

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Семененкова А.Н., Штонда М.В., Семененков И.И.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), являясь самостоятельной нозологической единицей, характеризуется накоплением жира в гепатоцитах, не связанным со злоупотреблением алкоголем, и включает широкий спектр нарушений – от жировой дистрофии печени (ЖДП), жировой дистрофии с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный стеатогепатит) до фиброза с возможным исходом в цирроз печени. Термин «неалкогольный стеатогепатит» (НСГ) впервые применили J. Ludvig и соавторы в 1980 г., описывая клинические особенности заболевания печени неалкогольной этиологии. Учитывая возможность прогрессирования НСГ до стадии декомпенсированного цирроза печени, многие исследователи рассматривают стеатогепатит в качестве вероятной причины нарушения функции печени неясной этиологии. Ретроспективный анализ исследований показывает, что ожирение и сахарный диабет второго типа (СД-2), гипертриглицеридемия, а также возраст старше 45 лет являются наиболее значимыми факторами, способствующими развитию жировой дистрофии печени и ее прогрессированию в НСГ с последующим развитием фиброза, а затем и цирроза печени [1].

У НАЖБП существуют следующие варианты течения: стеатоз (тип 1) – преобладание жировой дистрофии гепатоцитов над всеми другими морфологическими изменениями, стеатогепатит (тип 2) – выраженные воспалительные инфильтраты как в строме, так и в паренхиме с наличием очаговых некрозов, стеатофиброз (тип 3) – преобладание фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры, стеатоцирроз – нарушение дольковой структуры печени с наличием узлов-регенератов (тип 4). НАЖБП может быть как проявлением различных заболеваний, так и самостоятельной патологией [1-3].

При диагностике НАЖБП прежде всего следует исключить пациентов с избыточным потреблением алкоголя.

Согласно практическому руководству по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, опубликованному в 2012 г. AGA (American Gastroenterological Association – Американская гастроэнтерологическая ассоциация), AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) и ACG (American College of Gastroenterology – Американская коллегия гастроэнтерологов) (далее – рекомендации AASLD), безопасная доза алкоголя составляет для мужчин 210 г в неделю, для женщин 140 г (664 и 443 мл водки в неделю соответственно). Следовательно, если за неделю выпивать больше указанного количества, жировая болезнь печени считается алкогольной [4].

Диагностика НАЖБП (НСГ) – это, как правило, диагноз-исключение. То есть необходимо исключить другие серьезные печеночные заболевания (вирусные, лекарственные и аутоиммунные поражения печени).

НАЖБП обычно диагностируется в возрасте 40–60 лет, преимущественно у женщин, хотя имеются сообщения о выявлении НАЖБП у детей и лиц молодого возраста. У большинства больных заболевание протекает незаметно. Какие-либо патогномоничные симптомы отсутствуют. Часть больных отмечают повышенную

утомляемость, неопределенную боль или ощущение тяжести в правом подреберье. У большинства пациентов при осмотре удается обнаружить несколько увеличенную безболезненную печень. На стадии цирроза печени возникают признаки портальной гипертензии [3].

Наиболее характерным лабораторным проявлением НАЖБП служит незначительное или умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови (увеличение активности АСТ, как правило, выше, но на стадии цирроза печени это соотношение может нивелироваться). Повышение весьма умеренное, не более чем в четыре раза от верхней границы нормы.

При обследовании больных НАЖБП выявлено достоверное повышение активности цитолитического синдрома, причем у больных с атерогенной дислипидемией концентрация АСТ была повышена в среднем в 1,5 раза, АЛТ – в 2 раза, а у пациентов с нарушением углеводного обмена значения АЛТ и АСТ были достоверно выше. В группе больных СД 2-го типа содержание трансаминаз было повышено в среднем в 3–4 раза. У ряда больных отмечались признаки холестаза: повышение активности щелочной фосфатазы и глутамилтранспептидазы в сыворотке крови. Но степень этого повышения меньше, чем при остром алкогольном гепатите.

При прогрессировании болезни отмечаются лабораторные признаки, характерные для цирроза печени: гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипербилирубинемия, тромбоцитопения [3].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени позволяет верифицировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить степень выраженности стеатоза печени, а также выявить признаки формирования портальной гипертензии. УЗ-признаками НАЖБП служат: диффузное увеличение яркости печеночной паренхимы (эхогенность печени превышает таковую почек), нечеткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхо-сигнала. Если содержание жира в печени превышает 30%, УЗИ характеризуется высокой диагностической точностью в выявлении НАЖБП: специфичность составляет 89%, чувствительность – 93% [5].

Компьютерная томография (КТ) печени также направлена на косвенную оценку степени стеатоза. Основными КТ-признаками НАЖБП являются снижение рентгенологической плотности печени на 3–5 HU (условные единицы плотности Хаунсфилда) (норма 50–75 HU), рентгенологическая плотность печени меньше рентгенологической плотности селезенки, более высокая плотность внутripеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани [5].

Магнитно-резонансная томография печени с использованием фазового контраста позволяет оценить количественное содержание жировой ткани. Очаги снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени [6].

В настоящее время широко применяются неинвазивные методы диагностики, позволяющие судить о степени стеатоза, воспалительной инфильтрации и степени фиброза. Но такие методы не отражают топических особенностей выявленных изменений. Именно локализация стеатоза, фиброза и воспалительной инфильтрации имеет значение в диагностике НАЖБП.

Морфологическое исследование ткани печени считается золотым стандартом диагностики НАЖБП (Таблица). В большинстве случаев при морфологическом исследовании выявляется крупнокапельный стеатоз (в основном в зоне 3, то есть центрoлобулярно), характеризующийся наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки.

При мелкокапельном стеатозе в гепатоцитах выявляется множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с повреждением митохондрий, поэтому при таком стеатозе уменьшается количество митохондриальной ДНК в гепатоцитах. Стеатоз смешанного типа следует классифицировать как мелкокапельный, так как последний прогностически более неблагоприятен. При патоморфологических исследованиях у больных с инсулинорезистентностью обнаруживаются гепатоциты в состоянии баллонной дистрофии. С различной частотой выявляются гиалиновые тельца Мэллори, их ультраструктура аналогична таковой при алкогольном гепатите. Фокальные центролобулярные некрозы чаще развиваются при мелкокапельном стеатозе, воспалительный инфильтрат содержит лимфоциты и мононуклеарные клетки, преобладают нейтрофилы. При изучении морфологических изменений печени у больных НАЖБП характерные изменения были выявлены в ядрах перипортальных гепатоцитов у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Цитоплазма перипортальных гепатоцитов, как правило, была свободна от жировых включений, но кариоплазма в центральной части ядра была рыхлой, имела низкую оптическую плотность и мелкозернистую структуру, что напоминало внутриядерную вакуоль. При окраске гистологических срезов PAS-реакцией содержимое этих внутриядерных включений давало положительную реакцию. Такие вакуолеподобные ядра встречались в перипортальных гепатоцитах у 28% пациентов в отсутствие инсулинорезистентности. У больных с НТГ вакуолеподобные ядра отмечались почти в два раза чаще (47% случаев), а при СД 2-го типа – более чем у половины больных. В то же время одно из наиболее характерных гистологических изменений в ткани печени при атерогенной дислипидемии – полиморфизм ядер гепатоцитов (преимущественно в периферической зоне печеночной дольки). Различная степень анизокариоза гепатоцитов была выявлена у всех больных с дислипидемией и инсулинорезистентностью. Кроме того, полиморфизм ядер обнаружен у больных с нарушением углеводного обмена: у 70,57% пациентов с НТГ ядра гепатоцитов имели различную площадь и форму, у 90% больных СД 2-го типа выявлялись оптически пустые ядра. В группе пациентов без инсулинорезистентности полиморфизм ядер имел место в 42,86% случаев. Биопсия печени позволяет более достоверно верифицировать стеатогепатит и фиброз. Тем не менее, ее широкое применение ограничено высокой стоимостью, возможными ошибками и осложнениями [7].

Сегодня широко распространен такой неинвазивный метод определения степени фиброза, как эластография печени. Однако проведение подобного исследования у пациентов с избыточной массой тела не представляется возможным.

При установлении индекса фиброза при НАЖБП учитывают шесть параметров: возраст, индекс массы тела, уровень гликемии, количество тромбоцитов, уровень сывороточного альбумина, АСТ/АЛТ.

Появились панели реактивов для определения степени фиброза ELF (гиалуроновая кислота, TIMP1 и PIIINP), что позволяет достоверно судить о степени фиброза печени.

Новым маркером наличия стеатогепатита у больных НАЖБП является цитокератин-18. Между тем в рекомендациях AASLD определение уровня цитокератина-18 названо перспективным. Но из-за отсутствия солидной доказательной базы было бы преждевременно давать рекомендации по использованию этого показателя в текущей клинической практике.

Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS) [27]

Характеристика	Балл	Выраженность	Описание и комментарии
Стеатоз (при небольшом и умеренном увеличении)	0	< 5%	Учитывают площадь долек, вовлеченных в жировую дистрофию
	1	5-33%	
	2	> 33–66%	
	3	> 66%	
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении 200)	0	Отсутствуют	Наличие ацидофильных телец и инфильтрации портальных трактов не учитывают
	1	< 2 фокусов	
	2	2–4 фокуса	
	3	> 4 фокусов	
Баллонная дистрофия гепатоцитов	0	Отсутствует	При выраженной баллонной дистрофии также часто обнаруживают тельца Мэллори, которые отдельно не оценивают
	1	Поражение отдельных клеток	
	2	Поражение большого числа клеток/выраженная дистрофия	
Стадия фиброза (оценивают отдельно)			
Фиброз	0	Отсутствует	
	I	Перисинусоидальный или перипортальный	
	IA	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый	“Деликатный” фиброз
	IB	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, распространенный	“Плотный” фиброз
	IC	Портальный/перипортальный	Данная категория включает случаи портального и/или перипортального фиброза без сопутствующего periцеллюлярного/перисинусоидального фиброза
	II	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный	
	III	Мостовидный	
	IV	Цирроз	

Литература:

1. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике / Л.Н. Елисеева [и др.] // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 31-36.
2. Степанов, Ю.М. Современные подходы к верификации фиброза печени / Ю.М. Степанов, В.И. Диденко // Здоров'я України. – 2013. – № 18 (319). – С. 16-17.
3. Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение неалкогольной жировой болезни печени / С.Н. Мехтиев, Е.Н. Зиновьева, О.А. Мехтиева, С.В. Соколовский // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 3–4. – С. 113-116.
4. Neuschwander-Tetri, B.A. Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference / B.A. Neuschwander-Tetri, S.H. Caldwell // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P. 1202-1219.
5. Пиманов, С.И. Американские рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени: кое-что проясняется / С.И. Пиманов // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2012. – № 2. – С. 92-96.
6. Терновой, С.К. Диагностическое значение протонной магнитно-резонансной спектроскопии печени по водороду в оценке терапии стеатоза и стеатогепатита / С.К. Терновой, Д.Т. Абдурахманов, Г.А. Ширяев // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 105-110.
7. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies / S. Singh [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 13, №4. – P. 643-654.