



# Неалкогольный стеатогепатит – общепопуляционная проблема

В.В. Скворцов, д.м.н., А.Н. Горбач

Адрес для переписки: Всеволод Владимирович Скворцов, vskvortsov1@ya.ru

Для цитирования: Скворцов В.В., Горбач А.Н. Неалкогольный стеатогепатит – общепопуляционная проблема // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 72–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-72-75

*В статье приведены сведения об эпидемиологии, этиопатогенезе неалкогольного стеатогепатита, представлена клиническая симптоматика заболевания, а также методы лабораторной и инструментальной диагностики, основные подходы к терапии.*

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, жировая дистрофия, инсулинорезистентность, урсодезоксихолевая кислота

**Н**еалкогольный стеатогепатит (НАСГ), метаболический гепатит, псевдоалкогольный гепатит – гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией паренхимы и стромы с наличием очаговых некрозов на фоне жировой дистрофии гепатоцитов у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах. НАСГ – самостоятельная нозологическая единица, форма распространенного метаболического заболевания – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1–3].

В 1980 г. J. Ludwig и соавт. опубликовали результаты наблюдения за больными с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, в анамнезе которых отсутствовали указания на злоупотребление алкоголем. При этом морфологическая картина при исследовании биоптатов печени не отличалась от картины алкогольного гепатита [1–6]. Сочетание двух основных диагностических критериев (признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма) послужило основанием для введения термина

«неалкогольный стеатогепатит». Для обозначения этого заболевания использовали и другие термины (например, псевдоалкогольный гепатит, гепатит с жировой дистрофией печени, стеатонекроз, диабетический гепатит). Однако наиболее распространенным остается термин НАСГ [4].

Последние годы НАЖБП и ее формы приобрели статус общепопуляционной проблемы, что диктует необходимость своевременной диагностики и лечения заболевания.

## Эпидемиология

Частота выявления НАСГ при гистологическом исследовании печени в странах Западной Европы и США достигает 7–9% [1, 3, 4, 7]. Пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития данной патологии. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило выдвинуть гипотезу, что в 60–80% случаев цирроз неясной этиологии формируется в исходе нераспознанного НАСГ. Вместе с тем показатели истинной распро-

страненности заболевания неизвестны. Практически все опубликованные данные базируются на результатах исследований в специализированных клиниках, причем зачастую стадии болезни, четкие дифференциальные критерии между жировой дистрофией и НАСГ не указываются [3–6, 8].

НАСГ наблюдается во всех возрастных группах, но его частота увеличивается с возрастом (чаще у лиц старше 45 лет), по мере прогрессирования ожирения, особенно висцерального. Большинство пациентов с НАСГ – женщины (60–75%) [3, 4, 9].

## Этиопатогенез

Основным метаболическим нарушением, лежащим в основе НАСГ, является инсулинорезистентность. Она характеризуется снижением чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или повышенном количестве [2, 7]. Причины инсулинорезистентности не до конца изучены. Не исключается роль наследственных факторов, таких как мутации генов, регулирующих процессы окисления свободных жирных кислот (СЖК), окислительное равновесие в клетке и экспрессия фактора некроза опухоли (ФНО) альфа. При развитии инсулинорезистентности прежде всего нарушается баланс цикла «глюкоза – свободные жирные кислоты» (цикл Рендла). Однако механизмы и топография повреждения гепатоцитов, воспаления, пути формирования периферического и перигепатоцеллюлярного фиброза остаются неясными [1–3, 7].



Кроме того, установлено влияние внешних факторов риска на возникновение НАСГ: гиперкалорийная диета, низкая физическая активность, избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке, ассоциируемая с повышением уровня ФНО-альфа в печени.

ФНО-альфа – ключевой медиатор инсулинорезистентности, вызывающий фосфорилирование субстрата 1 инсулинового рецептора (IRS-1). Фосфорилирование уменьшает сродство рецептора к инсулину и транспорт глюкозы в клетки.

Жир является источником ряда биологически активных веществ, в том числе ФНО-альфа. При значительном увеличении массы жировой ткани, особенно ее висцерального пула, развивается каскад реакций, приводящих к инсулинорезистентности [2, 7–9].

Снижение чувствительности тканей к инсулину и нарушение поступления в клетки глюкозы сопровождаются повышением скорости липолиза в жировой ткани и увеличением концентрации СЖК в сыворотке крови. Гиперинсулинемия также способствует снижению скорости бета-окисления СЖК в печени и увеличению синтеза липопротеинов очень низкой плотности. Избыточное поступление СЖК в печень, образование из них триглицеридов и одновременно уменьшение скорости окисления СЖК способствуют формированию жировой дистрофии гепатоцитов.

Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия «фиброгенез – фибролиз» с активацией фиброгенеза – фибролиза. С клинической точки зрения это может стать причиной формирования цирроза печени.

Перечень этиологических факторов вторичного НАСГ достаточно широк, хотя по отдельности они наблюдаются крайне редко. К числу таких факторов относят [2, 8, 10, 11]:

- лекарственные препараты (хлорохин, дилтиазем, нифедипин, амиодарон, глюкокортикостероиды, эстрогены, изониазид, тамоксифен, метотрексат, аналоги нуклеозидов, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты и др.);

- синдром мальабсорбции (следствие наложения илеоюнального анастомоза, расширенной резекции тонкой кишки, гастропластики по поводу ожирения и т.д.);
- быстрое похудение;
- длительное парентеральное питание;
- синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки;
- абеталипопротеинемия/гипобеталипопротеинемия;
- липодистрофию конечностей;
- болезнь Вебера – Крисчена (идиопатический лобулярный панникулит);
- болезнь Вильсона – Коновалова и др.

### Классификация и клинические проявления

Как уже отмечалось, НАСГ является формой самостоятельного метаболического заболевания – НАЖБП. Последняя в свою очередь классифицируется на три основные клиникоморфологические формы [3, 4]:

- 1) стеатоз печени (жировой гепатоз);
- 2) НАСГ;
- 3) НАСГ с фиброзом (цирроз печени).

В настоящее время выделяют первичный и вторичный НАСГ [4, 7, 9]. Первичный обусловлен эндогенными нарушениями углеводного и липидного обмена (риск развития стеатоза печени наиболее высок у лиц с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, гипертриглицеридемией). Вторичный индуцируется внешними факторами: развивается на фоне некоторых расстройств обмена веществ, приема ряда медикаментов, синдрома мальабсорбции, быстрого снижения массы тела и т.д.

НАСГ способен длительно протекать бессимптомно, вследствие чего болезнь, как правило, выявляется случайно – на основании лабораторных или инструментальных тестов, выполняемых по иному поводу [1, 3, 4].

В ряде случаев клиническая картина соответствует симптомам метаболического синдрома:

- ✓ висцеральное ожирение;
- ✓ нарушение обмена глюкозы;
- ✓ дислипидемия;
- ✓ артериальная гипертензия.

Часть пациентов предьявляет жалобы неспецифического характера, которые отражают сам факт поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести:

- ✓ повышенная утомляемость;
- ✓ ноющая боль или дискомфорт в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи.

Объективно выявляется гепатомегалия более чем у половины больных. Реже у пациентов с НАСГ отмечают такие признаки хронического заболевания печени, как телеангиоэктазии и пальмарная эритема. Снижение мышечной массы имеет место у 15–30% больных, однако трудно поддается диагностике из-за ожирения.

Кожный зуд, анорексия, диспепсический синдром, а также желтуха и симптомокомплекс портальной гипертензии свидетельствуют о далеко зашедшей стадии НАСГ (цирроз печени) [3–5].

### Диагностика

В 1990 г. были предложены следующие диагностические критерии НАСГ [3, 5, 7, 9]:

- при гистологическом исследовании биоптата печени – умеренная/выраженная крупнокапельная жировая дистрофия и воспаление (лобулярное или портальное) при наличии или отсутствии гиалиновых телец Маллори, признаков фиброза или цирроза;
- при сборе анамнеза тремя независимыми врачами, опросе членов семьи и участкового врача подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (менее 40 г этанола в неделю); результаты нескольких рандомизированных анализов крови для определения уровня алкоголя в крови отрицательные; результаты определения в сыворотке крови маркера употребления алкоголя – трансферрина, не содержащего сиаловых кислот, также отрицательные;
- при серологическом исследовании – отсутствие признаков инфицирования вирусом гепатита В, С, G. Исключено наличие обменных, аутоиммунных заболеваний.

Чаще всего при физикальном обследовании отмечается увеличение печени в отсутствие симптомов, характерных для хронических заболеваний печени.

### Лабораторная диагностика

В биохимическом анализе крови обычно обнаруживаются повышенные в два-три раза уровни аланин-

гастроэнтерология



аминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). При НАСГ активность АЛТ превышает такую АСТ (для алкогольного гепатита соотношение обратное) [1, 2, 7]. Активность гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) у большинства пациентов, как правило, повышена не более чем в два раза. В ряде случаев это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. У 1/3 больных повышается уровень щелочной фосфатазы, но он обычно не превышает верхний предел нормы более чем в два раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5–2 раза) [1, 5–7].

У 10–25% больных выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела, значение которых неясно.

Кроме того, особое значение в диагностике запущенных стадий НАСГ имеют современные неинвазивные методы [3, 4, 8, 9]:

- тест ФиброМакс включает пять не коррелирующих между собой биохимических показателей (альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП, общий билирубин) для оценки выраженности фиброза с помощью дискриминантной функции. С помощью теста можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4);
- тест ФиброМетр включает пять показателей биохимического и клинического анализов крови (альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты) для оценки выраженности фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и цирроза печени (F4).

При подозрении на НАСГ необходимо также исследование липидного профиля [1, 2]. Диагностически значимые отклонения, характерные для НАСГ и НАЖБП в рамках метаболического синдрома, – повышение содержания триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности ( $< 0,9$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,0$  ммоль/л у женщин).

### Инструментальные методы диагностики

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать портальную гипертензию [2, 3, 8, 12].

С помощью эзофагогастродуоденоскопии исключается варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени [6].

Эластометрия проводится на аппарате FibroScan и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа [3–5]. Эластометрию можно проводить на всех стадиях фиброза (F0–F4). К преимуществам метода относятся:

- ✓ неинвазивность;
  - ✓ воспроизводимость;
  - ✓ больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени;
  - ✓ быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем пять минут);
  - ✓ немедленный ответ;
  - ✓ оценка эффективности терапии;
  - ✓ возможность обследования детей.
- Интерпретация результатов эластометрии затруднена:
- ✓ при избыточной массе тела (индекс массы тела  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>);
  - ✓ выраженном стеатозе печени;
  - ✓ значительной активности АЛТ и АСТ – выше верхней границы нормы в три раза и более [3, 4].

### Биопсия печени

Биопсия печени – золотой стандарт диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАСГ и НАЖБП. Для гистологического заключения НАСГ необходимо наличие ряда компонентов, имеющих разное диагностическое значение. К «необходимым» компонентам 1-го порядка относятся [2, 4, 5, 10, 12]:

- стеатоз (с преобладанием крупноподпеченочного) с максимумом в 3-й зоне ацинуса;
- смешанное, мягкое лобулярное воспаление с рассеянной инфильтрацией полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеарами;
- баллонная дистрофия гепатоцитов, более выраженная в гепатоцитах

3-й зоны, с признаками жировой инфильтрации.

Компонентами 2-го порядка (обычно присутствуют, но не обязательны для диагностики) являются:

- перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса;
- гликогеноз ядер 1-й зоны;
- липогранулемы в дольках;
- ацидофильные тельца или PAS-позитивные глобулы в клетках Купфера и жировые кисты.

Наконец, компонентами 3-го порядка (могут присутствовать, но не обязательны для диагностики) включают:

- тельца Маллори в гепатоцитах с баллонной дистрофией преимущественно в 3-й зоне ацинуса (в 1-й зоне – при сахарном диабете 2-го типа или приеме амиодарона);
- отложение железа в гепатоцитах 1-й зоны или рассеянные вдоль синусоид мегамитохондрии в гепатоцитах.

### Лечение

Общепринятой схемы терапии НАСГ не разработано. Лечение эмпирическое [3–5, 11–13]. Исходя из современных представлений, специальная фармакотерапия показана только при прогрессирующем течении заболевания или высоком риске его прогрессирования.

Правильное питание, умеренные аэробные нагрузки и нормализация массы тела – основа лечения инсулинорезистентности и НАСГ. Необходимо добиваться плавного снижения избыточной массы тела, первоначально на 10% и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю.

*Терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).* У части пациентов применение УДХК (250 мг, внутрь, три раза в сутки, 3–6 месяцев) способствует улучшению биохимических показателей, обратному развитию клинических проявлений и улучшению морфологической картины печени. Используются также комбинации УДХК с другими лекарственными препаратами (статины, витамином Е) [2, 4, 11, 12].

*Омега-3, -6, -9-полиненасыщенные жирные кислоты.* Данные лекарственные средства относятся к препаратам первой линии для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ, однако не считаются препаратами выбора при НАЖБП/НАСГ.



С целью коррекции дислипидемии и повышенного уровня триглицеридов применяются *статины* и *фибраты* [3, 7, 9].

*Витамин Е* в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующего сахарного диабета и может быть включен в схему комплексной терапии только данной группы больных, а также детей с НАСГ [1, 2, 4].

*Тиазолидиндионы* (глитазоны) – препараты, способные удерживать жир в пределах жировой ткани. Эти лекарственные средства могут усиливать липогенез в жировой ткани. Как следствие – уменьшение СЖК в сыворотке. При назначении данных

препаратов не следует забывать, что глитазоны способны увеличивать количество подкожного жира, а значит, массу тела.

*Эссенциальные фосфолипиды* характеризуются антиоксидантным, противовоспалительным действием, способны восстанавливать целостность клеточных мембран [12].

*S-аденозил-L-метионин* (адеметионин) участвует в трех основных биохимических процессах в организме. В реакциях трансметилирования, 85% которых протекает именно в печени, адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот и белков. Препараты адеметионина обычно применяются

в дозе 800–1600 мг/сут (таблетированные формы) или 400–800 мг/сут (форма для внутримышечного или внутривенного введения) [4, 5, 9].

### Хирургическое лечение

В случае прогрессирования печеночной недостаточности может потребоваться ортотопическая трансплантация печени [1, 4, 11]. Несмотря на то что НАСГ чаще протекает доброкачественно и бессимптомно, в ряде случаев развивается цирроз печени, портальная гипертензия и печеночная недостаточность. Необходимы грамотная терапия метаболического синдрома и коррекция образа жизни пациентов, чтобы избежать неблагоприятного прогноза болезни. ●

### Литература

1. Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. 2016. № 2 (315). С. 63–68.
2. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. 2003. № 10 (73). С. 31–39.
3. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей (РОПИП) / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015.
4. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
5. Arab J.P., Candia R., Zapata R. Management of nonalcoholic fatty liver disease: an evidence-based clinical practice review // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 34. P. 12182–12201.
6. Martsevich S., Nadinskaya M., Kutishenko N. et al. Ursodeoxycholic acid influence in efficacy and safety of statin therapy in patients with high risk of cardiovascular events and nonalcoholic fatty liver disease: the RACURS study (post-hoc analysis) // UEG J. 2015. Vol. 3. Suppl. 1.
7. Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В. и др. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека. 2011. № 12. С. 12–15.
8. Машарова А.А., Данилевская Н.Н. Неалкогольный стеатогепатит: от патогенеза к терапии // РМЖ. 2013. Т. 21. № 31. С. 1642–1645.
9. Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит // Медицинский вестник. 2007. № 42 (427).
10. Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А., Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Дисбиоз кишечника – инфекция *Helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? // Практическая медицина. 2012. № 3 (58). С. 11–16.
11. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 1. С. 18–23.
12. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современный возможности лечения. М.: Форте принт, 2012.
13. Вьючнова Е.С., Бабина С.М., Маев И.В. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2010. № 3. С. 3–11.

### Nonalcoholic Steatohepatitis – Population-Wide Problem

V.V. Skvortsov, MD, PhD, A.N. Gorbach

Volgograd State Medical University

Contact person: Vsevolod V. Skvortsov, vskvortsov1@ya.ru

*This article provides information about the epidemiology, etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis, presents the clinical symptoms of the disease, as well as methods of laboratory and instrumental diagnostics, basic approaches to therapy.*

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, nonalcoholic fatty liver disease, fatty degeneration, insulinresistance, ursodeoxycholic acid

гастроэнтерология