcoholic steatohepatitis. J. Gastroenterol Hepatol.* 1997; 12: 398-403.

Сучасний погляд на проблему неалкогольної жирової хвороби печінки.

О.В. Максимова, І.Л. Кляритьська, Т.А. Цап'як

Розглянуті сучасні питання епідеміології, діагностики, класифікації, клініко-лабораторні і морфологічні діагностичні критерії, а також торфологічна оцінка ступеню гістологічної активності фіброзу при НАСГ. Переставлені основні напрямки медикаментозної терапії.

Contemporary views on the problem of non-alcohol fatty liver disease.

E.V. Maximova, I.L. Klyaritskaya, T.A. Tsapyak

Modern questions of epidemiology, diagnosis, classifications, clinical, laboratory and morphological diagnosis criteria, as well as morphological estimation of histological activity and fibrosis in NASG are discussed. Main directions of drug treatment are presented.