

ПУТИ ВЕРИФИКАЦИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

П. Селиверстов¹, кандидат медицинских наук,

Е. Приходько¹,

В. Радченко¹, доктор медицинских наук, профессор,

Л. Орешко¹, доктор медицинских наук, профессор,

С. Ситкин¹, кандидат медицинских наук,

Ш. Адылов²,

Ю. Юрьевич², доктор медицинских наук, профессор,

О. Супильникова²

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

²Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург

E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени стала междисциплинарной проблемой. Своевременная диагностика и выявление факторов риска, способствующих развитию заболевания, препятствуют его дальнейшему прогрессированию.

Ключевые слова: печень, стеатогепатит, теломеры, диагностика.

Скаждым годом возрастает интерес к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), как, впрочем, и рост заболеваемости данной патологией. Распространенность НАЖБП в разных странах составляет 10–24% в общей популяции населения и 57–74% — среди тучных людей. В 9% случаев НАЖБП встречается у лиц с нормальным индексом массы тела (ИМТ). За последние 40 лет наметилась тенденция к увеличению с 10 до 25% числа людей с избыточной массой тела, у большинства из которых диагностируют стеатоз печени.

По результатам исследования (2007), НАЖБП выявляется у 27% лиц, обратившихся к терапевту поликлиники. При этом у 80,3% пациентов был выявлен стеатоз, у 16,8% — стеатогепатит, а у 2,9% заболевание обнаружено на стадии цирроза печени (ЦП). В действительности распространенность НАЖБП еще выше, поскольку заболевание длительно может протекать бессимптомно и в большинстве случаев обнаруживается случайно, при обследовании по поводу проявлений других болезней (ожирения, ИБС, гипертонической болезни, сахарного диабета, желчнокаменной болезни), при выявлении повышенного уровня печеночных трансаминаз, гепатомегалии, признаков портальной гипертензии. Оставаясь нераспознанной, НАЖБП при отсутствии адекватной терапии в 50% случаев прогрессирует, что способствует развитию фиброза и ЦП. В качестве вероятной причины развития криптогенного цирроза неясной этиологии, по данным ряда исследований, в 60–80% случаев формируется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Проведенные в Швеции 15-летние наблюдения 129 пациентов с ожирением и морфологически доказанной НАЖБП на фоне хронической гипертрансаминаземии показали, что 1,6% пациентов умерли от печеночной патологии, а 12,7% — от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эти данные еще раз подтверждают, что НАЖБП стала междисципли-

нарной проблемой и является одним из критериев метаболического синдрома.

В настоящее время в МКБ-10 отсутствует единый код НАЖБП, в полной мере отражающий полноту диагноза. Да и постановка этого диагноза достаточно сложна, поскольку необходимо исключить другие причины, вызывающие цитоллиз, стеатоз и воспалительно-деструктивные изменения в печени, а также вторичный характер поражения органа. Для уточнения диагноза необходимо использовать все доступные методы, включающие: тщательный расспрос пациента, осмотр, исследование крови (общий и биохимический анализы, фибромакс-тест, теломерный тест), инструментальные методы (УЗИ, эластография, компьютерная — КТ и магнитно-резонансная — МРТ — томография, биопсия), что позволяет верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии.

НАЖБП представляет собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую:

- стеатоз печени, избыточное накопление триглицеридов (ТГ) в цитоплазме гепатоцитов (>5% от массы печени);
- НАСГ, хроническое диффузное поражение печени, некротически-воспалительные изменения которого ведут к формированию фиброза;
- фиброз печени, разрастание соединительной ткани без изменения ее структуры;
- ЦП, необратимое замещение паренхиматозной ткани печени фиброзной соединительной тканью с формированием особой узловой анатомической структуры.

На стадии стеатоза клинические проявления и жалобы, как правило, отсутствуют. На стадии стеатогепатита обнаруживаются жалобы неспецифического характера (слабость, утомляемость, дискомфорт и тяжесть в правом подреберье без четкой связи с приемом пищи), а их интенсивность не коррелирует со степенью активности процесса. На стадии фиброза клинические проявления опосредованы возникновением спленомегалии (анемии, лейкопении, тромбоцитопении), развитием портальной гипертензии, что, в свою очередь, затрудняет диагностику. В ряде случаев могут возникать кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, что часто рассматривают как проявление ЦП. Лишь на стадии ЦП появляются симптомы, указывающие на развитие печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, проявляющиеся увеличением в размерах живота, отеками, расширением вен пищевода и желудка, умеренной желтухой, повышенной кровоточивостью и т.д.

Биохимические исследования крови также неспецифичны. Показатели крови пациентов со стеатозом, как правило, соответствуют норме. Однако при нормальном уровне трансаминаз не исключена вероятность некротически-воспалительных изменений в печени. И, напротив, степень повышения активности трансаминаз не имеет достоверной связи с выраженностью стеатогепатита и фиброза печени. У пациентов с НАСГ отмечаются изменения, свидетельствующие о поражении печени: повышение активности аланин- и аспартатаминотрансферазы встречается у 50–90% больных; γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы — у 30–60% больных, гипербилирубинемия — у 12–17%.

На этапе формирования ЦП определяются лабораторные признаки снижения белково-синтетической функции пече-

ни за счет снижения уровня общего белка, альбумина, холестерина, холинэстеразы и протромбинового индекса. Кроме того, возможны нарушения метаболизма железа (за счет повышения уровня ферритина и насыщения трансферрина сыворотки), не связанные с наследственным гемохроматозом. Маркером НАЖБП может быть содержание в сыворотке крови фрагментов белка-филамента цитокератина-18 (СК18-Asp396), образующихся при апоптозе в результате его расщепления активированными каспазами из гепатоцитов. Повышение уровня фрагментов цитокератина-18 специфично для стеатогепатита, что позволяет дифференцировать его от стеатоза.

Для верификации степени выраженности некровоспалительных изменений на фоне хронических заболеваний печени разработан расчетный неинвазивный диагностический тест ФиброМакс, основанный на ряде биохимических показателей крови: уровня α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, ГГТП, общего билирубина. Тест включает оценку активности процесса, определение стадии фиброза и тяжести заболевания стеатозом и стеатогепатитом. Мы неоднократно отмечали значимость ФиброМакс-теста в диагностике и оценке результатов терапии больных НАЖБП.

УЗИ печени позволяет верифицировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить степень выраженности стеатоза печени, а также выявить признаки формирования портальной гипертензии. Признаками НАЖБП при УЗИ служат: диффузное увеличение печеночной паренхимы (при этом эхогенность печени выше, чем почек); нечеткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхосигнала. Если содержание жира в печени превышает 30%, метод УЗИ характеризуется высокой диагностической точностью в выявлении НАЖБП. Согласно предложенной С.С. Бацковым (1995) классификации, по данным УЗИ выделяют 4 степени стеатоза. Методика основана на эхографических признаках, включающих наличие гепатомегалии и спленомегалии, визуализацию печеночных вен, дистальное затухание звука, оценку гиперэхогенности паренхимы печени, визуализацию диафрагмального контура, оценку ангиоархитектоники печеночных вен, расширение диаметра воротной вены.

Эластометрия позволяет оценить наличие и степень выраженности фиброза. Методика основана на определении скорости распространения в ткани печени упругой волны, характеризующейся низкой частотой и малой амплитудой. УЗ-сигналы измеряют скорость распространения упругой волны в печени, которая прямо пропорциональна жесткости среды. Чем больше плотность печени, тем ниже эластичность (кПа) и выше скорость распространения волны. К недостаткам методики относится отсутствие возможности оценки выраженности некротически-воспалительного процесса; неинформативность у пациентов с избытком подкожного жирового слоя; возможное искажение результатов у пациентов в стадии биохимической ремиссии, с острым воспалением и острым гепатитом; трудности оценки состояния на ранних стадиях фиброза из-за отсутствия критериев.

КТ печени также направлена на косвенную оценку степени стеатоза. В целом КТ менее информативна, чем УЗИ, при диффузных поражениях печени, однако она является методом выбора для верификации поражений печени. Основными признаками НАЖБП при КТ являются: снижение рентгенологической плотности печени на 3–5 HU (норма 50–75 HU); более высокая рентгенологическая плотность селезенки, чем печени, а также внутривеноч-

ных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани; пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности, что является характерным признаком очаговой жировой дистрофии.

МРТ печени с использованием фазового контрастного препарата позволяет оценить количественное содержание жировой ткани. Очаги снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени.

По-прежнему «золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается морфологическое исследование ткани печени. Пункционная биопсия печени проводится с целью оценки некротически-воспалительной активности заболевания, степени стеатоза, стадии и распространенности фиброза печени, а также для контроля эффективности лекарственной терапии. Для морфологической оценки активности, степени стеатоза и стадии фиброза печени у больных НАЖБП используется система, предложенная E. Brunt (1999).

Выделяют 2 типа морфологической картины стеатоза: крупнокапельное и мелкокапельное ожирение. У больных НАЖБП чаще встречается крупнокапельное ожирение, для которого характерно наличие одной большой вакуоли жира в гепатоците, оттесняющей его ядро к периферии клетки. Реже наблюдается мелкокапельное ожирение с характерным наличием множества мелких вакуолей жира вокруг ядра гепатоцита, который сохраняет центральное положение в клетке. Зачастую отмечаются признаки того и другого типа ожирения. Морфологическая картина НАСГ характеризуется наличием крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов преимущественно в 3-й зоне ацинуса, имеющей вид крупных одиночных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии клетки. Проявления жировой дистрофии часто сочетаются с баллонной дистрофией гепатоцитов. Воспалительная реакция, как правило, мягкая, представлена преимущественно внутريدольковыми инфильтратами, более выраженными, чем инфильтрация портальных трактов, состоящими из полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Тельца Мэллори обнаруживаются не во всех случаях и в количестве, меньшем, чем при алкогольном гепатите.

В ранней стадии выявляется перисинусоидальный и (или) перипеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, который в дальнейшем может прогрессировать с образованием септ и формированием ЦП. Кроме того, для НАСГ характерны наличие жировых кист, «оптически пустых» ядер гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрий в гепатоцитах, небольшое отложение железа в 1-й зоне ацинуса. Достоверная связь между содержанием железа в печени при НАЖБП, степенью гистологической активности и стадией фиброза не установлена. Важно, что IV стадия фиброза печени (по системе E. Brunt — ЦП) сопровождается значительным уменьшением содержания жира в гепатоцитах при сохранении баллонной дистрофии. При прогрессировании процесса возможно изменение соотношения «лобулярное/портальное воспаление», что значительно затрудняет диагностику НАСГ с исходом в ЦП.

В последние годы появились научные работы по изучению длины теломер в прогнозе течения хронических заболеваний печени (ХЗП). Теломеры — концевые участки хромосом, которые состоят из повторяющейся последовательности нуклеотидов. При каждом делении клетки происходит не-

прерывное укорочение теломер, что ограничивает количество клеточных делений стволовых клеток человека и влияет на способность регенерации систем органов в процессе старения и течения хронических заболеваний. Было предположено, что укорочение теломер может быть генетическим фактором быстрого развития фиброза и ЦП. Исследования длины теломер у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии продемонстрировали постепенное сокращение их длины в гепатоцитах по мере прогрессирования заболевания и развития фиброза. Подобные изменения можно рассматривать как прогностический признак формирования ЦП. Теломерный тест можно использовать для составления прогноза не только течения заболевания, но и времени ответа на проводимую терапию. Нами были обследованы 58 пациентов с НАЖБП с использованием теломерного теста на фоне гепатотропной терапии. Установлена взаимосвязь между длиной нуклеотидных пар и временем нормализации показателей цитолиза. Так, у пациентов с малой длиной теломер отмечен более ранний ответ на гепатотропную терапию, чем при большой их длине.

Таким образом, на основании обзора методов диагностики НАЖБП можно констатировать отсутствие унифицированного способа, в полной мере позволяющего верифицировать диагноз. Каждый из приведенных методов имеет свои плюсы и минусы. Своевременная диагностика НАЖБП и выявление факторов риска, способствующих развитию заболевания, — важная задача здравоохранения. Их констатация позволяет выбрать оптимальные диагностические методы и варианты терапии, препятствующие дальнейшему прогрессированию патологии. Пациенты с высокой вероятностью наличия НАЖБП обязательно должны быть обследованы для оценки морфофункционального состояния печени. В целях формулировки полноценного клинического диагноза необходимо учитывать данные как клинико-лабораторных, так и инструментальных методов обследования, поскольку НАЖБП является междисциплинарной проблемой.

Рекомендуемая литература

Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. В кн.: *Болезни печени и желчевыводящих путей*. Изд. 2-е. Под ред. В.Т. Ивашкина, 2005; с. 205–16.

Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // *Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.* — 2009; 1: 3–9.

Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему // *Лечащий врач.* — 2010; 5 (5): 57–61.

Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2007; 17 (1): 90.

Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. и др. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* — 2009; 3: 69–77.

Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Биопсия и морфологическое исследование в диагностике хронических заболеваний печени неуточненной этиологии // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2007; 17 (1): 90.

Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии // *Мед. альманах.* — 2014; 1: 38–40.

Селиверстов П.В., Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике // *Архив внутренней медицины.* — 2015; 1 (21): 19–26.

Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П. и др. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // *Качество жизни. Медицина.* — 2004; 2 (5): 53–9.

Bellentasi S., Saccoccio G. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // *Ann. Intern. Med.* — 2000; 132 (2): 112–7.

Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Gut.* — 2010; 59: 267–73.

Donnelly K., Smith C., Schwarzenberg S. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *J. Clin. Invest.* — 2005; 115 (5): 1343–51.

James O., Leuschner U., James O., Danczygier H. (eds.) *Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis*. In: *Steatohepatitis (Nash and ASH)* / Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001; 34–9.

Neuschwander-Tetri B., Brunt E., Wehmeier K. et al. Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone // *Hepatology.* — 2003; 38 (4): 1008–17.

Kitada T., Seki S., Kawakita N. et al. Telomere shortening in chronic liver diseases // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995; 211: 33–9.

Urabe Y., Nouse K., Higashi T. et al. Telomere length in human liver diseases // *Liver.* — 1996; 16: 293–7.

Aikata H., Takaishi H., Kawakami Y. et al. Telomere reduction in human liver tissues with age and chronic inflammation // *Exp. Cell. Res.* — 2000; 256: 578–82.

Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men // *Gut.* — 2009; 58: 1419–25.

WAYS TO VERIFY NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

P. Seliverstov¹, Candidate of Medical Sciences; **E. Prikhodko**¹, Professor **V. Radchenko**¹, MD; Professor **L. Oreshko**¹, MD; **S. Sitkin**¹ Candidate of Medical Sciences; **Sh. Adylov**²; Professor **Yu. Yurkevich**², MD; **O. Supilnikova**²

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg
²Pokrovsky Stem Cell Bank, Saint Petersburg

Nonalcoholic fatty liver disease has become an interdisciplinary problem. Time diagnosis and identification of risk factors favoring the development of the disease prevent its further progression.

Key words: liver, steatohepatitis, telomeres, diagnosis.