

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕПАТОЛОГИЯ



Л.И. Буторова

Неалкогольная жировая  
болезнь печени как проявление  
метаболического синдрома:  
эпидемиология, патогенез,  
особенности клинического проявления,  
принципы диагностики, современные  
возможности лечения

*Пособие для врачей*

Москва  
2012

Национальное общество по изучению проблем липидологии  
и ассоциированных метаболических заболеваний  
Секция липидологии и ассоциированных метаболических  
заболеваний Российского научного медицинского общества терапевтов  
Школа липидологии и ассоциированных метаболических  
заболеваний

**Л.И. Буторова**

**Неалкогольная жировая  
болезнь печени как проявление  
метаболического синдрома:  
эпидемиология, патогенез,  
особенности клинического проявления,  
принципы диагностики, современные  
возможности лечения**

*Пособие для врачей*

Москва  
2012

УДК 616.36-003.826-07(07)

ББК 54.13

Б93

**Буторова Л.И.**

**Б93** Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения : пособие для врачей / Л. И. Буторова ; Нац. о-во по изуч. пробл. липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний, Секция липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний Российского науч. мед. о-ва терапевтов, Шк. липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний. - М. : Форте принт, 2012. - 52 с. : ил. - (Клиническая гепатология). - ISBN 978-5-905757-02-0.

Пособие предназначено для практических врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, аспирантов, слушателей курсов повышения квалификации и студентов медицинских институтов.

В пособии изложены вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза жировой инфильтрации печени, не связанной с приемом алкоголя. Освещена роль ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности в развитии и прогрессировании стеатоза печени. Приведены критерии диагностики и возможности лечения заболевания. Представлены современные данные о гепатопротективных и липид-корректирующих эффектах урсодезоксихолевой кислоты и силимарина.

Буторова Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, поликлиника № 209 г. Москвы, e-mail: ludmilabutorova@mail.ru

УДК 616.36-003.826-07(07)

ББК 54.13

Сдано в набор 22.03.2012.

Подписано в печать 26.04.2012.

Формат 60x90<sup>1/16</sup>. Бумага мелованная, 115 г.

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.

Тираж 10 000 экз. Заказ 02440.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Форте принт».  
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1.

Тел.: (495) 234-40-88

ISBN 978-5-905757-02-0

© Л.И. Буторова

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Неалкогольная жировая болезнь печени.....	4
Определение.....	5
Эпидемиология НАЖБП.....	7
Этиология и патогенез НАЖБП.....	9
Клинические признаки и диагностика.....	23
Диагноз и дифференциальный диагноз.....	33
Естественное течение НАЖБП.....	35
Лечение НАЖБП.....	36
Список литературы.....	51

## Неалкогольная жировая болезнь печени

В индустриально развитых странах неалкогольная жировая болезнь печени относится к наиболее часто диагностируемому хроническим заболеваниям печени.

Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) является собирательным понятием, базирующимся на морфологических данных. НАЖБП объединяет весь спектр характерных патологических изменений в печени, связанных с накоплением жира в гепатоцитах (стеатоз), с последующей их воспалительной инфильтрацией (стеатогепатит), развитием фиброза, с трансформацией в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, у пациентов, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени. Сам термин «неалкогольная...» указывает на схожесть морфологической картины заболевания с алкогольной болезнью печени. Макровезикулярный стеатоз является отличительным гистологическим признаком жировой болезни печени, как неалкогольной так и алкогольной этиологии. По мнению большинства экспертов, количество употребляемого алкоголя, не вызывающее повреждение печени, у мужчин составляет 30 г, у женщин – 20 г в сутки.

Жировую болезнь печени, не связанную с употреблением алкоголя, начали изучать в XIX веке. В 1884 г. F. von Frerich описал изменения в печени у больных с «сахарной болезнью». M. Thaler (1965, 1979 гг.) предложил разделять жировую печень (неалкогольную и алкогольную) на простую жировую болезнь (стеатоз) и жировую болезнь печени с мезенхимальной реакцией (в современном представлении эта патология близка к стеатогепатиту), установил возможность развития цирроза печени вследствие жировой дистрофии. Понятие «неалкогольный стеатогепатит» впервые сформулировали J. Ludwig и соавт. в 1980 г., изучая изменения в печени у больных ожирением и сахарным диабетом II типа, без указаний в анамнезе на прием алкоголя в гепатотоксических дозах. Ранее подобные изменения

обозначали терминами «псевдоалкогольный гепатит» и «диабетический гепатит».

Термин НАЖБП («non-alcoholic fatty liver disease») введен в 2000 году и в настоящее время употребляется как общее название различных дисметаболических состояний печени (исключая алкогольную этиологию), в основе которых лежит чрезмерное внутри- и внеклеточное накопление жира.

Наибольшее значение в развитии НАЖБП имеют избыточный вес, гиперинсулинемия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия.

В 2003 г. на Первом всемирном конгрессе по инсулинорезистентности в Лос-Анджелесе впервые сформулирован постулат о том, что НАЖБП наряду с ожирением, сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией и дислипидемией представляет собой компонент метаболического синдрома (МС), и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). НАЖБП не только повышает риск развития ССЗ независимо от других предикторов и проявлений МС но как доказали последние исследования отечественных и зарубежных исследователей, определяет их исход в гораздо большей степени, чем исход собственно заболевания печени.

## Определение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) относится к группе заболеваний печени, обусловленных нарушениями питания и обмена веществ. Жировой называют печень, более 5% массы которой составляет жир, преимущественно в виде триглицеридов, субстратами для синтеза которых являются жирные кислоты и глицерофосфат.

НАЖБП – самостоятельное метаболическое заболевание печени, имеющее три формы, отражающие три стадии течения патологического процесса:

1. Неалкогольный стеатоз печени (НАС) – избыточное накопление жира в ткани печени с развитием жировой дистрофии гепатоцитов. Выделяют очаговый и диффузный стеатозы печени.

2. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – выраженная воспалительная инфильтрация паренхимы и стромы печени с наличием очаговых некрозов.

3. Неалкогольный, стеатоз (НАСФ) – преобладание фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры печени и/или неалкогольный стеатоз (НАСЦ) – финальная стадия заболевания с присутствием выраженного фиброза, узлов регенерации, развивающихся вследствие некроза гепатоцитов, и нарушением архитектоники печени (рис. 1)

Рисунок 1.

### Неалкогольная жировая болезнь печени. Дефиниция

НАЖБП – заболевание печени с гистологическими признаками алкогольной жировой болезни печени у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах

<b>Употребление алкоголя</b>	<b>1. Неалкогольный стеатоз (НАС)</b>	<10–15%
<b>Количество алкогольных напитков в сутки</b>	Перенаполнение гепатоцитов жиром (крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов)	
• женщины – не более 20 г • мужчины – не более 30 г	<b>2. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)</b>	<20–40%
<b>Количество алкогольных единиц в неделю:</b>	Перенаполнение гепатоцитов жиром (крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов) + воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), лобулярная, портальная, отсутствует или умеренная	
• женщины – не более 7 • мужчины – не более 14 1 алкогольная единица = 1 бокал вина = 1 кружка пива = 1 рюмка ликера (коньяка)	<b>3. Неалкогольный фиброз/цирроз (НАСФ, НАСЦ)</b>	
<b>Критерии исключения</b>	Перенаполнение гепатоцитов жиром (по мере развития фиброза уменьшается) + воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), может преобладать портальная	
• Алкоголь • Вирусные гепатиты • Токсические и лекарственные поражения • Аутоиммунные заболевания • Врожденные заболевания печени, обмена веществ	+ гепатоцеллюлярное повреждение (баллонная дистрофия, ацидофильные тельца, пигментированные макрофаги, мегамитохондрии, тельца Маллори) + фиброз (перисинусоидальный/перипортальный очаговый или распространенный, перипортальный фиброз) + цирротическая трансформация (образование ложных долек)	

К настоящему времени в перечне заболеваний МКБ–10 отсутствует единый код, отражающий полноту диагноза НАЖБП, поэтому целесообразно использовать один из нижеприведенных кодов:

К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;

К 73.9 – хронический гепатит неуточненный;

К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;

К 74.6 – другой неуточненный цирроз печени.

### Эпидемиология НАЖБП

НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний ЖКТ в странах Западной Европы и США, где на ее долю приходится до 69 % хронической патологии печени. В целом распространенность НАЖБП в общей популяции развитых государств составляет около 25 %, среди тучных людей 57–74 %. НАЖБП – самая частая причина лабораторных признаков цитолиза у взрослого населения.

Отличительной особенностью НАЖБП служит тот факт, что она встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрастной категории 40–60 лет с признаками МС. Нет четких данных, указывающих на причину большего распространения НАСГ среди женщин: обсуждаются такие факторы, как изменения гормонального фона в постменопаузальном периоде и более высокая частота ожирения. В последние годы отмечается увеличение частоты встречаемости НАЖБП среди детей: в среднем у 3 % общей детской популяции и у 53 % детей с ожирением.

Считается, что стеатогепатит, не связанный с употреблением алкоголя, является потенциальной причиной цирроза печени. Согласно литературным данным, 60–80 % случаев криптогенных циррозов формируется в исходе нераспознанного НАСГ. Летальность пациентов на фоне цирроза, формирующегося у 15–20 % больных НАСГ, составляет 30–40 % в течение 10 лет, что сопоставимо с таковой при

хроническом вирусном гепатите С. В США 2–6 % от общего числа трансплантаций печени выполняется у больных НАСГ на стадии декомпенсированного цирроза.

Ожирение (индекс массы тела ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) в 95–100 % случаев сочетается с развитием стеатоза печени, в 20–47 % – с НАСГ. У 75 % пациентов с неалкогольным стеатогепатитом ИМТ повышен на 10–40 %.

У 60 % больных сахарным диабетом 2-го типа выявляется стеатоз печени, у 15 % диагностируется НАСГ. Выраженность поражения печени прямо коррелирует с тяжестью нарушения обмена глюкозы. У лиц, имеющих сочетание сахарного диабета 2-го типа и морбидного ожирения, жировая дистрофия гепатоцитов имеется практически в 100 % случаев.

Более чем у 50 % пациентов с атерогенной дислипидемией отмечается НАЖБП. Дислипидемия выявляется у 50–80 % больных НАСГ, характерно, что с гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с гиперхолестеринемией.

По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости и сонных артерий, увеличение комплекса интима-медиа сонных артерий чаще выявляется у больных при наличии стеатоза печени. Атеросклеротические бляшки также достоверно чаще визуализируются у больных с НАЖБП: 57,8 % против 37,5 % ( $p = 0,02$ ). И риск развития каротидного атеросклероза в этой группе выше в 1,85 раза ( $p < 0,001$ ). У пациентов с жировой дистрофией печени в 2,5 раза чаще выявляется увеличение толщины перикардиального жира.

По данным эпидемиологического исследования по протоколу DIREG\_L\_ 01903, распространенность НАЖБП у взрослого городского населения России составляет 27 % (стеатоз 21,7 %, стеатогепатит 4,5 %, цирроз печени 0,8 %). В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась у 15,0 % пациентов; в возрастной группе от 48 лет – у 37,4 % пациентов (однако, в анамнезе у всей обследованной группы пациентов встречаемость НАЖБП составляла всего 1 %). По ре-

зультатам этого исследования ведущими факторами риска НАЖБП у населения России являлись МС и его компоненты: абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия и сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия. Среди пациентов с НАЖБП у 27,8 % имеются заболевания ССС.

Однако истинный уровень и частоту распространения НАЖБП установить затруднительно из-за недостатка чувствительных и специфичных скрининговых методов, применяемых для выявления начальной, скрытой формы заболевания. Скрининговым методом диагностики НАЖБП является ультразвуковое исследование (УЗИ). При содержании липидов в паренхиме печени  $\geq 30$  % чувствительность сонографии колеблется от 60 до 94 %, а при 10–19 % – до 55 %. Однако при патологическом ожирении чувствительность УЗИ уменьшается до 49 %, а специфичность – до 75 %. При избыточной массе тела отмечается несоответствие заключений, сделанных различными врачами, из-за увеличенной толщины подкожного жира, вызывающего технические трудности при выполнении исследования и затрудняющего оценку экзогенности печени.

## Этиология и патогенез НАЖБП

До настоящего времени этиология НАЖБП остается в значительной степени неясной, но по всей вероятности является многофакторной. Отложение липидов в печени может оказывать липотоксическое действие, инициировать воспаление (стеатогепатит) и фиброз. С учетом установленных факторов риска выделяют первичный и вторичный стеатоз.

Первичная НАЖБП наиболее часто ассоциирована с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена (абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия).

Дислипидемия выступает в роли одного из главного этиологического фактора НАЖБП, но при этом сама печень активно участвует в патогенезе атерогенной дислипидемии.

Примерно у 90 % пациентов с НАЖБП отмечается один и более компонентов МС, а у 1/3 больных присутствуют все признаки МС. Таким образом, дислипидемия выступает в роли этиологического фактора НАЖБП, и сама печень при этом активно участвует в патогенезе атерогенной дислипидемии. Различные взаимосвязи развития стеатоза/стеатогепатита с проявлениями инсулинорезистентности (ИР) позволяют рассматривать НАЖБП как поражение печени при МС (табл. 1).

Таблица 1

**Основные этиологические факторы первичной НАЖБП**

<b>Экзогенные факторы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Употребление пищи с высоким содержанием насыщенных жиров</li> <li>• Неадекватная физическая активность</li> <li>• Абдоминальное (висцеральное) ожирение</li> </ul>
<b>Гормональные нарушения и дисбаланс цитокинов</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вторичная и первичная инсулинорезистентность</li> <li>• Гиперинсулинемия и гипергликемия</li> <li>• Пониженный синтез адипонектина при висцеральном ожирении</li> <li>• Селективная лептинрезистентность</li> <li>• Повышенный синтез ФНО-<math>\alpha</math>, ИЛ-6 висцеральной жировой тканью</li> </ul>
<b>Генетические факторы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гены, ответственные за предрасположенность к инсулинорезистентности</li> <li>• Гены, регулирующие процессы окисления жирных кислот, окислительное равновесие в клетке, транспорт триглицеридов из гепатоцитов</li> <li>• Гены, вызывающие экспрессию ФНО-<math>\alpha</math>.</li> </ul>

Среди экзогенных факторов риска первичной НАЖБП наибольшее значение имеют избыточное питание и недостаточная физическая активность. Они приводят к увеличению массы жировой ткани, при этом повышенное отложение жировой ткани в области внутренних органов имеет для развития жировой инфильтрации печени, не связанной с приемом алкоголя, большее значение, чем увеличение подкожного жирового слоя.

Абдоминальный тип ожирения является наиболее характерным атрибутом развития НАС и НАСГ.

Висцеральная жировая ткань в отличие от жировой ткани другой локализации богаче иннервирована, имеет более обширную сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Отличием адипоцитов этой локализации является то, что в них активно протекают метаболические процессы. Это обусловлено высокой плотностью  $\beta$ -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и малым количеством  $\beta$ 2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую – к антилиполитическому действию инсулина, обуславливают ее высокую восприимчивость к гормональным нарушениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение. В свою очередь, необходимо отметить, что жировая ткань является своеобразным эндокринным органом и секретирует значительное количество гормонов, многие из которых прямо или опосредованно влияют на инсулиновую резистентность.

Абдоминальное ожирение может выступать иницирующим фактором повышенного отложения триглицеридов в гепатоцитах. Жиры сальника и брыжейки легко липолизуются, что приводит к массивному выбросу свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (СЖК, или НЭЖК) в портальную вену. СЖК при их повышенной концентрации в плазме могут легко перемещаться в гепатоциты по типу облегченной диффузии. Избыток СЖК утилизируется гепатоцитами с образованием триглицеридов (ТГ), большая часть которых выделяется в кровь, предварительно связываясь с апопротеинами с образованием липопротеинов. Обогащенные ТГ липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) в процессе липолиза и при участии белка-переносчика эфиров холестерина (БПЭХ) преобразуются в мелкие плотные атерогенные липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП), что обуславливает формирование гиперлипидемии IV, IIb или IIa типов (по Фредриксону). Если активность липопротеинлипаз невысока, развивается гипертри-

глицеридемия за счет накопления ХС-ЛПОНП. Таким образом, НАЖБП, являясь следствием висцерального ожирения, сама может приводить к развитию каскада реакций, интенсифицирующих синтез атерогенных фракций липопротеинов. Остатки СЖК вовлекаются в глюконеогенез, в результате печень секретирует в кровотоки избыточное количество глюкозы. В условиях даже транзиторной гипергликемии снижается захват инсулина печенью, что поддерживает гиперинсулинемию, способствует развитию вторичной инсулинорезистентности на уровне гепатоцитов.

**Рисунок 2**  
**Схема патогенеза атерогенной дислипидемии и вторичной инсулинорезистентности гепатоцитов при абдоминальном ожирении**



Среди гормональных факторов в развитии жировой инфильтрации печени, не связанной с приемом алкоголя, ведущая роль принадлежит инсулинорезистентности (ИР). Для феномена ИР характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве, что приводит к нарушениям метаболизма углеводов, липидов, белков, пуринов (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Эффекты инсулина в физиологических условиях и при инсулинорезистентности (по Dandona P.2005)**

Метаболизм	Физиологическое действие инсулина	Инсулинорезистентность
Метаболизм углеводов	Снижение продукции глюкозы печенью. Усиление утилизации глюкозы. Повышение глюконеогенеза	Увеличение клиренса мочевой кислоты. Снижение синтеза мочевой кислоты
Метаболизм липидов	Снижение продукции глюкозы печенью. Усиление утилизации глюкозы. Повышение глюконеогенеза	Повышение липолиза. Повышение СЖК и глицерина. Увеличение синтеза ТГ и апоВ в печени. Гипертриглицеридемия. Увеличение мелких плотных ЛПНП
Метаболизм белков	Торможение глюконеогенеза. Снижение аминокислот. Увеличение синтеза белков	Стимуляция глюконеогенеза. Увеличение распада белков. Снижение синтеза белков
Метаболизм пуринов	Увеличение клиренса мочевой кислоты. Снижение синтеза мочевой кислоты	Гиперурикемия

Главное место действия ИР – печень. В ней проявляется основной патологический феномен – увеличение утилизации СЖК как альтернатива глюкозе в цикле Кребса. ИР приводит к компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), которая, увеличивая липолиз висцерального жира, с высвобождением огромного количества СЖК, и одновременно стимулирует печеночный липогенез, глюконеогенез, снижая скорость митохондриального β-окисления СЖК, способствует формированию жировой дистрофии гепатоцитов. Повышенный захват жирных кислот гепатоцитами в сочетании с увеличенным синтезом новых жирных кислот подавляет поглощение инсулина печенью, что усиливает ИР на уровне печени, тем самым замыкая порочный круг: ИР – абдоминальное ожирение – СЖК – жировая инфильтрация печени – ИР.



В развитии ИР важную роль играют протеогормоны (адипокины), которые образуются в жировой ткани. При чрезмерном увеличении массы жировой ткани, особенно ее висцерального пула, нарушается баланс медиаторов, регулирующих чувствительность рецепторов к инсулину. Основными адипокинами, усиливающими эффект инсулина, являются адипонектин и лептин. Фактор некроза опухолей – альфа (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6, резистин – напротив, способствует развитию инсулинорезистентности.

Установлено, что у пациентов с жировой инфильтрацией печени, не связанной с приемом алкоголя, повышения выработки адипонектина в ответ на прием пищи с высоким содержанием жиров не происходит (достоверно более низкие концентрации этого гормона в плазме определяются уже на ранних стадиях, еще до возникновения ожирения и сахарного диабета). Значение снижения выработки адипонектина в развитии стеатоза печени связано с тем, что он уменьшает продукцию свободных жирных кислот жировой тканью, стимулирует гликогенообразование. А через подавление активности ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B влияет на процессы воспаления, некроза, апоптоза и фиброобразования. Адипонектин обладает антиатерогенным действием, и по данным многих проспективных исследований снижение его уровня является ранним предиктором стеатоза печени и дислипидемии. Причина нарушенной регуляции содержания адипонектина еще недостаточно ясна. Предполагается, что это может быть обусловлено генетическими факторами.

Антистеатогенным гормоном, регулирующим внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, является лептин (активатор  $\beta$ -окисления жирных кислот). У лиц с ожирением уровень циркулирующего лептина повышен по сравнению с таковым у худых людей, но в то же время у них наблюдается селективная резистентность к лептину, вероятно, на пострецепторном уровне гепатоцита. Лептинорезистентность и гиперлептинемия играют важную роль в развитии инсулинорезистентности. В многочисленных исследованиях подтверж-

дена корреляция гиперлептинемии со степенью стеатоза печени, активно изучаются профибротические и провоспалительные эффекты лептина.

При ожирении увеличенные адипоциты продуцируют фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). ФНО- $\alpha$  активизирует расщепление нейтральных жиров адипоцитов с образованием СЖК, снижает действие инсулина, ингибируя передачу сигнала с инсулинового рецептора на нижележащие вторичные посредники, за счет фосфорилирования инсулинового рецептора 1-го типа. Фосфорилирование уменьшает сродство рецептора гепатоцита к инсулину и транспорт глюкозы в клетки. Повышение уровня ФНО- $\alpha$  у пациентов с НАЖБП связано с уменьшением синтеза адипонектина висцеральным пулом жировой ткани. Полагают, что дополнительной причиной повышенной продукции ФНО- $\alpha$  может быть активация клеток Купфера под действием бактериальных антигенов, поступающих по воротной вене. По результатам водородного дыхательного теста у 50–75% больных НАСГ выявляют избыточную пролиферацию бактерий в тонкой кишке.

Адипокины, инсулин, СЖК, глюкоза оказывают влияние на процессы метаболизма посредством активации факторов транскрипции (табл. 3). Благодаря связыванию цитокина, гормона или метаболитов с факторами транскрипции, активируются гены, определяющие экспрессию ряда метаболических ферментов, в частности окисления СЖК или их синтеза. Так, например, гиперинсулинемия, вызывающая стимуляцию SREBP-1c, способствует печеночному липогенезу *de novo*. А транскрипционный фактор PPAR $\alpha$  активируют гены ферментов окисления СЖК и подавляет их транспорт в гепатоциты. Поэтому блокада PPAR $\alpha$  может служить непосредственной причиной развития стеатоза печени.

Таблица 3

**Факторы транскрипции, регулирующие метаболизм жира в гепатоцитах. Фактор транскрипции**

Фактор транскрипции	Общепринятое сокращение	Основные функции
Белок-1с, связывающий регуляторный элемент стерола	SREBP-1с	Увеличение синтеза жирных кислот. Усиление липогенеза
Белок-2, связывающий регуляторный элемент стерола	SREBP-2	Увеличение синтеза холестерина
Белок, связывающий элемент ответа углеводов	ChREBP	Усиление липогенеза из углеводов
Фактор активации X печени	LXR	Усиление окисления жирных кислот
Рецептор $\alpha$ -активации пролиферации пероксисом	PPAR $\alpha$	Увеличение расщепления и выделения жирных кислот
Рецептор $\gamma$ -активации пролиферации пероксисом	PPAR $\gamma$	Увеличение синтеза ТГ и накопление их в жировой ткани

Изучается роль генетических факторов в развитии первичной НАЖБП. Патогенетическое значение наследственных факторов подтверждается развитием заболевания у родственников первой линии родства, а также у нескольких членов одной семьи. Обнаружены генные мутации, ответственные за предрасположенность к ИР и НАЖБП, приводящие к снижению секреции адипонектина или снижению активности рецепторов адипонектина. Анализ генома и протеома позволил выделить различия между больными с НАЖБП и здоровыми, касающиеся 22 генов и 12 белков. Это гены, регулирующие процессы окисления жирных кислот, выделения триглицеридов из гепатоцитов, окислительное равновесие в клетке, экспрессию адипокинов, воспалительных цитокинов.

Вероятнее всего, жировая инфильтрация печени, не связанная с приемом алкоголя, как и ряд других хронических заболеваний печени, возникает в результате взаимодействия факторов окружающей среды и генетических изменений.

Вторичная НАЖБП индуцируется внешними воздействиями и развивается в результате различных метаболических расстройств. Причины вторичного стеатоза весьма разнообразны и включают хронический вирусный гепатит С, лекарственные и токсические поражения печени, быстрое уменьшение массы тела (в том числе при неадекватно проводимом лечении ожирения), синдром нарушенного всасывания, длительное (более 2 недель) парентеральное питание, не сбалансированное по содержанию жиров и углеводов, и ряд других причин (табл. 4) Несмотря на многообразие этиологических факторов, распространенность вторичных стеатозов и стеатогепатитов существенно ниже, чем первичных.

Таблица 4

**Основные причины редко встречающихся форм неалкогольной жировой инфильтрации печени**

Токсические повреждения печени	Прием лекарственных препаратов (кортикостероиды, НПВП, амиодарон, тетрациклин, тамоксифен метотрексат, амитриптилин, нифедипин, синтетические эстрогены). Действие гепатотоксических веществ (фосфор, яды грибов, органические растворители)
Наследственно обусловленные нарушения метаболизма	Абетопропротеинемия. Липодистрофия. Болезни накопления холестерина.
Инфекции и воспалительные заболевания кишечника	Хронический вирусный гепатит С. Избыточный рост бактерий в кишечнике. Язвенный колит, болезнь Крона. Туберкулез
Операции на желудке и кишечнике, приводящие к развитию синдрома мальабсорбции	Наложение илеоюнального анастомоза, создание билиарно-панкреатической стомы. Гастропластика по поводу ожирения. Расширенная резекция тонкой кишки
Нутрицивные факторы	Полное парентеральное питание. Быстрое снижение массы тела. Голодание. Низкобелковое питание

Увеличенное содержание свободных жирных кислот в гепатоцитах может оставаться компенсированным, т.е. стабилизироваться на высоком насыщаю-

щем уровне за счет повышенного окисления жирных кислот в митохондриях и увеличенного выделения жирных кислот в форме триглицеридов в ЛПОНП (стеатоз печени). Однако такое состояние пула триглицеридов не может поддерживаться на повышенном уровне, если не сохраняются увеличенными (а тем более снижаются) митохондриальное окисление СЖК и/или секреция ЛПОНП гепатоцитами.

Уменьшение митохондриального  $\beta$ -окисления возможно связано со снижением выработки фактора транскрипции PPAR $\alpha$  при ожирении и гипергликемии. У здоровых лиц фактор PPAR $\alpha$  активируется в результате связывания с длинноцепочными жирными кислотами и повышает образование ферментов окислительного расщепления жирных кислот и митохондриального транспортного белка. Уменьшение уровня PPAR $\alpha$  у больных с НАЖБП ведет к снижению расщепления жирных кислот. Кроме того, при жировой инфильтрации гепатоцитов обнаруживаются структурные изменения митохондрий с патологическими включениями в их матрикс, что свидетельствует о нарушении их функций.

Снижение секреции триглицеридов в форме ЛПОНП обусловлено повышенным разрушением аполипопротеина В при длительно существующей выраженной гиперинсулинемии. Нарушение транспорта ТГ также может быть связано с нарушением синтеза апо-липопротеидов классов А и С при кишечном дисбиозе.

Эти метаболические нарушения, приводящие к дальнейшему приумножению пула триглицеридов в печени, способствуют переходу неалкогольной жировой инфильтрации в неалкогольный стеатогепатит. В процессе накопления СЖК гепатоцит становится все более уязвимым и чувствительным к различным токсическим воздействиям. В условиях стеатоза гепатоцитов создаются условия для проявления липотоксичности жирных кислот. СЖК оказывают как прямое детергентное, так и опосредованное (за счет образования реактивных форм кислорода) повреждающее действие на клеточные структуры. Свобод-

ные жирные кислоты также могут непосредственно вызывать апоптоз через активацию лизосомально-но пути, что ведет к повышенной выработке ФНО- $\alpha$ . Выраженность повреждающих эффектов СЖК зависит от состояния защитных внутриклеточных механизмов процессов митохондриального  $\beta$ -окисления, антиоксидантных систем, альтернативных путей метаболизма СЖК в пероксисомах и микросомах.

Свободные жирные кислоты являются мощнейшими факторами разобщения окисления и фосфорилирования на внутренней митохондриальной мембране. При усилении окислительных процессов возникает избыточное число электронов, которые реагируют в дыхательной цепи с молекулами кислорода, приводя к образованию реактивных кислородных радикалов (РКР). В норме подобные РКР образуются лишь в очень небольшом количестве и устраняются с помощью ферментных и неферментных антиоксидантов. При НАСГ, в связи с усилением  $\beta$ -окисления жирных кислот в митохондриях, образование РКР увеличивается. РКР повреждают ДНК и ферменты митохондрий, а также комплексы I-V дыхательной цепи, обладают прямой цитотоксичностью и могут провоцировать гибель гепатоцитов, а также способствовать секреции цитокинов мононуклеарными фагоцитами.

Дополнительным толчком для образования РКР является индукция цитохрома P450. У пациентов с НАСГ и на животных моделях продемонстрирована повышенная экспрессия цитохрома P450 (CYP)2E1, способного генерировать свободные радикалы и супероксиды из СЖК, эндогенно вырабатываемых кетонов, альдегидов и пищевых N-нитрозоаминов.

Различные токсины, включая кишечную эндотоксемию, в реакциях окисления также индуцируют избыточную продукцию и накопление в печеночной клетке свободных радикалов и других токсических метаболитов. В процессе оксидативного стресса происходит чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что в свою очередь увеличивает содержание гидроксильных радикалов.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) вызывается реакцией РКР с жирными кислотами мембран. ПОЛ клеточных мембран преимущественно повреждает фосфолипиды с полиненасыщенными жирными кислотами: незаменимые  $\omega$ -3, 6, 9-линоленовую,  $\omega$ -3, 6-линолевую и  $\omega$ -6-арахидоновую жирные кислоты, от которых в значительной мере зависит пластичность и функциональная активность мембран и ассоциированных с ними ферментов. При этом возникают радикалы жирных кислот, которые спонтанно реагируют с кислородом, образуя новые органические кислородные радикалы и вызывая таким образом цепную реакцию. Перекисное окисление липидов приводит, прежде всего, к структурным и функциональным изменениям двойного липидного слоя клеточных мембран митохондрий, других органелл и наружной клеточной мембраны гепатоцитов.

Продукты ПОЛ представляют собой реактивные альдегиды (малоновой диальдегид), которые в свою очередь, реагируют с белками, нарушая или блокируя их функции. Кроме того, альдегиды способны активировать звездчатые клетки (клетки Ито), которые служат основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Маллори.

Реактивные кислородные радикалы и перекисное окисление липидов приводят, таким образом, к формированию «порочного круга», когда РКР, повреждая митохондриальные белки, особенно комплексы дыхательной цепи, способствуют нарушению тока электронов в митохондриях, что ведет к дальнейшему образованию РКР. В условиях окислительного стресса и повреждения мембран наблюдается гибель гепатоцитов по механизму программированной гибели (апоптоз) или некроза (стеатогепатит). Гибель гепатоцитов также опосредована цитотоксическими эффектами ФНО- $\alpha$ . Повышение образования и выделения ФНО- $\alpha$  в жировой ткани связано, в первую очередь, с уменьшением синтеза адипонектина при ожирении.

Развитие воспалительной реакции в печени обусловлено продукцией провоспалительных субстанций (цитокинов: ФНО- $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-6, эйкозаноидов, оксида азота) в условиях окислительного стресса.

Продукты ПОЛ и вещества, выделяемые клетками-участниками воспаления, стимулируют превращение звездчатых клеток в миофибробласты и выработку ими коллагена. Важнейшим цитокином, способствующим развитию фиброза печеночной паренхимы, служит трансформирующий фактор роста (ТФР- $\beta$ ). Он стимулирует синтез и выделение проколлагена клетками Ито. Кроме того, под влиянием ТФР- $\beta$  образуются и освобождаются металлопротеиназы, являющиеся ингибиторами расщепления коллагена. Стимулируют образование ТФР- $\beta$  макрофагами печени продукты перекисного окисления липидов (активные альдегиды) и такие факторы, как увеличение содержания лептина и снижение уровня адипонектина.

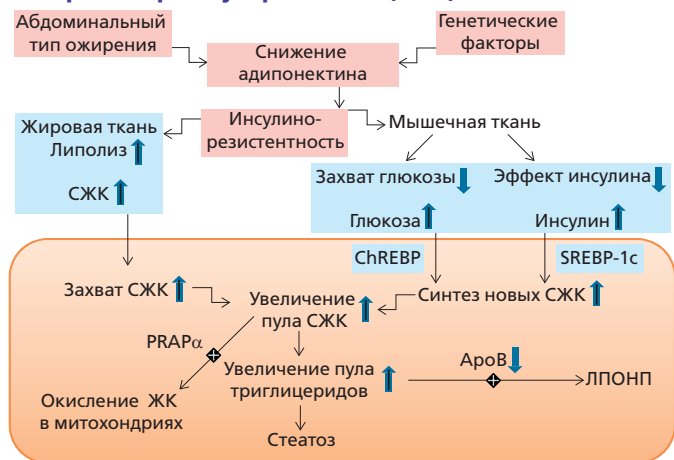
Актуальность изучения этиопатогенеза НАС связана, прежде всего, с высокой вероятностью трансформации последнего в НАСГ с последующим переходом в фиброзные изменения и цирротическим перерождением.

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух толчков». В упрощенном виде ее можно представить следующим образом.

Инсулинорезистентность приводит к чрезмерному поглощению гепатоцитами высвобождающихся свободных жирных кислот (СЖК) и блокированию их  $\beta$ -окисления в митохондриях (фактор транскрипции PRAPa). Гиперинсулинемия (фактор транскрипции SREBP-1c) в гепатоците индуцирует синтез новых жирных кислот. А глюкоза после поступления в клетку путем связывания с фактором транскрипции ChREBP индуцирует свое расщепление в ацетил-коэнзим А – исходный продукт для синтеза СЖК. Депонированию жирных кислот способствует также повышенное разрушение аполипопротеина В в условиях длительной гиперинсулинемии. Эти метаболические нарушения

приводят к стеатозу печени (накоплению в гепатоцитах СЖК, замедлению их окисления и элиминации ТГ, а также к дисбалансу адипокинов) – «первичному толчку» – и обуславливают повышение чувствительности печени к агрессивным факторам (рис. 3).

**Рисунок 3**  
**Развитие стеатоза печени неалкогольного генеза как следствие инсулино-резистентности («первичный толчок»).** По Вольфгант Герок-Хуберт Е. Блюм (2009)



«Второй толчок» – вызывается активными формами кислорода, продуктами ПОЛ и провоспалительными цитокинами (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8), приводит к хроническому персистирующему воспалению, апоптозу и некрозу гепатоцитов. На этом этапе происходит трансформация стеатоза в стеатогепатит с последующим развитием фиброза печеночной паренхимы (ТФР- $\beta$ , активные альдегиды, лептин) (рис. 4).

**Рисунок 4**  
**Патогенез неалкогольного стеатогепатита («второй толчок»)**



### Клинические признаки и диагностика

Большинство пациентов с НАЖБП, включая пациентов с НАСГ, не имеют симптомов. Некоторые из них могут жаловаться на повышенную утомляемость, общую слабость, неопределенное ощущение дискомфорта в правом верхнем квадранте живота, не имеющее отчетливой связи с действием каких-либо провоцирующих факторов, бессонницу (на которую иногда наслаивается синдром ночного апноэ). Симптоматика НАСГ неспецифична и не коррелирует со степенью активности заболевания.

Весьма характерной составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса дисфункции желчевыводящих путей – до 30 % больных НАСГ предъявляют жалобы на чувство распираания в правом подреберье, длительностью от 30 минут и более; иногда постоянные, тупые, ноющие, неинтенсивные, периодически усиливающиеся болевые ощущения в правом подреберье. Болевой синдром обычно не нарушает ежедневную деятельность пациента. Боли связаны с дисфункцией желчного пузыря по гипокинетическому типу.

Цирроз у пациентов с НАЖБП обычно развивается бессимптомно в течение многих лет, и проявляется только, когда у пациента развиваются такие признаки выраженного заболевания печени, как желтуха и анасарка.

При физикальном осмотре может быть отмечена гепатомегалия (но часто размеры печени трудно оценить из-за ожирения), реже спленомегалия.

НАЖБП в основном выявляется случайно, при обнаружении повышенного уровня трансаминаз в ходе рутинных лабораторных исследований, или при выявлении жирового перерождения печени во время визуализации органов брюшной полости. Около 75 % пациентов со стойким повышением уровня АЛТ, при отсутствии других явных причин, имеют НАЖБП. Однако уровень трансаминаз может быть в норме при наличии НАСГ и цирроза.

Большинство пациентов с НАЖБП имеют и другие проявления МС (избыточная масса тела, симптомы нарушения углеводного обмена и артериальной гипертензии), но жировая болезнь печени может возникнуть и при отсутствии этих признаков.

Заболевание, как правило, впервые диагностируется при диспансеризации или обследовании по поводу ожирения, дислипидемии, сахарного диабета 2-го типа, ИБС, артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни. У молодых женщин с признаками гирсутизма, олиго- и аменореей можно ожидать ассоциации НАЖБП с синдромом поликистозных яичников.

Важным моментом в диагностике НАЖБП является тщательный сбор анамнеза с оценкой факторов риска заболевания и, что следует подчеркнуть, исключение алкогольного фактора поражения печени. В целом можно говорить о НАЖБП в тех случаях, когда пациенты женщины употребляют менее 10 г, а мужчины – 20 г алкоголя в сутки. Необходимо также оценить образ жизни, пищевые привычки, уровень физических нагрузок пациента, наличие метаболических нарушений и заболеваний печени у ближайших родственников. Важно выявление критериев метаболического синдрома

#### *Данные дополнительных исследований*

При НАС отклонения показателей печеночных тестов, как правило, отсутствуют. Основным дифференциальным отличием неалкогольного стеатоза от стеатогепатита, доступным в клинической практике, может быть выраженность биохимического синдрома цитолиза.

При НАСГ у 50–90 % выявляются признаки цитолиза. Как правило, активность сывороточных аминотрансфераз не превышает 4 норм. Чаще активность АЛТ превосходит АСТ. Но при трансформации НАСГ в цирроз начинает преобладать активность АСТ. При этом соотношение АСТ/АЛТ редко составляет более 2. Выраженность цитолиза не имеет достоверной связи с проявлениями стеатоза и фиброза. В отличие от поражений печени иной природы цитолиз при НАСГ постоянный, хотя колебания значений АЛТ возможны.

Уровень билирубина повышается редко. Гипербилирубинемия (в пределах 25–35 ммоль/л) имеет место в 10–20 % случаев, значительно чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы.

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) (может быть ее изолированное повышение) умеренно повышены (обычно  $\leq 2$  норм) у 40–60 % пациентов.

Нарушения белково-синтетической функции печени мало характерно для НАСГ, они развиваются лишь при формировании ЦП. Наличие гипоальбуминемии при НАСГ без трансформации в цирроз возможно у больных с диабетической нефропатией.

Изменения иммунологических показателей обнаруживаются при первичном НАСГ у 10–25 % больных в виде гипергаммаглобулинемии, повышения титра антител к ядерному антигену.

Дислипидемия (гипертриглицеридемия  $\geq 1,7$  ммоль/л, ХС ЛПВП  $\leq 0,9$  ммоль/л, ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л) выявляется примерно у 55–80 % больных.

У 75 % пациентов с НАЖБП отмечается повышение уровня глюкозы натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, измене-

ние глюкозотолерантного теста, повышение инсулина и С-пептида.

Уровень ферритина у 50 % больных НАСГ может значительно увеличиваться ( $\geq 5$  раз).

Следует отметить, однако, что отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Для уточнения диагноза должны использоваться инструментальные методы (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), которые позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии (табл. 5). В целом методы лучевой диагностики дают возможность сделать однозначное заключение о жировой инфильтрации печени в тех случаях, когда накопление жира происходит не менее, чем в 1/3 печеночных клеток.

Таблица 5

**Основные критерии стеатоза печени по данным инструментальных исследований**

УЗИ-признаки стеатоза печени	КТ-признаки стеатоза печени
Дистальное затухание эхосигнала	Снижение рентгеноплотности печени, которая в норме составляет 50–75 единиц, до 3–5 единиц
Диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень»)	Визуализация внутripеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен как более плотных структур по сравнению с печеночной тканью
Увеличение эхогенности печени по сравнению с почками	Уменьшение рентгеноплотности печени по сравнению с селезенкой
Нечеткость сосудистого рисунка	Пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности (характерно для очаговой жировой дистрофии)

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени во многих случаях позволяет обнаружить стеатоз, и в настоящее время наиболее широко используется в повседневной практике. Показано, что ультрасонография может подтверждать диагноз НАЖБП с чувствительностью 83 % и специфичностью до 100 % у пациентов с признаками МС. Однако этот метод исследования не позволяет дифференцировать простой стеатоз печени от стеатогепатита и ранних стадий фиброза.

Эхографическая картина зависит от тяжести и распространенности жировой инфильтрации печени. Выделяют три основные эхографические формы стеатоза печени:

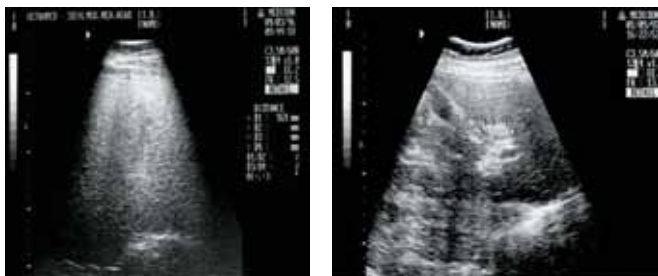
- диффузная форма (дистрофические изменения захватывают практически всю паренхиму печени с различной степенью интенсивности);
- локальная форма (выявляются отдельные участки жировой инфильтрации, занимающие иногда целую долю, но с сохранением больших зон неизменной паренхимы);
- очаговая форма (единичные участки жировой инфильтрации, напоминающие гиперэхогенные объемные образования).

При диффузной и отчасти локальной формах размеры печени обычно увеличиваются (преимущественно передне-задние размеры долей). Форма органа не нарушается, контуры остаются ровными, однако при выраженных изменениях появляется их закругленность, особенно нижнего края, более выраженная в поздних стадиях заболевания. Повышение эхогенности измененной паренхимы коррелирует по выраженности со степенью тяжести процесса и сопровождается в большинстве случаев акустическим эффектом ослабления ультразвука в глубоких слоях паренхимы. Сосудистый рисунок печени претерпевает изменения, пропорционально значительности и степени выраженности дистрофических процессов. Отмечается сглаженность (меньшая отчетливость) сосудистого рисунка, обусловленная, в первую очередь, ухудшением визуализации мелких печеночных вен, которые не вы-

деляются на фоне высокоэхогенной паренхимы. При очаговой форме жировой инфильтрации повышение эхогенности печени отмечается в зоне ограниченного участка. В отличие от очаговых солидных образований отсутствуют признаки инвазивного роста и сдавливания окружающей паренхимы, не выявляются признаки капсулы, ограничивающей образование от окружающей ткани, не определяется деформация контуров и поверхностей печени при субкапсульном расположении. При проведении доплерографии отсутствие изменений параметров кровотока в зоне очагового повышения эхогенности подтверждает очаговую форму стеатоза (рис. 5).

Рисунок 5

#### Эхографическая картина печени при стеатозе печени



Эхографическая картина жировой инфильтрации печени – повышение эхогенности паренхимы с эффектом ослабления в глубоких отделах печени

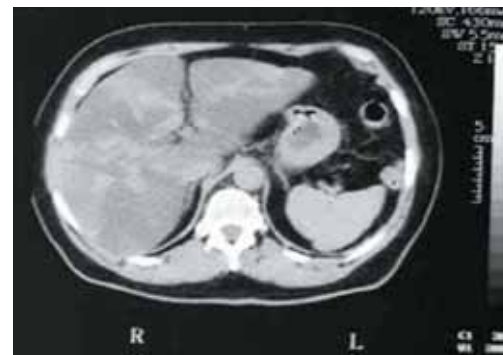
Эхографическая картина очаговой формы жировой инфильтрации (отмечена стрелками)

Основным КТ-симптомом жировой инфильтрации печени является снижение денситометрического показателя паренхимы. Считается, что плотность печени должна быть на 5–8 ед. Н<sub>и</sub> (по шкале Хаунсфилда) больше плотности селезенки. Если это соотношение обратное, то можно предполагать поражение паренхимы печени. При выполнении КТ без контрастного внутривенного усиления плотность печеночной ткани при стеатозе снижается примерно на 1,6 единицы на каждый миллиграмм ТГ, содержащихся в одном грамме печеночной тка-

ни. Выраженность жировой инфильтрации принято группировать по шкале от 1 до 4 степени. Первой степени соответствует плотность от 50 до 31 Н<sub>и</sub>, второй – от 30 до 0 Н<sub>и</sub>, третьей – от -1 до -30 Н<sub>и</sub>, четвертой – снижение плотности от -30 до -50 Н<sub>и</sub>. Снижение денситометрического показателя паренхимы печени при диффузной жировой перестройке всегда равномерное. Сосудистый рисунок печени сохранен, хорошо прослеживаются разветвления воротной вены, которые относительно паренхимы печени часто имеют более высокую рентгеновскую плотность. КТ является методом выбора при очаговых формах стеатоза. В диагностике очаговой формы жировой инфильтрации помогают несколько характерных признаков. Во-первых, участки поражения при очаговом гепатозе имеют конфигурацию сегментарной или клиновидной формы. Плотность их равномерно понижена, они всегда четко ограничены и однородны. Во-вторых, важным дифференциально-диагностическим признаком является отсутствие симптомов инфильтративного роста и объемного воздействия на окружающие структуры, а также сохранение обычного сосудистого рисунка внутри жировой перестройки, обычно лучше определяемого методом энергетической доплерографии.

Рисунок 6

#### Стеатоз печени по данным КТ



Мультиспиральная компьютерная томография печени при стеатозе



Магнитно-резонансная спектроскопия является наиболее точным методом количественного определения стеатоза печени. Очаги снижения интенсивности сигнала на T1–взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени. Преимуществами современного МР-исследования по сравнению с другими методами визуализации являются: высокая тканевая контрастность изображения, возможность получения целостного изображения органа в любой проекции, а также большие ресурсы программного обеспечения, используемые для дифференциальной диагностики.

Однако все визуализационные методы диагностики, несмотря на достаточно высокую информативность, не позволяют оценить наличие признаков стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени.

К перспективным неинвазивным методам диагностики фиброза печени, в том числе и у пациентов с НАЖБП, относится непрямая эластография, выполняемая на аппарате «Фиброскан». Эластография с наибольшей точностью позволяет отличить выраженный фиброз от его отсутствия или минимальных изменений.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, по-прежнему, остается пункционная биопсия печени. Морфологическое исследование биоптатов печени дает возможность с высокой точностью провести дифференциальный диагноз между стеатозом и стеатогепатитом, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени. Необходимость ее проведения следует рассматривать в трудных диагностических ситуациях и при наличии множественных факторов риска прогрессирования НАЖБП.

Brunt (2000 г.) предлагает классифицировать стеатогепатиты по морфологическим признакам. Степень поражения печени определяется по выраженности некроза и воспалительного процесса (табл. 6), стадия – по интенсивности развития фиброза (табл. 7).

Гистологически картина печени при стеатозе характеризуется присутствием одной или более крупных цитоплазматических жировых вакуолей, которые оттесняют ядро к стенке клетки. Диагноз стеатогепатита устанавливается в присутствии стеатоза одновременно с наличием разнообразных сочетаний гликогеновых ядер, воспаления, баллонизации клеток и перипортального фиброза. Присутствие телец Маллори может быть связано с баллонизацией клеток, но не обязательно необходимо для постановки диагноза. Воспаление обычно бывает диффузным и характеризуется смешанной инфильтрацией нейтрофилами и лимфоцитами.

Таблица 6  
Критерии оценки гистологической активности неалкогольного стеатогепатита (по Brunt, 1999, 2002)

Степень	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
1-мягкий НАСГ	Крупно-капельный ≤ 33%–66%	Минимальная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – рассеянная или минимальная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами. Портальное – отсутствует или минимальное
2-умеренный НАСГ	Крупно- и мелко-капельный >33%–66%	Умеренная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – умеренная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами* Портальное – отсутствует или мягкое, умеренное
3-тяжелый НАСГ	крупно- и мелко-капельный > 66% (3-я зона или панацинарно)	Доминирует в 3-й зоне ацинуса, представлена панацинарно	Лобулярное – выраженная рассеянная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами** Портальное – мягкое, умеренное, не активнее лобулярного
* может не быть ассоциировано с баллонной дистрофией гепатоцитов и/или перипортальным фиброзом ** максимально выражено в 3-й зоне ацинуса наряду с баллонной дистрофией и перисинуoidalным фиброзом			

Таблица 7

**Критерии оценки стадии фиброза при неалкогольном стеатогепатите (по Brunt, 1999, 2002)**

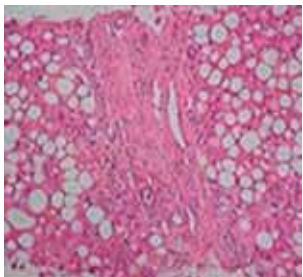
1-я стадия	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый или распространенный
2-я стадия	1-я стадия + очаговый или распространенный перипортальный фиброз
3-я стадия	Образование портоцентральных септ
4-я стадия	Цирротическая трансформация (образование ложных долек)

Фиброз при НАСГ изначально бывает периферическим и перицеллюлярным, прогрессирует в мостовидную форму, соединяющую центральные вены с портальными венами и, в конечном итоге, в цирроз.

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), фиброз различной степени выраженности (вплоть до развития цирроза), могут выявляться гиалиновые тельца Маллори. В связи с этим без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе) по гистологической картине невозможно провести различие между алкогольным гепатитом и НАСГ (рис. 7).

Рисунок 7

**Неалкогольный стеатогепатит. В гепатоцитах – диффузная крупнокапельная жировая дистрофия. Фиброзная септа пересекает ткань печени. Окраска гематоксилин-эозином**



## Диагноз и дифференциальный диагноз

Обнаружение у больного неспецифических жалоб в сочетании с повышенным уровнем аминотрансфераз и/или гепатомегалий, а также признаками повышенного отложения жира в печени, по данным лучевой диагностики, дает основание заподозрить НАСГ и наметить план дальнейшего диагностического поиска. В дифференциальной диагностике НАСГ, прежде всего, необходимо исключить алкогольный характер заболевания, затем вирусный гепатит С.

Исключение алкогольной этиологии представляет собой трудную задачу и требует тщательного сбора анамнеза, в том числе семейного, с использованием специальных опросников и лабораторных тестов. Существуют лабораторные маркеры употребления алкоголя: уровень сывороточной  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и АСТ, соотношение АСТ/АЛТ, средний объем эритроцитов, уровень триглицеридов, а также митохондриальной АСТ и углеводдефицитного трансферрина. Каждый из тестов не абсолютно специфичен; диагностическую значимость повышает комбинация нескольких тестов – так называемый «профиль употребления алкоголя».

Изредка возникают подозрения в отношении болезни Вильсона–Коновалова и первичного гемохроматоза. Следует учитывать возможность смешанного поражения печени. После исключения других заболеваний печени (табл. 8) необходимо уточнить наличие признаков метаболического синдрома (табл. 9). Выявление у пациента абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев МС является основанием для диагностики НАЖБП. Если таковых не выявляется, то диагноз НАСГ становится скорее маловероятным. В этих случаях показано проведение биопсии печени.

Таблица 8

**Дифференциальный диагноз у больных НАЖБП**

Нозология	Методы подтверждения
Алкогольные поражения печени	Анамнез
Хронический вирусный гепатит В и С	HBsAg, анти-HCV
Поражения печени, вызванные экзогенными веществами	Анамнез
Наследственный гемохроматоз	Насыщение трансферрина железом Уровень ферритина
Болезнь Вильсона	Церуллоплазмин, роговичное кольцо Кайзера–Флешнера
Дефицит $\alpha$ 1-антитрипсина	Электрофорез белков
Аутоиммунные заболевания печени	АНА, АМА, АГМ

Таблица 9

**Диагностические критерии метаболического синдрома**

Основной признак	
Основной признак	Окружность талии: у мужчин > 94 см у женщин > 80 см
Дополнительные критерии	
Уровень триглицеридов	$\geq 1,7$ ммоль/л
ХС-ЛПВП	у мужчин < 0,9 ммоль/л у женщин < 1,1 ммоль/л
ХС-ЛПНП	> 3 ммоль/л
Уровень глюкозы натощак Нарушение толерантности к глюкозе	< 5,6 ммоль/л Глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л
Артериальное давление	$\geq 130/85$ мм рт. ст.

Точное подтверждение диагноза возможно лишь с помощью гистологического исследования биоптатов печени, при котором обнаруживаются явления баллонирования гепатоцитов. Тельца Маллори, воспалительные инфильтраты, а в ряде случаев и признаки фиброзирования. Поскольку эффективные

методы лечения НАСГ отсутствуют, то предварительно нужно тщательно взвесить все «за» и «против» проведения биопсии печени. Аргументами против биопсии являются в целом хороший прогноз заболевания у большинства пациентов с НАЖБП, риск и стоимость биопсии.

**Естественное течение НАЖБП**

В целом НАЖБП характеризуется относительно доброкачественным клиническим течением. Для НАС – самой благоприятной формы болезни – свойственно, как правило, стабильно-мягкое непрогрессирующее течение и отличный среднесрочный прогноз (до 10 лет).

В отличие от неалкогольного стеатоза, стеатогепатит у 20–40 % больных прогрессирует с развитием выраженного фиброза печени, у 20 % из них в течение 20 лет формируется цирроз печени и печеночно-клеточная недостаточность. В ряде случаев ЦП формируется в более ранние сроки – в течение 10 лет.

При первичном обследовании уже у 30–40 % больных НАСГ выявляется фиброз печени, у 10–15 % – формирование ложных долек. У половины больных НАСГ прогрессирования до стадии ЦП не происходит. На этапе цирротической трансформации описаны случаи развития гепатоцеллюлярной карциномы. Когда цирроз прогрессирует, степень стеатоза часто понижается, и признаки стеатогепатита могут исчезнуть. Таким образом, многие случаи классифицированные как криптогенный цирроз печени, возможно, представляют собой конечную стадию НАСГ. Популяционные исследования позволяют предположить, что 60–80 % криптогенных циррозов печени являются исходами НАСГ. В настоящее время НАСГ и криптогенный цирроз являются причиной 1 из 7 направлений на пересадку печени. После пересадки почти во всех случаях стеатоз печени рецидивирует, и у многих пациентов развивается стеатогепатит. Хотя у большинства пациентов функция трансплан-

тата через 10–15 лет последующего наблюдения сохраняется, у некоторых пациентов после пересадки быстро развивается цирроз.

Установлены факторы риска прогрессирования и развития тяжелого фиброза при НАСГ: возраст  $\geq 45$  лет, патологическое ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), АСТ / АЛТ  $>1$ , триглицериды  $> 1,7 \text{ ммоль/л}$ , сахарный диабет 2-го типа, женский пол.

Необходимо отметить возможность обратного развития НАС, НАСГ и даже НАСГ с трансформацией в цирроз печени на фоне плавного снижения массы тела ( $1,6\text{--}2,0 \text{ кг/мес}$ ). Быстрая потеря массы тела, напротив, способствует ухудшению течения болезни.

Установлена тесная связь НАСГ с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые являются причиной более половины летальных исходов таких больных.

## Лечение НАЖБП

Рекомендации по лечению НАЖБП носят гибкий характер и могут быть индивидуальными в каждом случае. Современные подходы к лечению направлены главным образом на устранение или ослабление факторов, ведущих к развитию НАСГ. Похудание, коррекция дислипидемии и гипергликемии, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов – главные принципы терапии.

### *Устранение факторов риска*

У пациентов с избыточной массой тела с повышенным уровнем трансаминаз снижение массы тела на 10 % и более приводит к снижению уровня трансаминаз и уменьшению размеров печени. При этом сочетание соответствующей диеты с физической активностью дает больший эффект, чем только соблюдение диеты.

Пациентам, имеющим избыточную массу тела ( $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$ ), рекомендуется диета с суточной калорийностью рациона до 1700–1500 ккал. Диетические рекомендации в целом включают ограничение калорий, снижение потребления насыщенных жиров, которые должны обеспечивать менее 30 %

общей энергетической ценности пищи, повышенное потребление пищевых волокон. В качестве источника гидрофильных пищевых волокон целесообразно назначение препарата Мукофальк (применение 1–2 пакетиков во время еды уменьшает аппетит). Эффективным и безопасным признано снижение массы тела не более чем на 1,6 кг/неделю, что достигается при калорийности пищи 25 ккал/кг в сутки и активными физическими упражнениями. Установлено, что на фоне очень быстрого снижения массы тела существует повышенный риск развития подострого НАСГ и печеночной недостаточности. Кроме того, при снижении массы тела более 1,6 кг в неделю возрастает риск желчнокаменной болезни (ЖКБ). Показано, что риск ЖКБ в период снижения массы тела уменьшается на фоне приема препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Целесообразность их применения с целью профилактики ЖКБ обоснована и с позиций анализа «стоимость/эффективность».

Для пациентов с  $\text{ИМТ} > 30$  и с такими осложнениями со стороны восприимчивых органов, как сонное апноэ, можно рассматривать возможность проведения фармакологического лечения (сибутрамином или ксеникалом), направленного на уменьшение массы тела. Но отсутствие гепатотоксичности этих препаратов при жировой инфильтрации печени пока не доказано.

Для пациентов с  $\text{ИМТ} > 35$ , особенно с сахарным диабетом, для корректирования массы тела целесообразны бариатрические операции (Bariatric operation – операция по снижению веса). Несмотря на большое количество операций, направленных на снижение веса, мировым стандартом являются два вида операций – наложение регулируемого кольца (бандажирование желудка) и желудочное шунтирование. К бариатрическому похудению относят так же установку внутрижелудочного баллона, хотя эта процедура не является хирургической операцией. В период быстрого снижения массы тела необходим мониторинг клинических и лабораторных признаков подострого НАСГ.

Регулярные физические упражнения способствуют повышению содержания кислорода в миоцитах и утилизации жирных кислот путем их окисления, что приводит к снижению аккумуляции жирных кислот и триглицеридов в гепатоцитах и повышению чувствительности к инсулину.

#### *Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности*

Инсулинорезистентность доминирует в большинстве случаев НАСГ, который характерен для лиц, страдающих ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Контролируемые исследования эффектов коррекции инсулинорезистентности фармакологическими препаратами (бигуаниды, тиазолидиндионы) при НАСГ показали обнадеживающие результаты, однако их гепатотоксичность требует изучения. В настоящее время на первый план вышли тиазолидиндионы, которые в результате связывания с фактором транскрипции PPAR $\alpha$  повышают чувствительность к инсулину и способствуют уменьшению ожирения. Таким же механизмом действия обладает метформин. Его применение ведет к повышению окисления жирных кислот в митохондриях и снижению синтеза триглицеридов.

#### *Фармакологическая коррекция гиперлипидемии*

Поскольку НАЖБП тесно ассоциирована с дислипидемией, выражающейся в гипертриглицеридемии и снижении уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, теоретически целесообразно назначение препаратов, снижающих уровень липидов в крови. Однако хорошо известно, что большинство гиполипидемических препаратов (статины, фибраты, никотиновая кислота) обладают потенциальными гепатотоксическими эффектами. Поэтому до недавнего времени использование статинов, в частности у пациентов с поражением печени или повышенными трансаминазами, не поддерживалось ни производителями, ни US FDA (Управление контроля качества продуктов и лекарств, США).

Статины, подавляя гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу, ограничивают биосинтез холестерина в гепатоцитах, в результате чего повышается экспрессия рецепторов к ЛПНП в печени, которые элиминируют ЛПНП и их предшественников из циркулирующей крови. Статины уменьшают печеночный синтез и секрецию апо-В и липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов. Кроме того, они снижают уровень общего холестерина, ХС-ЛПНП и повышают уровень ХС ЛПВП на 5–15 %.

Данные последних исследований с высокой степенью доказательности (уровень А) показали, что статины даже в высокой дозе (80 мг/сутки) для лечения дислипидемии у пациентов с хроническим поражением печени по сравнению с плацебо, не повышали уровень трансаминаз (однако долгосрочные исследования с гистологическим контролем состояния печени пока не проводились). Отклонение уровней печеночных трансаминаз признается как сравнительно нечастый эпизод статиновой терапии. Повышенные уровни АЛТ встречаются у 1 % пациентов, получавших низкие или средние дозы статинов, и у 2–3 % больных на терапии высокой дозой. Часте АЛТ и АСТ повышаются в течение первых 6 месяцев терапии. В большинстве клинических исследований увеличение содержания в плазме АЛТ больше 3 раз от верхней границы нормы при двух или более измерениях рассматривается как конечная точка безопасности. Согласно NLA Statin Safety Task Force, частота нарушений печеночной функции была выше у пациентов с ожирением, диабетом, более старшего возраста и среди тех, кто получает многочисленные препараты. Таким образом, пациенты с НАЖБП, у которых часто отмечаются ожирение и СД, могут представлять потенциальную группу риска развития побочных эффектов, связанных со статиновой терапией.

В клинической практике для коррекции повышенного уровня триглицеридов используют фибраты, которые действуют как агонисты PPAR $\alpha$  (находятся, главным образом, в печени скелетных мышцах и в сосудистых стенках). Конечными эффектами ак-

тивации являются окисление СЖК, снижение триглицеридов в сыворотке, повышение уровня ХС-ЛПВП. Но морфологических подтверждений антистеатотического действия фибратов пока тоже нет.

В последние годы появляется все больше клинических сообщений, свидетельствующих о гипохолестеринемическом действии препаратов урсодезокси-холевой кислоты (УДХК). Гипохолестеринемический эффект связан с конкурентным подавлением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в гепатоцитах, уменьшением экскреции холестерина в желчь и увеличением экскреции печенью ЛПНП. В литературе имеются данные о том, что эффективность комбинации малых доз статинов и УДХК выше, чем удвоенной дозы статинов. Применение препаратов УДХК (Урсофальк) для коррекции атерогенной дислипидемии при НАЖБП дополнительно оправдано их положительным воздействием на основные патогенетические механизмы формирования НАСГ.

Одним из безопасных препаратов, направленных на коррекцию дислипидемии у больных НАЖБП является оболочка семян подорожника овального (*Plantago ovata*) также известного под названием псиллиум. В России псиллиум представлен препаратом Мукофальк.

При приеме Мукофалька образующаяся в тонкой кишке гель-формирующая фракция связывает желчные кислоты. При связывании достаточно большого количества желчных кислот снижается их реабсорбция в терминальном отделе подвздошной кишки и увеличивается их экскреция с калом, что в свою очередь приводит к снижению уровня холестерина в крови.

Рисунок 8



Потеря желчных кислот активизирует внутриклеточную 7- $\alpha$  гидроксилазу холетерина, что приводит к повышенному образованию желчных кислот из холетерина и уменьшению его запасов внутри клеток. Как следствие повышается активность рецепторов ЛПНП на поверхности клеток и увеличивается экстракция ЛПНП-холетерина из крови, что приводит к снижению уровня холетерина в плазме крови. Растворимые объем-формирующие вещества расщепляются кишечной микрофлорой на короткоцепочечные жирные кислоты, ингибирующие ГМГ-КоА-редуктазу, что снижает новый синтез холетерина. Уменьшается также и всасывание холетерина из кишечника.

Следует отметить, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и секвестранты желчных кислот могут использоваться одновременно с Мукофальком для повышения эффективности гиполипидемического действия, поскольку все они имеют различные механизмы действия.

В экспериментальных исследованиях на животных также было показано, что псиллиум обладает наибольшей эффективностью среди пищевых волокон в отношении снижения уровня как сывороточного холетерина, так и холетерина печени.

Таблица 10

Пищевые волокна	Снижение уровня холестерина в крови (%)	Снижение уровня холестерина в печени (%)
<b>Псиллиум (Мукофальк)</b>	-34	-53
<b>Пекотин</b>	-18	-25
<b>Соевые волокна</b>	-11	-19
<b>Овсяные отруби</b>	-7	-19
<b>Кукурузные отруби</b>	-5	-9
<b>Пшеничные отруби</b>	+7	-2
<b>Рисовые отруби</b>	+9	+16

Эффективность гиполипидемического действия оболочки семян *Plantago ovata* была доказана в целом ряде (более 50) рандомизированных клинических исследований, где псиллиум назначался как в форме лекарственных препаратов (Мукофальк), так и в виде обогащенных хлопьев для завтрака (мюсли). В среднем уровень холестерина снижался примерно на 10–15 %.

В одном из исследований больные с легкой или умеренной гиперлипидемией получали псиллиум 3 раза в день, что привело к снижению уровня общего холестерина в среднем на 14,8 %, а уровня ЛПНП – на 20,2 %. Соотношение ЛПНП/ЛПВП улучшилось в среднем на 14,8 % по сравнению с исходными значениями.

Мукофальк достоверно снижает уровень холестерина в крови и может быть эффективно использован для длительной профилактической терапии, особенно у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемиями. Поэтому в 1998 году Управление контроля качества продуктов и лекарств США (FDA) подтвердило, что пищевые волокна, такие как псиллиум (Мукофальк), могут достоверно снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовало назначение псиллиума в качестве компонента лечебно-диетических меро-

приятий при легкой и умеренной гиперхолестеринемиях. В 2003 году данная рекомендация была также подтверждена и Европейским медицинским агентством (ЕМЕА).

Рекомендованная доза для снижения уровня холестерина составляет 10–20 г псиллиума в день во время еды (что соответствует 3–6 пакетикам Мукофалька в день), лечение должно быть длительным, не менее 2 месяцев, и вплоть до постоянного приема.

Гиполипидемическое действие псиллиума выражено в большей степени при приеме во время еды, чем при употреблении в перерыве между приемами пищи.

#### *Использование фармакологических препаратов с потенциальным гепатопротективным эффектом*

Сегодня одним из приоритетов фармакотерапии НАЖБП является применение гепатопротекторов, обладающих активным антиоксидантным в отношении ПОЛ, антипролиферативным и антифибротическим потенциалом. Несмотря на вариабельность понимания проблемы (в общей практике термин «гепатопротекторы» нередко объединяет как лекарственные, так и галеновые препараты и БАДы с гепатотропной активностью и совершенно разными механизмами действия), к настоящему времени при НАЖБП имеются доказательства эффективности препаратов силимарина, урсодезоксихолевой кислоты и эссенциальных фосфолипидов, содержащих полиненасыщенные длинноцепочечные  $\omega$ -3 жирные кислоты.

С учетом важной патогенетической роли РКР в лечении НАЖБП используются гепатопротекторы-антиоксиданты. Имеются данные об успешном применении препаратов силимарина при жировой инфильтрации печени.

Силимарин состоит из 4 химически связанных веществ: силибинина (60 %), изосилибинина (5 %), силикристина (20 %), силидианина (15 %), по молекулярной структуре близких к стероидам. Основным фармакологически активным веществом считает-

ся силибинин. Большинство экспериментальных и фармакологических данных получено именно при его исследовании. Сопоставление изомеров силимарина в их фармацевтической эквивалентности привело к выделению Легалона в качестве эталонного силимарин-содержащего препарата. Силимарин из необработанных экстрактов, являясь липофильным веществом, плохо растворим в воде. Это не позволяет обеспечить достаточное всасывание активного вещества в кишечнике, вследствие чего его биодоступность оказывается очень низкой. Для улучшения всасывания активного вещества необходим специальный усложненный процесс совместной преципитации, обеспечивающий высокую очистку вещества и придание ему гидрофильных свойств. Изменение производственного процесса позволило повысить биодоступность силибинина в составе препарата Легалон до 85 % (в сравнении биодоступность дженериков от 23 до 47 %). При приеме внутрь стандартизированный силимарин (Легалон) быстро растворяется и поступает через систему воротной вены в печень. В печени силимарин метаболизируется путем конъюгации, не образует токсических метаболитов, выделяется с желчью в соединении с глюкоронидами и сульфатами. Вследствие деконъюгации в кишечнике до 40 % силимарина, выделившегося с желчью, вновь реабсорбируется и вступает в энтерогепатическую циркуляцию.

Основными механизмами гепатопротекторного действия силимарина являются:

- антиоксидантная активность, приводящая к уменьшению ПОЛ и его последствий, защищающая ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав эссенциальных фосфолипидов клеточных мембран, от окисления свободными радикалами;
- способность стимулировать регенераторный потенциал и синтез белка в гепатоцитах посредством ускоренного образования рибосом. Оба механизма приводят к улучшению состояния клеточных мембран гепатоцитов и всех функций печени.

- противовоспалительное и антифибротическое действие силимарина осуществляется вследствие блокады ЦОГ-2 и целого ряда других цитокинов (в частности, ФНО-α и лейкотриена В4). Благодаря развитию методов молекулярной генетики удалось также показать, что противовоспалительное действие силимарина опосредуется через блокаду в гепатоцитах и звездчатых клетках ядерного фактора NF-κB – ключевой молекулы, стимулирующей активность воспаления, фиброгенеза и зависимого от Т-лимфоцитов иммунного ответа. На экспериментальных моделях продемонстрировано замедление под влиянием силимарина скорости фиброзной трансформации ткани печени, что связывается как с повышением клиренса свободных радикалов, так и с непосредственным подавлением синтеза коллагена.

В контролируемых рандомизированных исследованиях – КРИ (Hajaghamohammadi A.A, 2008, Federico A. 2006) по изучению эффективности Легалона у пациентов с НАЖБП было показано не только достоверное улучшение самочувствия, снижение активности трансаминаз, но и выявлена положительная тенденция в отношении уровня глюкозы крови натощак и выраженности морфологических проявлений стеатоза в группе пациентов, получавших Легалон в дозе 140 мг x 3 раза в сутки в течение 8 недель, по сравнению с группой контроля. Доказано, что у пациентов с НАЖБП терапия силимарином приводит к уменьшению инсулинорезистентности и снижению выраженности маркеров системного воспаления и, следовательно, имеет не только «гепатопротекторный» потенциал, но и может рассматриваться как лечение, направленное на основные звенья патогенеза НАЖБП. В настоящее время продолжается мультицентровое РПКИ по изучению безопасности и эффективности силимарина (Legalon Madaus 700 и 420 мг 3 р./д.), назначаемого в течение 12 месяцев пациентам с неалкогольной жировой болезнью печени. Результаты исследования будут оцениваться по данным гистологического исследования ткани печени, биохимическим показателям ее



функции и маркерам, характеризующим углеводный обмен и инсулинорезистентность.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью желчную кислоту, содержание которой в желчи человека составляет около 1–5%. Она является наименее агрессивной желчной кислотой – естественным компонентом желчи человека.

Цитопротективное действие УДХК обусловлено, во-первых, тем, что она конкурентно замещает гепатотоксические гидрофобные эндогенные желчные кислоты, сводя к минимуму их повреждающее воздействие на мембраны клеток, во-вторых, спаренные молекулы УДХК встраиваются в фосфолипидный слой мембраны гепатоцита, что ведет к ее стабилизации и восстановлению свойств.

Экспериментальными исследованиями доказано, что УДХК оказывает антиапоптотический эффект: подавляет апоптоз клеток, индуцированный TGF- $\beta$ ; снижает концентрацию ионизированного кальция в клетках, что предотвращает выход цитохрома С из митохондрий. Уменьшает экспрессию молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах (это предотвращает активацию цитотоксичных Т-лимфоцитов), снижает синтез иммунокомпетентного IgM (т.е. уменьшает продукцию аутоантител). Оба механизма ведут к снижению продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИНФ). Снижая выраженность воспалительной инфильтрации и воспаления печеночной ткани, УДХК регулирует стимуляцию звездчатых клеток, замедляет фиброгенез.

Эталонным препаратом урсодезоксихолевой кислоты является Урсофальк, который является референтным для стран Европы и Северной Америки. Подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением Урсофалька (более 4000 научных работ). Несмотря на проведенные исследования по биоэквивалентности Урсофальку других препаратов УДХК, эти аналоги могут отличаться от него как по клинической эффективности, так и по спектру побочных явлений (табл. 11).

Таблица 11  
Отличие Урсофалька от других препаратов УДХК

Параметр	УРСОФАЛЬК® (Германия)	Другие препараты УДХК	Практическое значение
Срок годности / стабильность субстанции (по данным инструкции)	5 лет	4 года	УДХК в УРСОФАЛЬКЕ более стабильна, что свидетельствует о более совершенной технологии производства
Форма выпуска	<ul style="list-style-type: none"> <li>• капсулы 250 мг</li> <li>• суспензия 250 мг/5 мл</li> <li>• таблетки 500 мг</li> </ul>	Только капсулы или только таблетки	Постоянное совершенствование технологии изготовления препаратов и разработка новых лекарственных форм Наличие разных форм позволяет более индивидуализированно подбирать лечение
Число научных исследований (по данным Medline)*	3994	Единичные	Большинство клинических эффектов УДХК было доказано именно для УРСОФАЛЬКА
Референтный препарат УДХК в Евросоюзе** и США***	Да	Нет	Именно УРСОФАЛЬК® был первым препаратом УДХК в Европе Регистрация других препаратов требует доказательств биоэквивалентности УРСОФАЛЬКУ

\* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

\*\* EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSSs, June 2009

\*\*\* По данным FDA [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Подтверждена эффективность терапии Урсофальком при НАСГ. Так в пилотном исследовании пероральный прием УДХК в течение года (13–15 мг/кг массы тела в день) привел к достоверному снижению уровня патологически повышенных ферментов (ЩФ, ГГТП, АЛТ) и гистологически подтвержденному уменьшению стеатоза печени. Исследования последних лет показывают, что наиболее эффективное снижение уровня трансаминаз, при морфологически подтвержденном НАСГ, отмечается при применении

высоких доз УДХК 25–30 мг/кг на три приема в течение 6–12 месяцев и более. В комплексную терапию рекомендовано включать витамин Е (токоферол) 800 МЕ в сутки, на один прием длительно; Мукофальк (псиллиум) 2–3 саше в сутки за 15 мин. до еды, длительно. Долговременное применение УДХК безопасно, так как она не обладает гепатотоксическим действием.

Для лечения НАСГ оптимально комбинировать Урсофальк именно с препаратами псиллиума, так как помимо снижения холестерина и снижения эндотоксемии за счет нормализации микрофлоры кишечника псиллиум (Мукофальк) обладает рядом важных дополнительных эффектов: снижает уровень глюкозы у больных с сахарным диабетом 2-го типа, снижает инсулинорезистентность и способствует снижению избыточной массы тела (рис. 9).

Рисунок 9

**Комбинированная терапия НАСГ для комплексного воздействия на патогенез заболевания**



При сравнении эффективности Урсофалька и клофибрата в лечении НАЖБП доказано, что только УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сутки в течение года приводит к снижению показателей ферментов цитоллиза и холестаза, к уменьшению выраженности стеатоза печени по результатам гистологического исследования.

Клинические эффекты Урсофалька в дозе 25–30 мг/сутки при неалкогольном стеатогепатите (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Orbert, 2011) с высокой степенью достоверности выявили снижение активности трансаминаз: АЛТ и АСТ, ГГТП ( $p < 0,001$ ), нормализацию С-реактивного белка, липидограммы (достоверное снижение общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, повышение ЛПВП). По данным фибротеста, в группе пациентов, получавших Урсофальк в указанной дозе, отмечено снижение показателей на 12,5%, в группе плацебо – повышение на 7,1% за этот же период наблюдения. Метаболические эффекты УДХК у пациентов подтверждены снижением уровня глюкозы сыворотки, гликированного гемоглобина, уменьшением индекса НОМА ( $p < 0,009$ ) – показатель инсулинорезистентности. У всех пациентов основной группы, по данным гистологического исследования, выявлено снижение активности воспаления в печени. Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили эффективность Урсофалька при НАСГ, доказали необходимость и возможность длительного приема высоких доз.

Цитопротективный эффект Урсофалька позволяет назначать препарат при стеатозе печени в отсутствии воспаления, особенно при наличии факторов риска перехода НАС в НАСГ. Схема приема препарата Урсофальк при неалкогольном стеатогепатите: 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки, на три приема. Длительность лечения 6–12 месяцев и более. При хорошей переносимости дозу можно увеличить до 25–30 мг на кг массы тела в сутки.

Обсуждается возможность применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в качестве средств, уменьшающих и предотвращающих развитие фиброза. Так, при лечении лозартаном было выявлено значительное уменьшение воспаления, фиброза, стеатоза, активности печеночных трансаминаз. Использование средств, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, показано больным с НАЖБП, артериальной гипертензией и СД.

## Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007; 17(6): 4–10.
2. Вольфгант Герок-Хуберт Е. Блюм. Заболевания печени и желчевыделительной системы/Пер. с нем.; под общей редакцией Ивашкина В.Т., Шептулина А.А. – М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 200 с.
3. Бакулин И.Г., Павлов Ч.С. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения / Врач. – 2007; 10:24–28.
4. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская МВ. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. архив. – 2007; 8: 88–92.
5. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium Medicum. – 2005. – Т.7. – №6. – С.18–22.
6. Блок Б. УЗИ внутренних органов / Пер. с нем.; под общ. ред. проф. Зубарева А.В. М.: МЕДпресс-информ, – 2007. – С. 55–56, 63.
7. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под редакцией В. Т. Ивашкина. – 2-е изд. – М.: Издательский дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
8. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение под редакцией А.В. Калинина. – 2-е издание.-М. «МЕДпресс-информ», – 2011. – 727–734.
9. Губергриц Н.Б. Гепатопротекторы: от теории к практике. – М.: 4ТЕ, Арт,2012, -52с
10. Драпкина О.М., Дублазова Ю.В. Статины и печень: новые горизонты? / Русский медицинский журнал. – 2009; 17 (4): 210–212.
11. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис. – 2009. – 184 с.
12. Ивашкин В.Т. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. – М.: ООО «Издательство Медицинское информационное агентство». – 2011. – 220 с.
13. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение № 29). – 2007; 17(1): 65.
14. Метаболический синдром / Под редакцией Ройтберга Г.Е. – М.: МЕДпресс-информ. – 2007. – 224 с.
15. Оганов Р., Мамедов М., Колтунов И. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза // Врач. – 2007; 3:3–7.
16. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008; 18 (4):43–52.
17. Ройтберг Т.Е., Шархун О.О., Кондратова Н.В. и соавт. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита // Гепатология. – 2005; 5:30–36.
18. Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: От симптома и синдрома – к диагнозу и лечению / Под ред. Ф. И. Комарова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2007. – 872 с., 430–439; 628–636.

19. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей. Пер. с англ. / М. ГЭОТАР.: Медицина. – 1999. – 864 с.
20. Abdelmalek M.F, Diehl'A.M. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007; 91(6):1125–1149.
21. Abiru S., Migita K., Maeda Y., et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 39–45.
22. Acarturk G., Unlu M, Yuksel S., et al. Obstructive sleep apnoea, glucose tolerance and liver steatosis in obese women. *J Int Med Res* 2007; 35(4):458–466.
23. Adams L.A, Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 25–35.
24. Anderson J.W., Allgood L.D. , Lawrence A. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr.*, Vol. 71, No. 2, 472–479
25. Anderson, J.W., Jones, A.E., Riddell-Mason, S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterolfed rats. *J. Nutr.* 124: 78–83, 1994
26. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 33–9.
27. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology* 2007; 46(5):1387–1391.
28. Brancatelli G. Science to practice: Should biopsy be performed in potential liver donors when unenhanced CT shows an unacceptable degree of steatosis for transplantation? *Radiology* 2006; 239: 1–2.
29. Bum J. Park, Yoon J. Kim, Dong H. Kim et al. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23(6):900–907.
30. De Oliveira C.P., de Mello E.S., Alves V.A., et al. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann Hepatol* 2007; 6(4):255–261.
31. Kotronen A., Juurinen L., Hakkarainen A. et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 165–169
32. Kotronen A., Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2008; 28(1):27–38.
33. Lazo M., Clark J. M. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(4):339–350.
34. Savransky V., Nanayakkara A., Vivero A., et al. Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury. *Hepatology* 2007; 45(4):1007–1013.
35. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30(5):1212–1218.
36. Toshimitsu K., Matsuura B., Ohkubo I., et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; 23(1):46–52.

