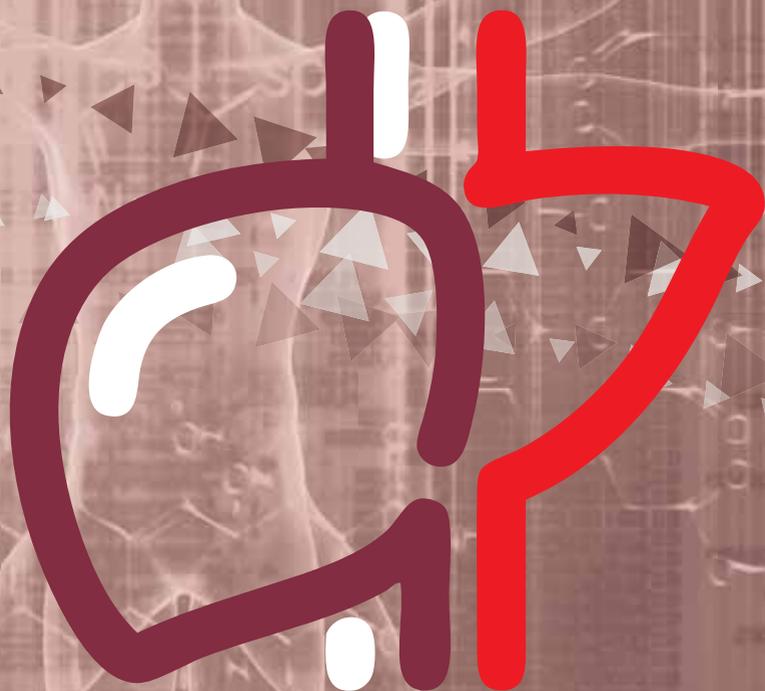


Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Конькова Л.А.,
Левин В.И., Нугаева Н.Р., Орлов А.В., Павлов А.И., Топчий Т.Б.

От неалкогольной к метаболически ассоциированной жировой болезни печени:

эволюция представлений

Современные возможности диагностики и оптимизации терапии



Москва, 2022

Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Конькова Л.А.,
Левин В.И. Нугаева Н.Р. Орлов А. В., Павлов А.И., Топчий Т.Б.

От неалкогольной к метаболически
ассоциированной жировой болезни печени:
эволюция представлений

**Современные возможности
диагностики и оптимизации терапии**

Москва, 2022

От неалкогольной к метаболически ассоциированной жировой болезни печени: эволюция представлений: современные возможности диагностики и оптимизации терапии / Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Анучкин А.А. [и др.]. – М.: Прима Принт, 2022. – 240 с.: ил. – 978-5-6046641-7-9.

I. Буторова Л.И.

В пособии изложены современные представления об эпидемиологии, естественном течении, патогенезе, диагностике, оценке риска, профилактике и лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Представлены аргументы необходимости пересмотра аббревиатуры НАЖБП на МАЖБП (метаболически ассоциированная жировая болезнь печени).

Основное внимание акцентируется на объединении последних достижений научной гепатологии с повседневными потребностями клинической практики, с новыми возможностями лабораторной и инструментальной диагностики, рациональной тактикой немедикаментозной и лекарственной терапии пациентов с НАЖБП/МАЖБП на разных стадиях течения заболевания.

В пособии анализируются проблемы гетерогенности морфологических и клинических проявлений МАЖБП, многообразия фенотипов заболевания, различающихся тяжестью клинических проявлений, скоростью прогрессирования фиброза при естественном течении, сочетанием с другими коморбидными состояниями, наследственной предрасположенностью. Особое внимание уделено Урсофальку – референтному препарату урсодезоксихолевой кислоты. Описаны фармакологические свойства и клиническая эффективность Урсофалька при НАЖБП.

Авторы

Буторова Людмила Ивановна – к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний. Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве.

Ардатская Мария Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ».

Анучкин Александр Анатольевич – кандидат мед. наук, доцент, заместитель начальника кафедры терапии неотложных состояний. Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве.

Конькова Лариса Александровна – к.м.н., доцент, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний. Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве.

Левин Владимир Иванович – заслуженный врач РФ, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний. Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве.

Нугаева Нелли Раильевна – к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний. Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве.

Орлов Артемий Владимирович – научный сотрудник, Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН.

Павлов Александр Игоревич – д.м.н., полковник медицинской службы, заслуженный врач РФ. Заместитель начальника ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России по медицинской части. Профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП».

Топчий Татьяна Борисовна – к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ».

Рецензенты

Гриневиц Владимир Борисович – доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии (ВМедА) им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург.

Гуляев Николай Иванович – доктор медицинских наук, полковник медицинской службы, начальник кардиологического центра, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневого.

УДК 616.36-003.826-02-036-07-085
ББК 54.135.1,4-1-35-4-5

ISBN 978-5-6046641-7-9

© Коллектив авторов, 2022 г.

Предисловие.....	4
От НАЖБП до МАЖБП: эволюция представлений	5
Дефиниция жировой болезни печени	7
Морфологический спектр НАЖБП/МАЖБП.....	30
Эпидемиология НАЖБП.....	46
Диагностика НАЖБП.....	93
Лечение НАЖБП	171

ПРЕДИСЛОВИЕ

В предлагаемом вашему вниманию пособии анализируются основные сведения по проблемам неалкогольной жировой болезни печени. Особенностью изложения теоретического материала является его легкая и доступная для восприятия структура изложения, (иллюстрированная таблицами, схемами, изображениями печени при инструментальных обследованиях), адаптированная к каждодневным клиническим потребностям врачей с четкими рекомендациями поэтапной диагностики и лечения. В кооперации теории и практики коллективу авторов помогал как педагогический, так и практический опыт, приобретенный в процессе многолетней клинической работы.

Особое внимание уделено лечению НАЖБП с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL–EASD–EASO), а также Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD).

Пособие будет полезно как практическим врачам в повседневной работе, так и слушателям циклов повышения квалификации и студентам медицинских институтов.

Коллектив авторов

ОТ НАЖБП ДО МАЖБП: ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ



*Текут по телу жизненные соки,
И в печени сокрыты их истоки.
Щади премного печень. От нее
Всех органов зависит бытие.
Запомни, в ней основа всех основ:
Здоров дух печени – и организм здоров*

**Абу Али Ибн-Сина (Авиценна)
Канон врачебной науки**

На протяжении последних двух тысячелетий взгляды на строение и функцию печени претерпевали существенные изменения. Но уже с античных времен печень всегда воспринималась как уникальный и незаменимый орган – «вместилище жизни».

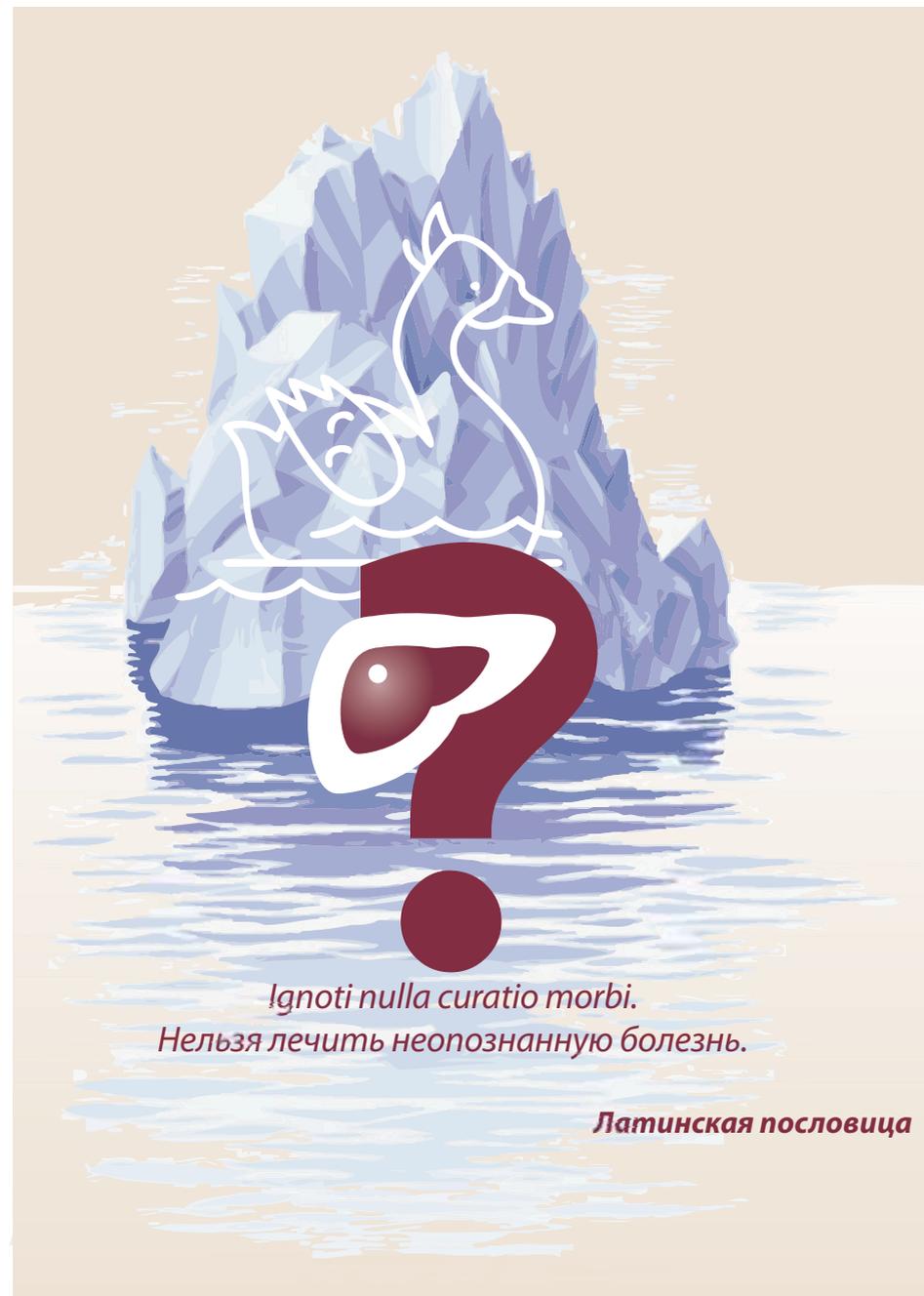
Предполагается, что название liver («печень») возникло от английского глагола live («жить»). Так что не случайно в ряде европейских языков созвучны слова leber («печень») и leben («жить, быть, существовать»).

От древнееврейского קָבֵר / kaber/cheber – «сердце» произошло греческое ήπαρ («печень»). Закономерно, что не только в греческом просторечии, но и в Ветхом Завете слова «печень» и «жизнь» часто использовались как взаимозаменяемые. В оригинале Библии (псалом VII, стих 5) сказано: «... пусть враг преследует душу мою и настигнет, пусть втопчет в землю печень мою...». В современном переводе слова «печень мою» звучат как «жизнь мою».

Еще в древние времена медики придавали печени особое значение. В 2022 г. исполняется 985 лет со дня смерти великого врача, естествоиспытателя, мыслителя, философа Абу-Али ибн Сина (980-1037 гг.), но и сегодня его призыв беречь печень для сохранения здоровья и долголетия звучит также актуально.

Ассоциация между понятиями «печень» и «отложение жиров» отражена в значении латинского названия печени (ficatum) и соответствующего греческого слова (sycoti), оба произошли от терминов, обозначающих печень откормленных животных: iecur ficatum и hepar sycoton соответственно.

ДЕФИНИЦИЯ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ



Ignoti nulla curatio morbi.

Нельзя лечить неопознанную болезнь.

Латинская пословица

С момента первого описания жировой патологии печени – стеатогепатита, не связанного с употреблением гепатотоксических доз алкоголя, как заболевания, «доселе не названного», прошло немного больше 40 лет.

За это время благодаря достижениям фундаментальной и клинической медицины значительно эволюционировали наши представления об этиопатогенетических механизмах развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ее мультидисциплинарности, пандемическом характере распространения, коррелирующем с уровнем ожирения среди населения.

В свете этих данных НАЖБП можно рассматривать как вероятное негативное событие в рамках метаболического синдрома, а если более точно, то как возможный нежелательный результат системного токсического действия липидов. В связи с этим жировая инфильтрация в печени – это лишь видимая часть «айсберга» с весьма масштабными скрытыми проявлениями и связанными с ними рисками.

Вместе с тем современные представления о различной роли триггеров и модификаторов болезни (нутрицивные факторы, алкоголь, микробиота, генетика, эпигенетика и отдельные метаболические дисбалансы) явились предпосылкой для критического анализа интерпретации многообразных терминов, используемых для определения признаков, составляющих сущность данной нозологической формы, и отличающих ее от других форм хронических заболеваний печени.

СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ: ИСТОРИЧЕСКИЕ ФАКТЫ

**Фридрих
Теодор
фон Фрерихс**



В 1884 г. Т. Ф. Frerichs изучил и систематизировал изменения, происходящие в печени у больных «сахарной болезнью»

Во второй половине XX века благодаря введению в клиническую практику пункционной биопсии печени морфологами была установлена ассоциация крупнокапельного стеатоза в гепатоцитах с воспалительными изменениями и фиброзом у лиц, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем.

**Александр
Леонидович
Мясников**



В 1949 г. опубликованы исследования А.Л. Мясникова о гепатодистрофии при сахарном диабете

В 1957 г. Н.В. Thaler описал «стеатоз с воспалительной реакцией» при сахарном диабете.

В 1958 г. J. Westwater и D. Fainer подтвердили, что у большинства пациентов с ожирением выявляются отклонения печеночных тестов и морфологические изменения в печени, которые уменьшаются после снижения веса.

Для лучшего понимания логической необходимости переосмысления термина НАЖБП следует вспомнить некоторые исторические факты формирования представлений о данной нозологии.

История изучения этого заболевания тесно связана с изучением взаимосвязей печени с эндокринными заболеваниями.

Впервые изменения печени, характерные для жировой дистрофии, были описаны в 1836 г. английским врачом Томасом Аддисоном (Thomas Addison), которого по праву называют отцом современной эндокринологии. И уже через 3 года, в 1839 г. австрийский патологоанатом Карл фон Рокитанский (Carl von Rokitansky) писал: «Накопление жира в печени может стать первичным агентом, в результате которого развивается гранулярной формы цирроз печени». Вирхов (Virchow) разработал классификацию различных типов жировой инфильтрации печени. Морган (Morgan) в 1870-х гг. описал связь между ожирением печени и перееданием. Позже эти наблюдения были расширены. Зельман (Zelman) сообщил о поражении печени с фиброзом и ранним циррозом у пациентов с ожирением и без употребления значительного количества алкоголя в анамнезе.

В 1880-1885 гг. опубликованы результаты исследований, доказывающих ассоциации между жировой дегенерацией печени не только с воздействием алкоголя, но и сахарным диабетом, а также с ожирением.

Во второй половине XX века благодаря введению в клиническую практику прижизненного гистологического исследования печени было обращено внимание на сходство микроскопических изменений печени, наблюдаемых у пациентов, как употребляющих, так и не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах.

НАЖБП: САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ НОМЕНКЛАТУРА ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ



Ludwig J. с соавт. (1980 г.) описал заболевание, сходное с алкогольным стеатогепатитом (АСГ), у пациентов с сахарным диабетом (СД), не употребляющих алкоголь, и назвал данное заболевание неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

В 2003 г. экспертами Национального института здоровья США неалкогольная жировая болезнь печени была признана одним из критериев (шестым) метаболического синдрома.

И наконец, в 1980 г. Юрген Людвиг (Ludwig) с соавторами из клиники Майо (США) впервые сформулировали термин «non alcoholic steatohepatitis, неалкогольный стеатогепатит» (НАСН, НАСГ) для описания прогрессирующей формы жировой болезни печени у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. Они выделили НАСГ как самостоятельное заболевание и обозначили его основные диагностические критерии: 1) наличие признаков жировой дистрофии печени с лобулярным гепатитом; 2) отсутствие злоупотребления алкоголем в анамнезе.

Людвиг в описании НАСГ оригинально суммировал эти данные: «Мы сталкиваемся с пациентами, которые не употребляли алкоголь, не были подвергнуты хирургическому лечению, не принимали лекарственные препараты, провоцирующие развитие стеатогепатита, несмотря на это в гистологической картине печени есть изменения, которые, как думали, характерны для алкогольной болезни печени. В таких случаях с учетом данных биопсии лечащие врачи упорно пытались добиться от пациента признания в употреблении алкоголя или получить подтверждение от родственников. Таким образом, ошибочная интерпретация данных биопсии в таком непонятном и до настоящего времени неназванном состоянии создает проблемы для пациента и для врача».

До 80-х гг. XX в. для обозначения подобных изменений в печени использовали различные понятия: псевдоалкогольный гепатит, гепатит жировой печени, диабетический гепатит, стеатонекроз, гепатит с жировой дистрофией печени и др.

Современная аббревиатура NAFLD была предложена американскими гепатологами в 2000 г., определившими состояние как nonalcoholic fatty liver disease, или в переводе «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП).

К концу XX в. НАЖБП стала занимать лидирующие позиции в списке наиболее распространенных неинфекционных заболеваний печени.

Хотя НАЖБП может развиваться у относительно худых людей, ожирение и сахарный диабет 2-го типа наряду с пожилым возрастом и гипертриглицеридемией являются наиболее характерными и прогностическими важными факторами риска развития более выраженных гистологических изменений в печени, что в итоге влечет за собой нарушение ее функциональных свойств с каскадом метаболических расстройств.

МАЖБП – НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ НАЖБП

В 2020 г. опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новый

термин МАЖБП:
**Метаболически
 Ассоциированная
 Жировая
 Болезнь
 Печени**
 взамен НАЖБП и пересмотр критериев заболевания

По мнению авторов консенсуса, предложенная трактовка заболевания позволяет:

- 1) подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы (например, взаимосочетание дисметаболических и алиментарно-токсических);
- 2) персонализировать объемы и направления лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЖБП-ассоциированной коморбидности.

News > Gastroenterology, 2020 May 15(23):2145-2147. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312. (pub. 2020 Feb 8.)

MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease

Muhammad Islam¹, Asim J Sanyal², Jacob George³, International Consensus Panel

Collaborators, Affiliations, + expand

PMID: 32041714 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312

Abstract

Fatty liver associated with metabolic dysfunction is common, affects a quarter of the population, and has no approved drug therapy. Although pharmacotherapies are in development, response rates appear modest. The heterogeneous pathogenesis of metabolic fatty liver diseases and inaccuracies in terminology and definitions necessitate a reappraisal of nomenclature to inform clinical trial design and drug development. A group of experts sought to integrate current understanding of patient heterogeneity captured under the acronym nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and provide suggestions on terminology that more accurately reflects pathogenesis and can help in patient stratification for management. Experts reached consensus that NAFLD does not reflect current knowledge, and metabolic (dysmetabolic) associated fatty liver disease "MAFLD" was suggested as a more appropriate overarching term. This opens the door for efforts from the research community to update the nomenclature and subphenotype the disease to accelerate the translational path to new treatments.

Keywords: Heterogeneity; MAFLD; Metabolic; Nomenclature

Islam M., Newsome P.N., Anstee Q.M. et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. (2020), doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
 Islam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020 Feb 8. Doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
 Yasser Fouad, et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International*. 2020; 00: 1-8.

Исследования в последующие десятилетия подтвердили не только двунаправленную взаимосвязь НАЖБП с компонентами метаболического синдрома (МС), но и появились убедительные доказательства, что именно в печени и ее изменениях при системной метаболической дисфункции, вероятно, и замыкается весь порочный круг патогенеза этого синдрома. Выраженность клинических и морфологических проявлений частично отражает роль, которую печень играет в жировом обмене: это место хранения жиров, где перекисное окисление липидов может привести к повреждению печеночных клеток и активизации местных и системных профиброгенных факторов у ряда больных.

Данные исследований о комплексном характере токсического действия липидов и взаимосвязях НАЖБП с заболеваниями сердца, сосудов, почек, поджелудочной железы привели к закономерному выводу, что это заболевание следует рассматривать как печеноч-

ный компонент метаболического континуума, индуктором которого являются ожирение и ассоциированные с ним системное воспаление и фиброз.

В связи с этим в 2020 г. международная группа экспертов, возглавляемая М. Eslam, А. J. Sanyal и J. George, предложила современную интегральную парадигму понимания НАЖБП как ожирения печени, ассоциированного с метаболической дисфункцией. И рекомендовали взамен термина НАЖБП ввести новую дефиницию Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease (в русском переводе – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), более точно отражающую гетерогенный патогенез различных фенотипов заболевания и позволяющую улучшить стратификацию рисков метаболических повреждений печени, что в перспективе позволит проводить персонализированную терапию.

Российские ученые и клиницисты, в том числе и составители третьей версии (2021 г.) клинических рекомендаций для терапевтов по неалкогольной жировой болезни печени у взрослых, выражая полное согласие с обновленной концепцией жировой болезни печени – МАЗБП, тем не менее рекомендуют в повседневной практической деятельности пока использовать термины, утвержденные ВОЗ, и соответствующие коды нозологических форм, указанные как в ныне действующей МКБ-10, так и во вступающей в силу через некоторое время МКБ-11.

В настоящем пособии мы будем использовать в одинаковой степени старые (НАЖБП, НАС, НАСГ) и новые названия (МАЗБП), учитывая, что в подавляющем большинстве научных работ, проведенных до настоящего времени, специально выделялась субпопуляция пациентов с «неалкогольным стеатогепатитом» с исключением факта злоупотребления гепатотоксичных доз алкоголя и других этиологических вариантов хронических заболеваний печени.

НАЖБП В МКБ-10

Согласно кодам МКБ-10 диагноз выставляется по ведущему клиническому заболеванию, синдрому и/или симптому:

- K 76.0** – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;
- K 73.0** – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;
- K 73.9** – хронический гепатит неуточненный;
- K 74.6** – другой и неуточненный цирроз печени (ЦП).

НАЖБП В МКБ-11

- D8 92** – неалкогольная жировая болезнь печени без неалкогольного стеатогепатита;
- D8 92.1** – неалкогольный стеатогепатит.

Действующая международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) не предусматривает отдельного диагноза НАЖБП.

При диагностированной НАЖБП рекомендуется пользоваться кодом **K76.0**.

При доказанном НАСГ или циррозе следует устанавливать код K74.6.

В МКБ-11 результаты международного консенсуса по изменению номенклатуры с заменой термина НАЖБП на МАЗБП еще не учтены. НАЖБП будет иметь коды, соответствующие ее общепризнанному международному наименованию: неалкогольная жировая болезнь печени без неалкогольного стеатогепатита и неалкогольный стеатогепатит.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

НАЖБП – этиологически неоднородное заболевание, объединенное общим патоморфологическим феноменом: избыточным накоплением нейтрального жира – триглицеридов и свободных жирных кислот как внутри гепатоцитов, так и внеклеточно с прогрессирующим асептическим воспалением и последующим фиброгенезом.



У большинства больных НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом. Важный критерий диагноза – отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксических дозах (≤ 20 г чистого этанола в день для женщин и $\leq 30-40$ г в день для мужчин)

Традиционно неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) определяется как хроническое заболевание печени метаболического генеза, ассоциированное с инсулинорезистентностью, у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (например, экзогенным этанолом) – обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, что инициирует и поддерживает прогрессирующее асептическое воспаление с последующим фиброгенезом.

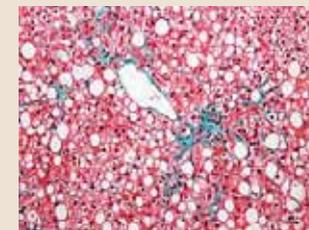
Гистологически НАЖБП включает континуум¹ болезни от стеатоза с легким воспалением или без него [неалкогольный стеатоз (НАС)] и подтип с воспалением и некрозом [неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)], который дополнительно характеризуется наличием гепатоцеллюлярного повреждения. Тяжесть заболевания при НАСГ весьма вариабельна, включая фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

¹ Применительно к практической медицине «континуум» (от английского continuous – «постоянный, непрерывный») подразумевает непрерывную последовательность этапов развития заболевания.

Текущая номенклатура предполагает, что НАЖБП – это, скорее, диагноз исключения. Ведущим дифференциально-диагностическим признаком, заложенным в аббревиатуре названия нозологии, является отрицание факта злоупотребления алкоголем. Хотя инсулинорезистентность не считают ни абсолютно необходимым, ни достаточным фактором для развития стеатогепатита, связь между ними настолько выражена, что НАЖБП, и особенно НАСГ, принято рассматривать как неотъемлемую часть метаболического синдрома.

ДЕФИНИЦИЯ

НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени, часто ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и определяется при наличии стеатоза в более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции $>5,6\%$ по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) или количественной оценке соотношения жира и воды МРТ (магнитно-резонансной томографии) при отсутствии причин вторичного жирового отложения в печени.



Микропрепарат ткани печени при НАЖБП: макровезикулярный стеатоз гепатоцитов



Жировой гепатоз печени: выраженное снижение плотности печени, видны неконтрастированные вены печени (стрелки) – симптом инверсии сосудистого рисунка

Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Journal of Hepatology. 2016, том 64; 1388-1402.

В определении НАЖБП, предложенном: Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (European Association for the Study

of the Liver; EASL), Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes; EASD) и Европейской ассоциацией по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity; EASO), делается акцент на то, что, во-первых, этиопатофизиологический механизм развития заболевания ассоциирован с резистентностью к инсулину, во-вторых, с патоморфологической точкой зрения содержание «жира» превышает 5-10% массы печени, а при биопсии более 5-10% гепатоцитов демонстрируют крупнокапельное ожирение. Величина триглицеридов (ТГ) при НАЖБП может достигать 40% от массы печени (при норме около 5%).

Таким образом, определение НАЖБП предполагает:

- наличие признаков стеатоза печени, выявляемых методами визуализации (ультразвуковое исследование – УЗИ, компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ) или при гистологическом исследовании;
- отсутствие причин вторичного жирового отложения в печени.

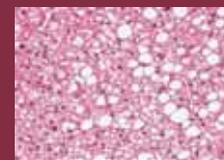
Предлагается использовать термин «НАЖБП» при формулировке диагноза для описания патофизиологических процессов, протекающих в печени, при накоплении жира на фоне метаболического синдрома.

Обнаружение других факторов может указывать на другое заболевание, возможно, с наложением признаков НАСГ. В реальной клинической практике у многих пациентов параллельно существует «первичный» неалкогольный стеатогепатит, обострившийся под воздействием других патологических факторов (например, вирусная инфекция, прием некоторых лекарственных препаратов и т.д.).

ПРИЧИНЫ ВТОРИЧНОГО СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

МАКРОВЕЗИКУЛЯРНЫЙ СТЕАТОЗ

- Избыточное употребление алкоголя
- Гепатит С (генотип 3)
- Болезнь Вильсона
- Липодистрофия
- Голодание
- Парентеральное питание
- Абетапопротеинемия
- Использование лекарственных препаратов (например, амидарона, тамоксифена, кортикостероидов)



МИКРОВЕЗИКУЛЯРНЫЙ СТЕАТОЗ

- Синдром Рейя
- Использование лекарственных средств (например, вальпроата, антиретровирусных препаратов)
- Острая жировая печень беременных
- HELIP-синдром
- Врожденные нарушения обмена веществ (например, недостаточность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, болезнь накопления эфиров холестерина, болезнь Вольмана)



Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-1609.
www.Medscape.Com Source: Am J Clin Pathol 2003 American Society of Clinical Pathologists inc.

Традиционно выделяют первичный и вторичный НАС, хотя не все исследователи одобряют такое разделение и считают его условным.

Первичный НАС и/или НАСГ ассоциированы с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена (ожирение, СД 2-го типа, гиперлипидемия, специфические генетические полиморфизмы, особенности образа жизни и характера диеты) без других провоцирующих факторов.

Однако вероятность того, что многие случаи «вторичного НАСГ», представляют собой недиагностированный или далеко зашедший «первичный», делает этот термин недостаточно корректным. Кроме того, неалкогольная и алкогольная жировая болезни печени могут паритетно сосуществовать у лиц с метаболическими факторами риска, употребляющих чрезмерное количество алкоголя.

Вторичный НАСГ подразумевает специфическую этиологию заболевания и развивается, например, в результате метаболических расстройств в результате приема алкоголя и/или некоторых лекар-

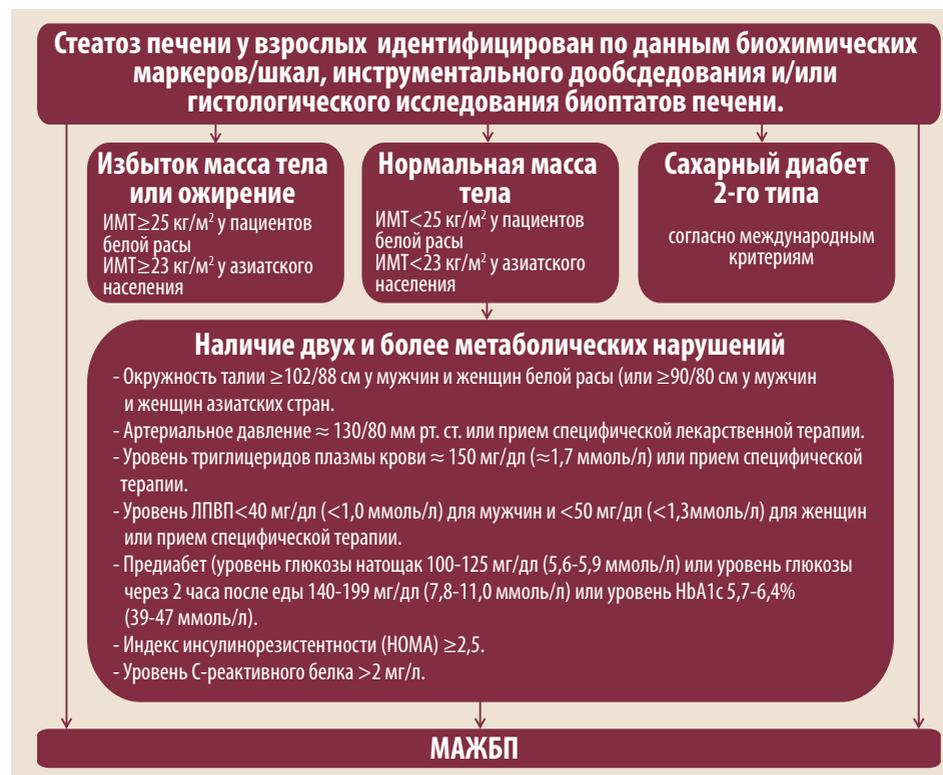
ственных препаратов, синдромов мальабсорбции и/или избыточного бактериального роста (СИБР) в кишечнике, длительного парентерального питания и т.п.

Упрощенно при синдроме мальабсорбции патогенез жировой дистрофии печени связан с дефицитом поступления пищевых факторов (метионина, холина, необходимых для синтеза лецитина, обеспечивающего тонкое диспергирование липидов в клетке), а также с быстрым прогрессирующим похуданием (повышенная мобилизация свободных жирных кислот – СЖК из жировых депо).

Например, формирование вторичного лекарственного стеатогепатита при приеме аспирина и вальпроата натрия связано с нарушением бета-окисления СЖК из-за развития «перераспределительного дефицита» коэнзима А, участвующего в метаболизме этих лекарств. Тетрациклин, помимо подавляющего влияния на бета-окисление СЖК, расстраивает секрецию триглицеридов гепатоцитами. Амiodарон не только угнетает бета-окисление в митохондриях (приводит к накоплению субстратов перекисного окисления липидов – ПОЛ), но и нарушает процесс переноса электронов в дыхательной цепи, способствуя формированию активных форм кислорода. Поэтому гепатотоксичное влияние амiodарона обычно не ограничивается стеатозом и выражается в развитии НАСГ. Предполагается также, что амiodарон (его метаболиты?) и триметоприм/сульфаметоксазол подавляют лизосомальный катаболизм фосфолипидов, что приводит к развитию фосфолипидоза. Эстрогены вызывают ультраструктурные изменения митохондрий с подавлением процессов бета-окисления. Таким образом, большое количество лекарственных препаратов влияет на липидный гомеостаз печени.

В реальной медицинской практике первичная и вторичная жировая дегенерация печени могут присутствовать у одного и того же пациента одновременно. Примерно у 10% пациентов с диагнозом НАСГ при более тщательном уточнении анамнеза устанавливается факт длительного употребления алкоголя. Можно предположить наличие синергизма в развитии алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов из-за более выраженного алкогольного поражения печени при ожирении.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МАЖБП



В предложенной новой аббревиатуре МАЖБП/MAFLD подчеркивается связь поражения печени с дисфункцией обмена веществ, рекомендуется отказаться рассмотрения НАЖБП как диагноза исключения, как принято в настоящее время. Состояния «исключения» предполагают, что диагностировать заболевания можно только при отсутствии других причин развития жировой дистрофии печени.

Диагностика новой дефиниции МАЖБП должна строиться на выявлении инструментально доказанного стеатоза печени в дополнение к одному из следующих трех критериев, а именно: избыточная

масса тела/ожирение, наличие сахарного диабета 2-го типа, или доказательства метаболической дисрегуляции, то есть как минимум два критерия нарушения обмена веществ при нормальной массе тела пациента: обхват талии ≥ 102 см у белых мужчин и 88 см у женщин или ≥ 90 см у азиатских мужчин и 80 см у женщин, преддиабет, признаки воспаления при повышенном уровне сывороточного С-реактивного белка (СРБ), повышенное артериальное давление (в том числе контролируемое специфическим медикаментозным лечением), снижение уровня ЛПВП, повышенный уровень триглицеридов (ТГ) в плазме крови, значение индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) $\geq 2,5$ баллов, что говорит о наличии инсулинорезистентности.

Рекомендуется стратегию диагностического процесса строить следующим образом:

- 1) установление диагноза МАЖБП;
- 2) выяснение факторов риска заболевания;
- 3) оценка активности процесса (стеатоз, стеатогепатит);
- 4) определение стадии заболевания (стадия фиброза).

Экспертами обращается особое внимание, что, несомненно, клинико-биохимическая активность заболевания является отражением тяжести НАЖБП/МАЖБП и риска формирования цирроза печени. Однако приоритетным прогностическим фактором является фиброз печени, который определяет дальнейшую выживаемость пациентов и развитие осложнений. Доказано, что, в отличие от смертности, ассоциированной с осложнениями, в том числе с фиброзом и НАСГ, общая смертность пациентов с НАЖБП ассоциируется только с фиброзом, но не с НАСГ.

ПРИНЦИПАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ДЕФИНИЦИИ МАЖБП

1. **Диагноз МАЖБП должен основываться на наличии метаболической дисфункции, а на отсутствии других состояний.**
2. **МАЖБП может сосуществовать с другими заболеваниями печени.**
3. **Ссылка на алкоголь не должна быть включена в акроним (аббревиатуру) МАЖБП.**
4. **Пациенты как с МАЖБП, так и с «вкладом» алкоголя в заболевания печени представляют собой большую и важную группу, которая требует дальнейшего исследования и характеристики.**
5. **МАЖБП представляет собой гетерогенное заболевание.**
6. **Соответствующая стратификация пациентов должна учитываться при балльной оценке фиброза неинвазивными методами, а также при составлении дизайна клинических исследований.**



Важно, что с современных позиций предложено рассматривать жировую болезнь печени, ассоциированную с МС, как собирательную нозологическую единицу для обозначения обширной группы клинических случаев – фенотипов, схожих между собой общностью патогенеза.

То есть диагноз МАЖБП должен основываться на наличии метаболической дисфункции и может сосуществовать с другими заболеваниями печени. Следовательно, для диагностики МАЖБП не являются обязательными условиями отрицание факта употребления гепатоксических доз алкоголя, а также исключение других этиологических вариантов хронических заболеваний печени. Напротив, рекомендуется в клинической практике выделять фенотипы на основании сосуществования метаболических нарушений и других поражений печеночной ткани со сходными морфологическими изменениями

(вирусной, алкогольной, аутоиммунной, лекарственной и другой этиологии), которые потенциально могут оказывать синергетическое воздействие на прогрессирование заболевания, тем более что сопутствующие заболевания при МАЖБП являются, скорее, правилом, чем исключением.

Теоретически у каждого пациента может быть свой собственный специфический фенотип жировой болезни печени, но практически выделение фенотипа МАЖБП подразумевает наличие группы или подгруппы больных, объединенных общими клиническими и/или морфологическими признаками заболевания.

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, т.к. персонализированная медицина, в эпоху которой мы вступили, не предполагает создания отдельного лекарственного препарата, или метода диагностики, или способа профилактики для каждого отдельного пациента, но требует отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов МАЖБП), в наибольшей степени отвечающих на данную фармакотерапию, или метод диагностики, или способ профилактики заболевания. Иначе говоря, суть предлагаемой фенотипизации МАЖБП – это оптимизация диагностики, лечения и профилактики.

В настоящее время рекомендуется рассматривать МАЖБП как обобщающую дефиницию для нескольких основных подтипов, различающихся тяжестью клинических проявлений, скоростью прогрессирования фиброза при естественном течении (варианты с быстрым и медленным прогрессированием), модифицированными экзогенными вмешательствами (образ жизни, характер питания), сочетанием с другими коморбидными состояниями, наследственной предрасположенностью. Вместе с тем в новом определении подчеркивается ключевая роль системности заболевания, многофакторности патогенеза и гуморальной дисметаболической основы происходящих изменений.

Помимо этого, предложено отказаться от классического разделения жировой болезни печени на стеатоз и стеатогепатит, рассматривая МАЖБП как единый патологический процесс, тяжесть которого оценивается по степени активности воспаления и стадии фиброза.

НАЖБП И УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

РЕКОМЕНДАЦИЯ НОГР & РНМОТ

Приемлемой дозой употребления алкоголя у пациентов, которым диагностируется НАЖБП, следует считать не более 210 мл этанола в неделю для мужчин и не более 140 мл этанола в неделю для женщин.



Для исключения алкогольной этиологии и дифференциации между алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени могут быть использованы:

- опрос пациента и его ближайших родственников;
 - апробированные опросники для количественной оценки потребления алкоголя;
 - определение лабораторных маркеров злоупотребления алкоголем:
 - 1) уровень сывороточной ГГТ,*
 - 2) АСТ, соотношения АСТ/АЛТ,
 - 3) средний объем эритроцитов,
 - 4) углеводдефицитный трансферрин,
- и их интерпретация в совокупности с данными анамнеза и других исследований.

*ГГТ может быть повышена у лиц с НАЖБП, не злоупотребляющих алкоголем.

Исторически сложилось, что в классической трактовке термина НАЖБП акцентируется внимание на отсутствии злоупотребления алкоголем в настоящем или в недавнем прошлом. В то же время, по мнению большинства экспертов, определить безопасную дозу алкоголя для печени крайне затруднительно, так же как исключить вероятность значительного употребления алкоголя в анамнезе.

Согласно данным последнего консенсуса и Рекомендациям американской ассоциации по изучению заболеваний печени, чрезмерным для кандидатов на включение в клинические исследования следует считать прием алкоголя более 21 стандартной порции в неделю для мужчин и более 14 порций в неделю для женщин на протяжении предшествующих 2 лет. Стандартной дозой алкоголя считается количество спиртного напитка, в котором находится алкоголь в количестве, эквивалентном 10 граммам чистого спирта.

В реальной клинической практике особый интерес вызывает вопрос о влиянии легкого и умеренного употребления алкоголя на прогноз НАЖБП, ассоциированной с МС.

Были получены данные как в пользу, так и против безопасных доз алкоголя при НАЖБП. В одном из исследований среди пациентов с ожирением, употребляющих умеренное количество алкоголя, было показано, что у них ниже риск развития тяжелого стеатогепатита. Это, возможно, обусловлено влиянием алкоголя на инсулинорезистентность. Другие исследователи подчеркивают, что даже низкое потребление алкоголя ассоциируется не только с повышенным риском развития стеатоза и стеатогепатита, но и с прогрессированием в цирроз и рак, а также влияет на снижение темпов регресса при стеатофиброзе.

Для дифференциального диагноза алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов было предложено множество методов, включая определение трансферрина с низким содержанием углеводов, однако ни один из них не является полностью достоверным. Определенные выводы можно делать исходя из соотношения активности трансаминаз: при легком или умеренном неалкогольном стеатогепатите отношение АСТ к АЛТ обычно меньше 1, при более выраженном НАСГ – его величина колеблется от 1 до 2, соотношение превышает 2 и выше при выраженном алкогольном стеатогепатите. Может быть информативным определение степени увеличения активности γ -глутамилтрансферазы (редко превышает 400 МЕ/л при НАСГ). Однако ни один из этих показателей не является полностью надежным, они могут быть сомнительными и при параллельном приеме лекарственных препаратов. По этим причинам наиболее частым методом оценки употребления алкоголя остается сбор анамнеза, особенно если расспрос проводится повторно и разными врачами. При несоответствии предоставляемых сведений клинической картине необходим опрос родственников пациента.

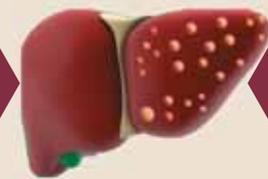
СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ И АЛКОГОЛЕМ

Связь между алкоголем и поражением печени зависит от нескольких факторов:

- вид алкогольного напитка;
- тип потребления алкоголя и время его воздействия;
- индивидуальная и генетическая предрасположенность;
- заболевания печени;
- сопутствующие заболевания.



Умеренное количество алкоголя может спровоцировать развитие НАЖБП у пациентов с метаболическими факторами риска



Общее влияние метаболических факторов риска на развитие стеатоза превышает влияние алкоголя у этих больных

Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени

Связь между алкоголем и поражением печени зависит от нескольких кофакторов (доза алкоголя, характер и продолжительность его употребления, вид алкогольного напитка, тип потребления алкоголя и время его воздействия, индивидуальная и генетическая предрасположенность), что делает определение простого порогового значения безопасного количества алкоголя для печени частично произвольным.

В частности, пациенты, употребляющие алкоголь в умеренном количестве, могут тем не менее быть предрасположенными к НАЖБП при наличии у них метаболических факторов риска. Даже умеренное количество алкоголя провоцирует развитие НАЖБП у пациентов с ожирением. Исследования, проведенные во Франции, показали, будто ожирение может быть независимым фактором риска алкогольной болезни печени. Однако результаты большинства исследований указывают на ключевую роль метаболических нарушений, ассоциированных с МС, на развитие стеатоза, стеатогепатита и про-

грессирование фиброза. Употребление алкоголя выше определенного (индивидуального) порога оказывает синергическое воздействие на прогрессирование болезни.

Известно, что женщины по сравнению с мужчинами в два раза более чувствительны к алкоголю: при меньших дозах и меньшей длительности употребления спиртных напитков у них развивается более тяжелая алкогольная болезнь печени. Согласно последним данным, среди немусульманского мужского населения Южной Азии, у латиноамериканцев алкогольный цирроз развивался чаще в более молодом возрасте и после меньшей продолжительности приема алкоголя.

ОДНА ПОРЦИЯ АЛКОГОЛЯ (АЛКОГОЛЬНАЯ ЕДИНИЦА)



В большинстве стран за одну алкогольную единицу принимают 10 мл (8 грамм) 100%-ного этилового спирта. Такое количество в среднем перерабатывает организм взрослого здорового человека за 60 минут.

$AE = V \times K \div 1000$, где

AE – количество единиц алкоголя;

V – объем (мл);

K – крепость (% объема или массы).

Nutrientsreview.com "Standard Drink"

Например:

0,5 л пива крепостью 6% об.
содержит 3 стандартные
алкогольные единицы
($500 \times 6 \div 1000 = 3$).

Из-за широко распространенного мнения о благоприятном влиянии умеренного количества алкоголя (например, красного вина) на здоровье пациенты с НАЖБП часто интересуются, существуют ли безопасные дозы алкоголя для печени.

С целью дать населению рекомендации касательно безопасных доз алкоголя правительства многих стран и международными организациями введено представление стандартной алкогольной единицы.

Стандартная единица алкоголя (Unit of alcohol, Standard drink) – это количество чистого спирта (100% этанола) в миллилитрах или граммах, которое используется для указания безопасных порций употребления алкогольных напитков.

В большинстве стран за одну алкогольную единицу принимают 10 мл (8 грамм) 100%-ного этилового спирта. Такое количество в среднем перерабатывает организм взрослого здорового человека за 60 минут.

Для расчета чистого спирта достаточно объем алкогольного напитка в миллилитрах умножить на его крепость в процентах (от объема или массы), затем разделить на 1000. Формула:

$AE = V \times K \div 1000$, где

AE – количество единиц алкоголя;

V – объем (мл);

K – крепость (% объема или массы).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР НАЖБП/МАЖБП



Современное понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий в себя следующие морфологические формы: от простого жирового гепатоза – стеатоза (НАС) до неалкогольного (метаболического) стеатогепатита (НАСГ) с фиброзом и исходом в цирроз и/или гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Формы МАЖБП следует рассматривать как этапы единого патологического процесса, тяжесть развития которого зависит от степени активности воспаления и стадии фиброза печени.

Видимая «морфологическая часть айсберга» определяется сложным сочетанием и взаимными переплетениями различной степени выраженности метаболических нарушений с генетической предрасположенностью на фоне этнических различий и влияний факторов окружающей среды.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР НАЖБП

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ			
	НАЖГ	НАСГ	ГЦК
	<ul style="list-style-type: none"> - Стеатоз - Стеатоз + незначительное лобулярное воспаление 	<ul style="list-style-type: none"> - Ранняя стадия НАСГ: фиброз отсутствует или (F0-F1) фиброз - Фиброзная стадия НАСГ: значительный ($\geq F2$) или выраженный ($\geq F3$), мостовидный) фиброз - Цирроз на фоне НАСГ (F4) 	<ul style="list-style-type: none"> (гепатоцеллюлярная карцинома)
Характер поражения	НАЖГ	НАСГ	Цирроз
Стеатоз гепатоцитов	$\geq 5\%$	$\geq 5\%$	текущий и предыдущий
Лобулярное или портальное воспаление	\pm	+	+
Гепатоцеллюлярное повреждение	нет	+	+
Фиброзирование	нет	F0-F3	F4

Adapted from Chalasari N. Practice Guidance from the AASL. D; Hepatology 2018;67: 328-357

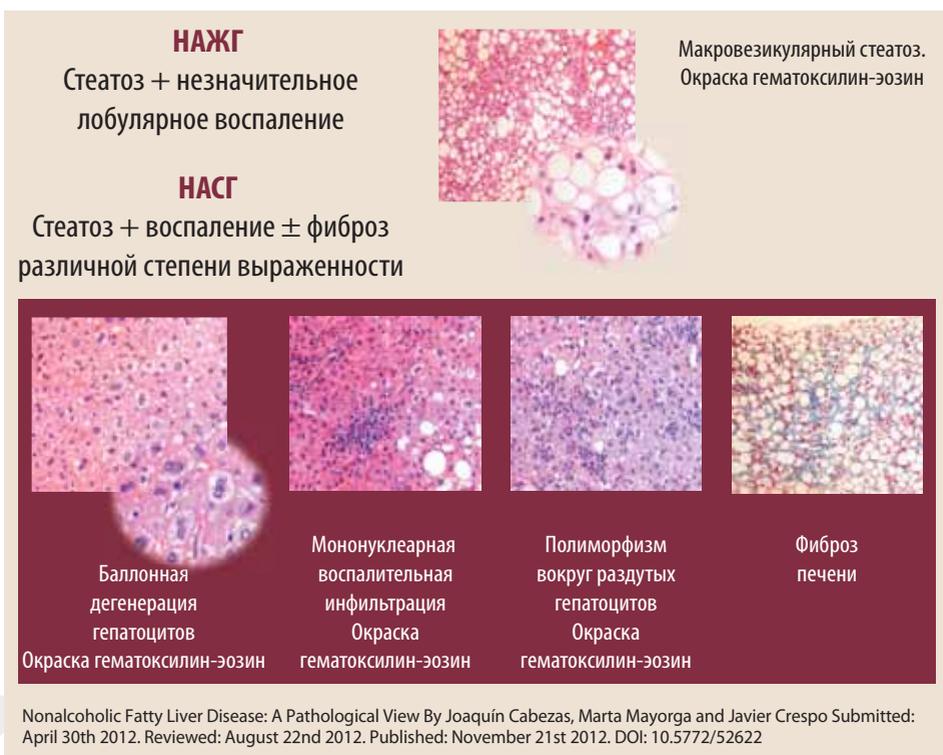
Стеатоз печени – это ключевой гистологический признак заболевания. В рамках НАЖБП выделяют изолированный стеатоз и стеатоз с начальным воспалением, при котором имеет место баллонная дистрофия гепатоцитов, но еще нет характерной для гепатита клеточной инфильтрации.

При проведении цитологического исследования биопсийного материала не всегда удается оценить состояние печени в целом, поэтому сложилось мнение ученых о существовании промежуточной формы НАЖБП, которая характеризуется наличием жировых отложений и воспалительной реакцией без некроза гепатоцитов.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) отличается наличием воспалительной инфильтрации, очагов повреждения гепатоцитов (некроза, апоптоза) и фиброза в окружении стеатоза.

Цирроз печени – финальная стадия заболевания с выраженным фиброзом, наличием узлов регенерации и нарушением архитектоники печени. В далеко зашедших случаях характерные морфологические изменения печени исчезают и при гистологическом исследовании диагностируется «криптогенный» цирроз. Исчезновение жировой инфильтрации может быть обусловлено нарушением кровоснабжения или снижением проходимости синусоидальных вен и уменьшением поступления липопротеинов в цирротическую печень.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ НАЖБП



Стеатоз при НАЖБП обычно является преимущественно макровезикулярным.

Недавние исследования показали, что по липидному составу стеатоз печени может существенно отличаться при различных фенотипах НАЖБП.

Так, Luukkonen P.K. и соавт. (2016 г.) выделили два субфенотипа. В первом подтипе (I), выделенном на основании резистентности к инсулину, липидные включения, как правило, представлены обогащенными мононенасыщенными триглицеридами и свободными жирными кислотами с керамидами² в печени.

Опубликованные данные убедительно доказывают роль керамидов как драйверов «метаболической НАЖБП». Механизмы керамидов способствуют инициации НАС и НАСГ. Они облегчают поглощение и этерификацию свободных жирных кислот, снижают эффективность митохондрий, способствуя жиру в качестве предпочтительного субстрата, индуцируют активацию звездчатых клеток и гепатоцеллюлярный апоптоз. Печень обеспечивает >50% сывороточных керамидов. Интересно, что измерение керамидов и связанных с ними сфинголипидов в сыворотке крови доказало свою клиническую полезность, выступая в качестве мощных, независимых от холестерина прогностических биомаркеров сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Циркулирующие керамиды также были связаны с резистентностью к инсулину и СД 2-го типа в больших клинических когортах.

Второй подтип (II) ассоциирован в большей степени с вариабельностью гена PNPLA3 (НАЖБП-PNPLA3), содержит полиненасыщенные триглицериды. Примечательно, что у пациентов с мутацией PNPLA3 повышение сывороточных керамидов не фиксируется, предполагается, что фиброгенез происходит по дополнительным путям, не зависимым от керамидов.

При гистологическом исследовании в гепатоцитах определяются крупные интрацитоплазматические жировые капли, они могут сливаться в одну жировую вакуоль, которая заполняет всю цитоплазму и смещает ядро на периферию.

² Керамиды – предшественники сфинголипидов, которые играют ведущую роль в структуре и текучести клеточных мембран, а также в клеточном росте и функционировании, включая инициацию скоординированной реакции на стресс и в конечном счете апоптоз.

Обнаруживаются также гепатоциты в состоянии баллонной дистрофии. При баллонной дистрофии гепатоциты набухшие, с зернистой цитоплазмой, которая часто имеет вид тонких нитей. Ядра – маленькие, гиперхромные. Баллонная дистрофия обусловлена задержкой воды и нарушением способности микротрубочек поддерживать экскрецию белков из гепатоцитов. Диагноз стеатоза по результатам исследования биоптата печени устанавливается только при наличии не менее 50% гепатоцитов с признаками жировой дистрофии.

Гистологические изменения в печени при НАСГ объединяют признаки жировой дистрофии гепатоцитов, стеатонекроза, внутридолькового воспаления и фиброза. При преобладании в депонированных липидных включениях полиненасыщенных триглицеридов воспаление, баллонная дистрофия и фиброз, как правило, выражены в большей степени.

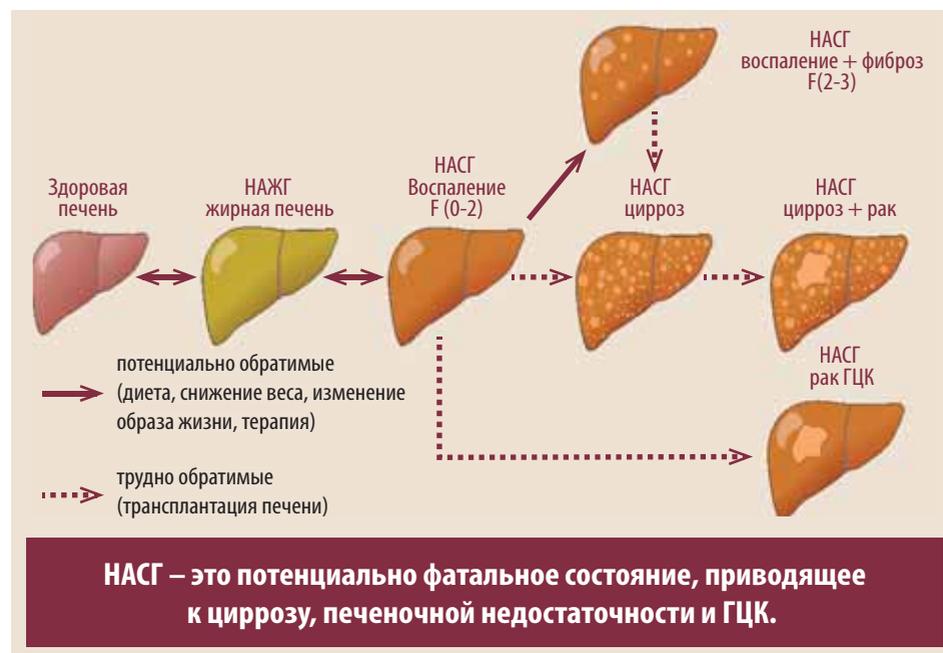
Морфологическим признаком стеатогепатита являются наличие в паренхиме печени воспалительной инфильтрации разной степени выраженности и некрозов. Воспалительный инфильтрат внутри долек содержит нейтрофилы, лимфоциты и гистиоциты. Инфильтрация портальных трактов не характерна для НАСГ. Фиброзные изменения характеризуется ранним перипортальным и перивенулярным распространением в зоне 3. Со временем фиброз трансформируется в мостовидный с образованием соединительнотканых септ.

В ряде случаев НАСГ сопровождается повышенным накоплением гемосидерина в печени, но содержание железа в паренхиме не коррелирует со степенью фиброзных изменений и активностью течения болезни.

В случае исхода заболевания в цирроз печени баллонная дистрофия и стеатоз могут отсутствовать.

Таким образом, новые данные иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований позволяют предполагать существование разных подтипов НАЖБП. Возможно, что естественное течение заболевания и ответы на лечение разных фенотипов могут существенно отличаться, поэтому определение гисто-метаболического пейзажа у конкретного пациента, вероятно, имеет значение в клинической практике. Терапевтические подходы, избирательно снижающие уровень керамидов, могут показать значительный прогресс в качестве средства борьбы с НАЖБП

НАЖБП: ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РАЗВИТИЯ



В традиционном понимании НАЖБП, как правило, протекает поэтапно, а естественное течение заболевания характеризуется последовательно развивающимися клинико-морфологическими формами от простого стеатоза до НАСГ и далее до прогрессирующего фиброза.

Однако причины перехода жировой инфильтрации печени в стеатогепатит, скорость и масштаб фиброгенеза остаются пока не до конца выясненными, да и не всегда естественное течение НАЖБП обязательно проходит последовательные стадии гистопатологических изменений. Исследования последних лет показали, что у части больных стеатоз и воспаление прогрессируют одновременно, а у некоторых стеатоз вообще не приводит к развитию воспаления и/или сохраняется стабильная гистопатологическая картина и даже вероятно некоторая регрессия фиброза. Но в тоже время установлена возможность развития септального фиброза и цирроза не только при НАСГ, но и при НАС.

Считается, что на стадии стеатоза и даже НАСГ в большинстве случаев заболевание протекает стабильно или медленно прогрессирует, патологические процессы в печени чаще носят характер потенциально обратимых (через потерю веса, изменения в диете и увеличения физической активности, фармакотерапию), не приводя к циррозу или смерти, связанной с печенью.

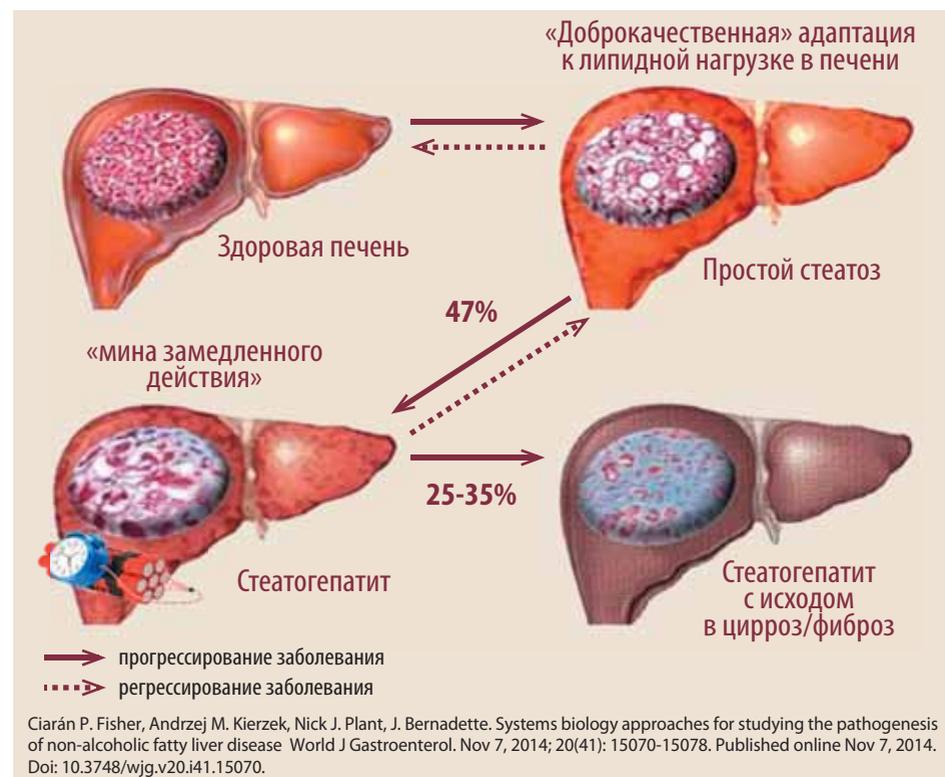
Согласно современным взглядам, даже фиброз печени, по крайней мере на ранних стадиях, рассматривается как обратимый (частично обратимый?) процесс, но только при условии своевременной элиминации этиологического фактора и/или прерывания патогенетической цепи избыточного формирования экстрацеллюлярного матрикса.

У 10-30% пациентов НАЖБП развивается НАСГ. В последующем у части из них (\approx у 25-40%) возможно однонаправленное прогрессивное усиление фибротических процессов, ведущее к циррозу и/или гепатоцеллюлярной карциноме. При этом темпы преумножения фиброзной ткани во внеклеточном матриксе и нарушения печеночной архитектоники могут быть различными при естественном течении заболевания (фенотипы с быстрым и медленным прогрессированием), но носят необратимый характер.

Терапевтические подходы к лечению больных с фиброзом ограничены воздействием на этиологические факторы, иммуносупрессивной терапией и трансплантацией органов. Поэтому так важна своевременная диагностика начальных клинических проявлений НАЖБП, когда состояние потенциально обратимо, в т.ч. и фиброз.

Метаболические факторы: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, бариатрическая хирургия – наиболее частые прогностические факторы более выраженного гистологического поражения печени и риска прогрессирующего течения заболевания с формированием необратимых морфологических изменений. Выраженность (стадия) фиброза в большинстве случаев коррелирует с тяжестью МС. Нарушение метаболизма желчных кислот, расстройства коммуникационной оси «тонкий кишечник – печень – жировая ткань» выступают в роли ведущих атакующих игроков на плацдарме фиброгенеза в печени.

НАЖБП: ЭВОЛЮЦИЯ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ



НАЖБП – это гетерогенное состояние с различиями в степени тяжести, прогрессировании и клинических исходах, которые могут быть обусловлены разными преобладающими механизмами развития болезни.

Результаты многочисленных ретроспективных исследований эволюции естественного течения НАС показывают, что простой стеатоз и стеатоз с минимальными признаками воспаления в большинстве случаев – это относительно стабильные или медленно прогрессирующие состояния. Простой стеатоз без выраженных признаков воспаления примерно у 47-50% пациентов прогрессирует на одну стадию в среднем за 14,3 года.

Относительная стабильность этих легких форм жировой инфильтрации указывает, что НАСГ (жировая инфильтрация в сочетании

с фиброзом и/или баллонной дегенерацией), вероятно, первоначально начинается с более тяжелого поражения, а не прогрессирует от простого стеатоза, т.е. имеются определенные фенотипы МАЖБП с риском быстрого развития цирроза печени.

В традиционном понимании естественной эволюции гистопатологических изменений НАСГ фиброз прогрессирует примерно у 30% больных в среднем за 7 лет с потенциальной высокой вероятностью развития терминальной стадии заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Хотя фиброз может развиваться в печени, пораженной НАС или НАСГ, прогрессирование фиброза происходит быстрее и чаще у людей с воспалением и некрозом гепатоцитов.

В обобщенном виде результаты исследований естественного течения НАЖБП можно сформулировать следующим образом:

- 1) у большинства пациентов с НАС гистологические изменения развиваются медленно, стеатоз не вызывает значительного увеличения осложнений, связанных с печенью, и многими исследователями признается как «доброкачественная» адаптация к липидной нагрузке в печени;
- 2) <50% НАС прогрессирует до НАСГ – мина замедленного действия;
- 3) стадия фиброза является основной детерминантной неблагоприятных исходов при НАСГ – «таймер бомбы для печени»;
- 4) при НАСГ гистологические изменения прогрессируют в 25-35% случаев до формирования цирроза и/или ГЦК;
- 5) среди пациентов с НАСГ (но не со стеатозом печени) повышен уровень смертности в связи с патологией печени.

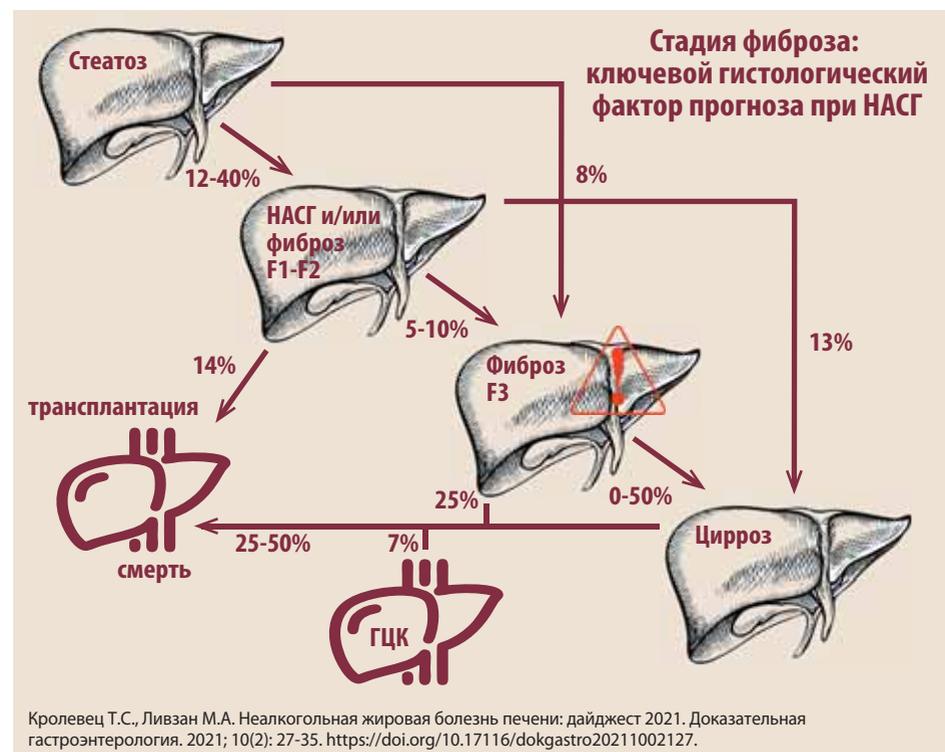
Однако исследования последних лет показали, что не всегда естественное течение МАЖБП протекает по классическому сценарию.

Неоднородность НАЖБП, ассоциированной с МС, не позволяет рассматривать ее как однозначное состояние с постепенным стадийным однонаправленным нарастанием гистологических нарушений. Без учета гетерогенности снижается возможность точной оценки прогноза естественного течения фенотипов жировой болезни печени.

К факторам, предопределяющим более тяжелое поражение печени, относят: структуру низкомолекулярных метаболитов депонированных липидов, циркулирующие антитела к продуктам перекисного

окисления липидов, многие параметры метаболического синдрома, увеличение активности трансаминаз, высокую концентрацию эндотоксинов на фоне дисбиотических нарушений, дисбаланс биосинтеза желчных кислот. На более выраженные гистологические изменения часто, но не всегда оказывают влияние семейный анамнез НАСГ или криптогенного цирроза, отказ от воздержания употребления алкоголя, сопутствующие заболевания, лекарственная терапия.

Формы неалкогольной жировой болезни печени в структуре причин трансплантации печени



Исходами прогрессирующего неалкогольного стеатоза и стеатогепатита являются фиброз, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома. Исследования последних лет показали, что стадия фиброза является ключевым фактором как общей, так и связанной с осложнениями

ми со стороны печени смертности при неалкогольном стеатогепатите, т.е. фиброз служит именно тем показателем, который отражает темпы прогрессирования НАЖБП.

При длительном наблюдении естественного течения НАЖБП прогрессирование фиброза выявляется у 50% больных, причем часто этот процесс протекает без клинических манифестаций.

Популяционные исследования позволяют предположить, что 60-80% криптогенных циррозов печени являются исходами недиагностированного НАСГ. Цирроз печени данной этиологии вышел на 1-е место среди прочих показаний к трансплантации печени во всем мире.

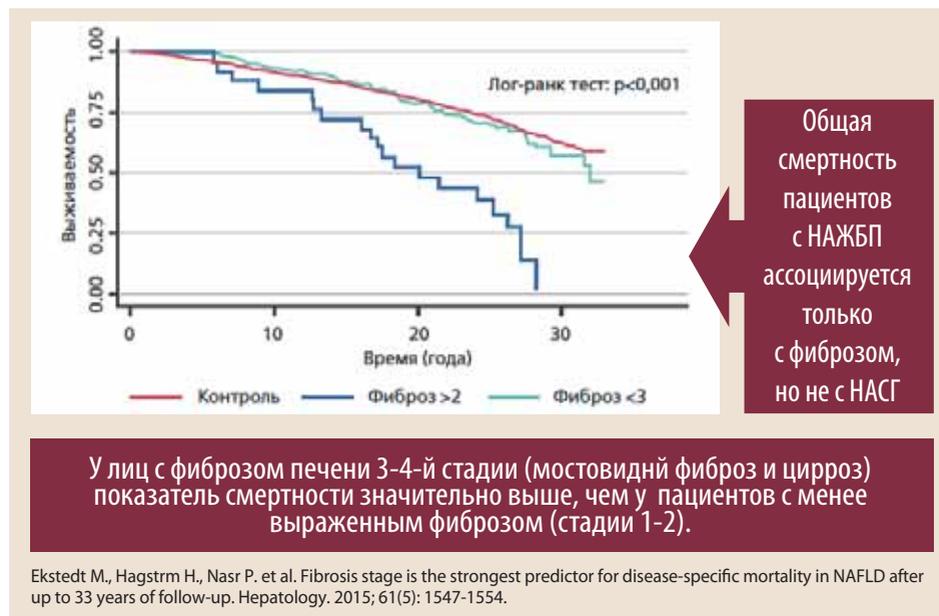
Прогрессирующий паттерн поражения печени детерминирует повышенный риск развития ГЦК. Важно, что согласно данным последних метаанализов риск развития ГЦК у пациентов с МАЖБП на доцирротической стадии существенно выше по сравнению с другими этиологическими вариантами поражений печени на этой же стадии.

Кроме того, у 10-20% пациентов на фоне цирроза формируется ГЦК. Интерес и необходимость дальнейшего изучения представляет и тот факт, что 50% случаев ГЦК на фоне НАЖБП возникают, минуя стадию цирроза.

Если на ранних этапах изменение образа жизни, контроль факторов риска и гепатотропная терапия позволяют контролировать и устранять НАЖБП, то консервативное лечение цирроза способно только замедлить его развитие и возможную трансформацию в ГЦК. В итоге радикальными методами терапии становятся хирургические, включая трансплантацию печени. По данным UNOS (United Network for Organ Sharing), в настоящее время потребность в проведении подобных операций растет опережающими темпами, и это при условии уменьшения количества посмертных доноров печени.

Серьезность проблемы профилактики канцерогенеза при НАЖБП подтверждают результаты эпидемиологических исследований, свидетельствующие, что по частоте встречаемости гепатоцеллюлярная карцинома занимает сегодня 5-е место среди злокачественных опухолей и является 3-й по частоте причиной летального исхода среди всех злокачественных новообразований в мире.

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ КАК ПРЕДИКТОР ВЫЖИВАЕМОСТИ У ЛИЦ С МАЖБП



Хотя у пациентов с НАЖБП/МАЖБП обычно выявляются выраженные сопутствующие заболевания, способные влиять на выживаемость, доминирующей проблемой нередко становится прогрессирующее поражение печени.

В исследовании Adams с соавт. (2005 г.) показано, что в группе пациентов (n=420) с НАЖБП, которых наблюдали в среднем 8 лет, заболевание печени оказалось третьей ведущей причиной летального исхода, в общей популяции данное заболевание печени как причина смерти стояло на тринадцатом месте.

Одно из самых крупных исследований на 619 пациентах с биопсией печени с медианной длительностью 12,6 года (диапазон: 0,3-35,1 года), показало, что фиброз печени является независимым предиктивным фактором выживаемости пациентов с НАЖБП. Именно стадия фиброза определяла смертность и потребность в трансплантации печени. Так, у лиц с фиброзом печени F3-F4 показатель летальности значительно выше, чем у лиц с менее выраженным фиброзом.

На стадии фиброза F1 риск возрастал в 1,82 раза, на стадии F2 – в 1,91 раза, на стадии F3 – в 1,90 раза, на стадии 4 (цирроз) – в 6,35 раза независимо от степени выраженности воспаления.

Таким образом, предопределенность развития нарастающего каскада профибротических и фибропластических нарушений является негативным фактором, повышающим риск формирования неблагоприятных исходов заболевания, ассоциируемых с трансплантацией печени и летальностью. Именно поэтому ранняя диагностика, разработка прогностических критериев прогрессирования фиброза печени и методов его коррекции представляются чрезвычайно важной и приоритетной задачей современной гепатологии.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ МАЖБП (МЕТОД ПАРНЫХ БИОПСИЙ)

Метаанализ: 11 исследований, n=411 пациентов, период наблюдения в 2145 человеко-лет

1. Естественное течение заболевания

- прогрессирование фиброза - у 33,6% пациентов
- стабильные гистологические изменения - у 43,1% пациентов
- регрессия фиброза - у 22,3% пациентов

2. Скорость прогрессирования

- стеатоз прогрессирует на одну стадию за $\approx 14,3$ года (95%, ДИ: 9,1-50,0)
- стеатогепатит прогрессирует на одну стадию за $\approx 7,1$ года (95%, ДИ: 4,8-14,3)

3. Количество быстрых прогрессоров фиброза

- стеатоз с быстрым прогрессированием фиброза с F0 до F3/4 у 17% пациентов
- стеатогепатит с быстрым прогрессированием фиброза с F0 до F3/4 у 18% пациентов

4. Общая структура по степени фиброза

- стеатоз: F0-90%, F2-10%
- стеатогепатит: F1-61%, F2-21%, F3-4-18%

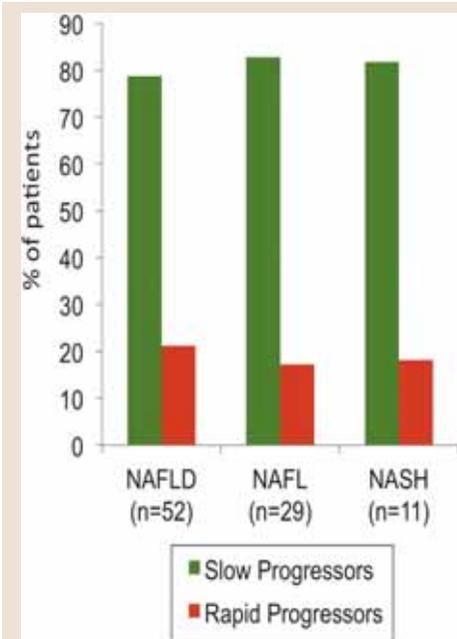
Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13(4): 643-654.

В настоящее время опубликовано множество исследований, изучавших различия течения НАЖБП, основанных на сравнениях первоначальной (или исходной) гистологической картины печени с анализом повторных биопсий.

Метаанализ Singh S. и соавт., обобщивший результаты 11 исследований с применением вышеназванной методики, выявил, что в основном формирование фиброза при МАЖБП медленное, тем не менее существует группа пациентов (субфенотип) с быстрым прогрессированием фиброза до 3-4-й стадии в течение 2-6 лет независимо от степени выраженности воспаления по данным биопсии.

Особый интерес к этим исследованиям вызывает тот факт, что количество пациентов с быстрым развитием фиброза с 0 до 3-4-й стадии было примерно одинаковым в обеих группах (стеатоза и стеатогепатита). Причем у пациентов с фенотипом «быстрый прогрессор фиброза» не выявлено прямых корреляций между степенью некроза, выраженностью воспаления и риском прогрессирования фиброза, хотя в целом у пациентов со НАС риск фиброза оказался ниже, чем у пациентов с НАСГ. Вполне вероятно, что и ответы на лечение разных подтипов НАЖБП могут отличаться, поэтому определение полной метаболической панорамы индивидуума, несомненно, имеет значение в клинической практике.

20% НАЖБП – БЫСТРЫЕ «ПРОГРЕССОРЫ»



Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 13(4): 643-654.e9.

Традиционные представления естественного течения НАЖБП

1. В основном прогрессирование фиброза при НАЖБП медленное.
2. Выраженное развитие фиброза у пациентов с НАСГ отражает:
 - а) более длительное течение заболевания;
 - б) более выраженное предшествующее воспаление.

Современные представления естественного течения МАЖБП

1. МАЖБП характеризуется неоднородностью клинического течения и исходов.
2. Значительное количество пациентов с МАЖБП подвержены риску прогрессирующего течения заболевания с развитием фиброза.
3. В группе пациентов «быстрых прогрессоров» развитие фиброза с F0 до F3/4 стадии в течение 2-6 лет происходит независимо от степени выраженности воспаления по данным биопсии.

Таким образом, неоднородность клинических проявлений, течения и исходов НАЖБП, ассоциированной с МС, не позволяет рассматривать эту нозологию как единое состояние с универсальными темпами развития фиброгенеза.

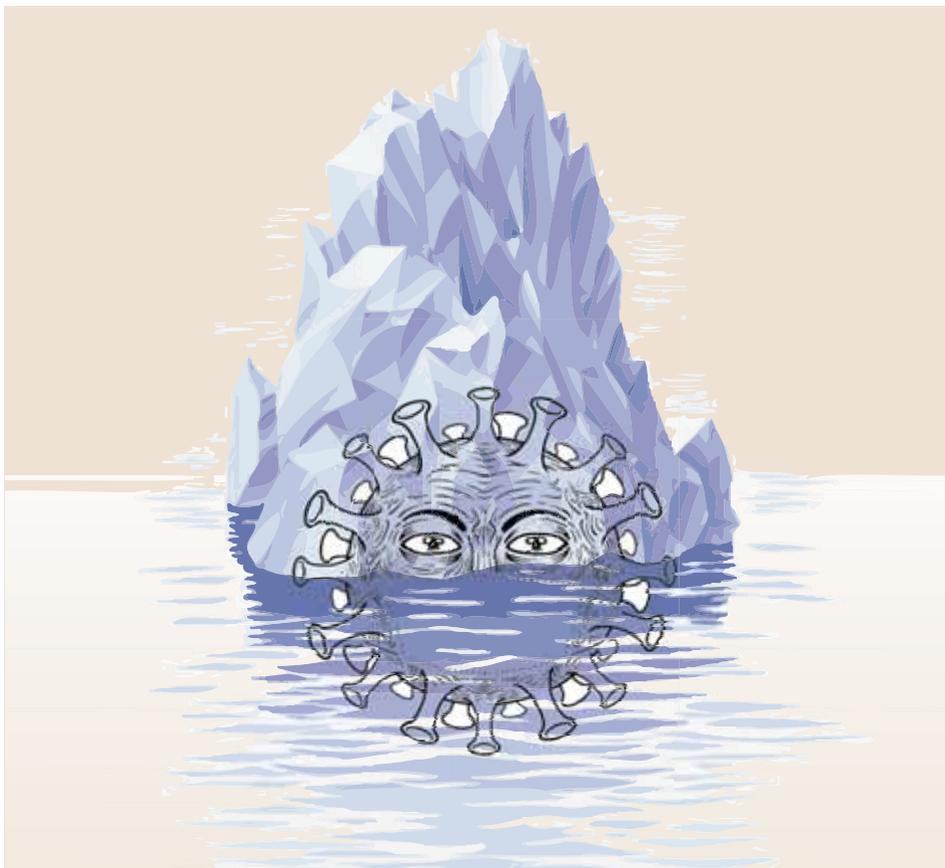
Несмотря на то что по результатам более ранних исследований, проведенных в конце XX в., складывалось представление, что простой стеатоз и стеатоз с минимальными признаками воспаления –

это относительно стабильные состояния, и традиционно считалось, что прогрессирование фиброза при НАЖБП развивается медленно и напрямую зависит от активности воспаления, современные представления о жировой болезни печени, ассоциированной с дисфункцией обмена веществ, не исключают, что при определенных условиях у части пациентов, даже с НАС, возможно быстрое прогрессирование заболевания.

Результаты научно-исследовательских работ, проведенных к настоящему времени, убедительно доказывают вероятность существования нескольких метаболических подтипов МАЖБП. Методом РНК-секвенирования установлена неоднородность жировой болезни печени и идентифицированы ее молекулярные подтипы, отличающиеся уникальным составом низкомолекулярных первичных, промежуточных и вторичных метаболитов, гормонов, набором сигнальных молекул, вовлеченных в липидный обмен, интерфероновую сигнализацию и иммунные процессы. Разные метаболические фенотипы НАЖБП различаются тяжестью клинических проявлений, скоростью прогрессирования фиброза при естественном течении (варианты с быстрым и медленным прогрессированием), ответом на терапию.

Примерно 20% пациентов с МАЖБП относятся к фенотипу высокого риска прогрессирующего течения заболевания. В группе пациентов «быстрых прогрессоров» развитие фиброза с F0 до F3/4 стадии в течение 2-6 лет происходит независимо от степени выраженности воспаления по данным биопсии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАЖБП



НАЖБП в XXI в. рассматривается как неинфекционная эпидемия и является одним из лидирующих заболеваний печени на планете. Распространенность НАЖБП удвоилась за прошедшие 20 лет, в то время как распространенность других хронических заболеваний печени не изменилась или даже снизилась.

Учитывая глобальные масштабы неинфекционной эпидемии жировой болезни печени на стыке с пандемией новой коронавирусной инфекции, НАЖБП, не представляя собой смертельное заболевание, в новых эпидемических условиях может выступать предиктором тяжелого течения Covid-19, являясь потенциальным фактором риска заражения инфекцией и развития связанных с ней осложнений.

НАЖБП: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ (Setiawan V.W. et al., 2016)



Распространенность НАЖБП составляет от 6,3 до 33% с медианой 20% в общей популяции, в США достигает 46%, в азиатской части Европы – 27,4%, на Ближнем Востоке – 31,8%, в Африке – 13,5%. Варьирование распространенности заболевания вероятно вызвано различиями в потреблении пищи, физической активности, распределении жира в организме, социально-экономическом статусе и генетических факторах.

Около 10-20% пациентов с НАЖБП имеют признаки лимфоидно-макрофагальной инфильтрации (некрвоспалительная активность), от 1,5 до 6,5% общей популяции – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) по данным исследования биопсийного материала, а 15% – признаки прогрессирующего фиброза печени и/или цирроза. В процентах на первый взгляд немного, но абсолютные цифры значительны, учитывая высокий уровень распространенности НАЖБП.

В США с 1988 по 2008 г. в рамках исследовательской программы NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) была изучена динамика распространенности хронических болезней печени. За период наблюдения распространенность инфекционных гепатитов (HBV, HCV) и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди хронических болезней печени увеличилась с 46,8% до 75,1%. Прискорбно, но, согласно прогнозам ВОЗ, заболеваемость и экономическое бремя НАЖБП в ближайшие десятилетия будут только возрастать. При этом параллельно росту распространенности НАЖБП отмечен рост распространенности ожирения, инсулинорезистентности, СД 2-го и артериальной гипертензии.

Согласно данным последних метаанализов, в структуре гепатологических заболеваний у лиц европеоидной расы доля НАЖБП занимает первую позицию (56%), в структуре этиологических причин циррозов – вторую позицию (22%).

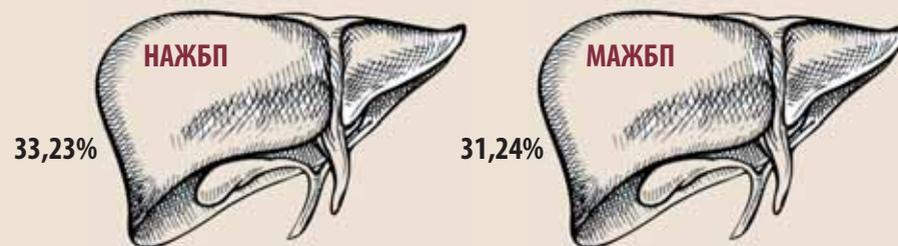
Суммарный годовой уровень заболеваемости НАЖБП составляет ≈51 случай на 1000 человеко-лет, ежегодная заболеваемость ГЦК достигает 1,8 случая на 1000 человеко-лет, а общая смертность – 5,3 на 1000 человеко-лет.

За последние 10 лет распространенность НАЖБП в качестве причины для трансплантации печени увеличилась на 170%. Для сравнения: число случаев вирусного гепатита С и алкогольного поражения печени в качестве причин для трансплантации увеличилось только на 14 и 45% соответственно.

Исследователи из европейских и азиатских стран также отмечают наметившуюся тенденцию к увеличению доли НАЖБП среди причин общей смертности, развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и ассоциированной с ней смерти.

Таким образом, медико-социальное значение метаболического заболевания печени заключается в том, что сама по себе жировая инфильтрация печени может иметь прогрессирующее течение с высоким риском развития фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В то же время НАЖБП также является фактором риска и зачастую определяет исход ССЗ и СД 2-го типа – заболеваний, с большим количеством осложнений, высокой летальностью и инвалидизацией.

НАЖБП/МАЖБП: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ



- При анализе единой базы данных NHANES III ввиду разных критериев постановки диагноза распространенность НАЖБП и МАЖБП немного отличается (≈ 2%).
Lin S. (2020)
- Глобальная распространенность МАЖБП у взрослых лиц с избыточной массой тела и ожирением составляет 50,7% (95% ДИ 46,9-54,4).
Метаанализ Liu J. (2021)
- Распространенность МАЖБП у лиц без ожирения составляет 15,7% (95% ДИ: 12,5-19,6).
Метаанализ Shi Y. (2019)

Изменение номенклатуры с заменой НАЖБП на МАЖБП и пересмотр критериев диагностики в сторону увеличения значимости метаболических факторов нашло отражение в эпидемиологической структуре.

Так, недавний метаанализ Liu J. показал, что глобальная распространенность МАЖБП у взрослых лиц соответствует 31,23%, (НАЖБП – 33,24%) и коррелирует с уровнем ожирения среди населения. В популяции с избыточной массой тела и ожирением частота заболевания увеличивается до 50,7% (95% ДИ: 46,9-54,4), а у лиц без ожирения – до 15,7% (95% ДИ: 12,5-19,6).

В исследовании Kim et al. частота НАЖБП насчитывала 16,1% у лиц с нормальным весом и 34,4% с повышенным ИМТ, не достигающим степени ожирения. То есть несмотря на то что ожирение тесно ассоциировано со стеатозом печени и МС, возможно развитие стеатоза и при нормальном ИМТ. Предполагается, что распределе-

ние и общее состояние качества жира, а не его количество определяют риск заболевания. Например, более высокое содержание висцерального (мезентериального) жира по отношению к периферической и подкожной жировой ткани ассоциировано с большим метаболическим риском и непосредственно связано с воспалением печени и фиброзом независимо от резистентности к инсулину и стеатоза печени.

В упомянутых выборках НАЖБП, с одной стороны, выступала в роли раннего предиктора метаболических нарушений, с другой стороны – как основная причина криптогенного поражения печени среди лиц, имеющих повышенную или нормальную массу тела.

Кроме того, анализируя данные эпидемиологических исследований, следует учитывать, что результаты, полученные при изучении европейской и азиатской популяции, нельзя напрямую сопоставлять друг с другом хотя бы ввиду неодинаковой интерпретации значений ИМТ. Так, для азиатов рекомендовано считать повышенным ИМТ от 23 до 25 кг/м², а при ИМТ более 25 кг/м² диагностировать ожирение, тогда как европейские параметры более «либеральны».

Наблюдается негативная тенденция роста распространенности НАЖБП среди детей, наиболее высокий показатель (до 11,8%) выявлен в испанской популяции. Установленными факторами риска являются ожирение и сахарный диабет 2-го типа, а также семейный анамнез НАЖБП и гестационный диабет у матери.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАЖБП В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

Исследование потенциальных живых доноров печени показало, что распространенность гистологически подтвержденной НАЖБП составляет 20 и 51% соответственно.

J.Y., Kim K.M., Lee S.G., Yu E., Lim Y.S., Lee H.C., Chung Y.H., Lee Y.S., Suh D.J. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol.* 2007; 47 (2): 239-244.

В сообщениях, основанных на результатах УЗИ печени, распространенность НАЖБП оценивалась в 17-46% в зависимости от исследуемой популяции. Распространенность заподозренной НАЖБП по результатам биохимической активности без использования технологий визуализации или гистологических методов варьировала от 7 до 11%, хотя у пациентов с НАЖБП может сохраняться нормальная активность аминотрансфераз.

Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285.

В исследовании, включавшем почти 400 лиц среднего возраста, распространенность НАЖБП по данным УЗИ равнялась 46%, а по данным гистологического исследования – 12,2%.

Williams C.D., Stenger J., Asike M.I., Torres D.M., Shaw J., Contreras M., Landt C.L., Harrison S.A. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011; 140: 124-131.

Распространенность НАЖБП среди общей популяции в разных регионах земного шара при оценке разными методами варьируется от 6,3 до 33% (медиана – 20%).

Анализируя результаты эпидемиологических исследований, следует учитывать, что распространенность НАЖБП широко варьирует в зависимости от изучаемой популяции и от используемого метода диагностики. Распространенность гистологически подтвержденной НАЖБП колеблется от 20 до 51% в зависимости от изучаемой популяции. По данным Dallas Heart Study, распространенность НАЖБП, оцениваемая при помощи МР-спектроскопии, составила 31%.

Как правило, стеатоз печени является случайной диагностической находкой, которая обнаруживается при визуализации органов брюшной полости, проводимой по другой причине. Распространенность НАЖБП по результатам ультразвукового скрининга амбулаторных пациентов колеблется в диапазоне 17-46%. Частота выявления стеатоза печени увеличивается при обследовании пациентов из группы риска.

В большом популяционном исследовании с участием более 3000 человек среднего возраста, страдающих СД 2-го типа, по данным ультразвукового исследования и транзиторной эластографии у 17,2% пациентов выявлен выраженный фиброз печени. Это следует считать очень серьезным предупреждением, поскольку повышенная заболеваемость и смертность при НАСГ от цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы тесно связаны с тяжестью фиброза печени.

Тревожные опасения вызывают результаты двух исследований, включавших гистологическое исследование печени у потенциальных доноров: среди них у 51% выявлен стеатоз печени, а у 20% подтвержден НАСГ.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАЖБП В РФ исследование DIREG 2

- Доля лиц с выявленным диагнозом НАЖБП, первично или повторно обратившихся в ЛПУ вне зависимости от причины обращения, включая пациентов с подозрением на диагноз НАЖБП, составила 37,3% (2015 г.) против 27% (2007 г.).
- Соотношение цирротических и нецирротических неалкогольных заболеваний печени в изучаемой скринированной популяции равнялось 1:44,5, а НАСГ и НАС – 1:3,1.
- Распространенность НАСГ в структуре НАЖБП 24,4% (2015 г.) по сравнению с 16,8% (2007 г.).
- Распространенность НАСГ в общей популяции – 9,1%.
- Распространенность НАЖБП прогрессивно возрастает по мере увеличения возраста пациентов с 2,90% (12-17 лет) до 42,96% (60-69 лет).

Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 РЖГК онлайн.

Общемировые тенденции распространенности НАЖБП характерны и для Российской Федерации.

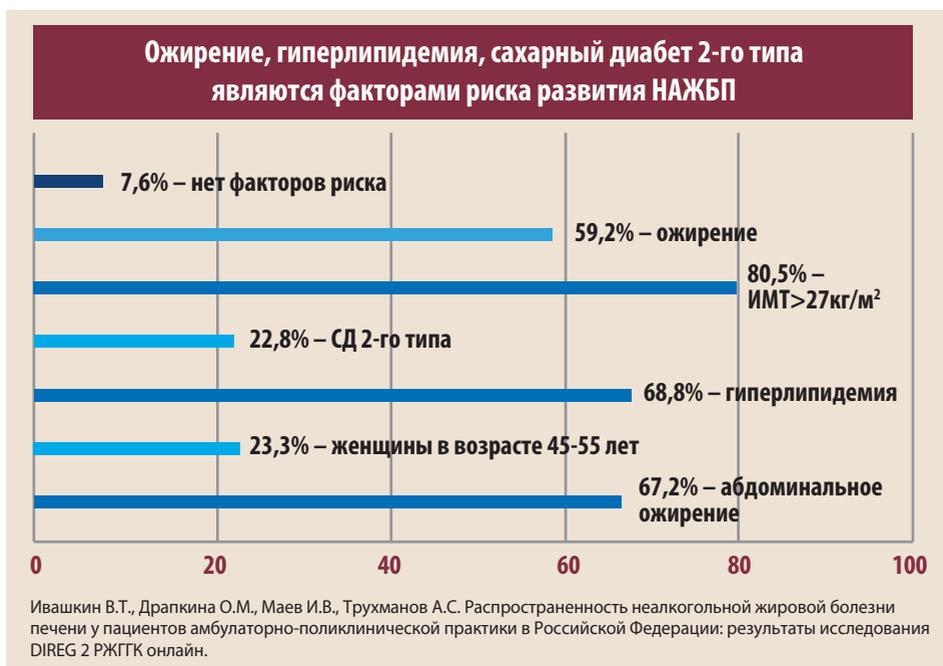
В России первое эпидемиологическое исследование НАЖБП (DIREG 1) проведено в 2007 г. По результатам скринингового исследования DIREG 1 (2007 г.) распространенность НАЖБП у амбулаторных пациентов составляла 27%, при этом у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% – ЦП. В ходе проведенного исследования было обращено внимание, что лишь у 3,6% больных с НАЖБП заболевание было выявлено по данным анамнеза, у остальной части больных «болезнь-невидимка», как ее назвали авторы, никак себя не проявляла.

Исследование DIREG 2 (2015 г.) продемонстрировало крайне неблагоприятную тенденцию по сравнению с результатами семилетней давности. Так, численность пациентов с установленным диагнозом НАЖБП увеличилась до 37,3% ($\geq 10\%$), доля НАСГ в структуре НАЖБП возросла до 24,4% ($> 7,0\%$), при этом число больных с циррозом печени в исходе НАЖБП увеличилось до 5%. Драматический рост заболеваемости приходится в первую очередь на молодые возрастные группы трудоспособного населения (18-39 лет).

У женщин в возрасте 70-80 лет была отмечена наиболее высокая распространенность НАС. НАСГ чаще зарегистрирован в группе 18-29 лет.

Максимальное значение распространенности НАЖБП у мужчин было определено в возрасте 50-59 лет (42,6%). У мужчин в возрасте 70-80 лет определена высокая распространенность НАС (35,1%). НАСГ также чаще диагностировали у мужчин в возрасте 50-59 лет – в 12,5% случаев.

РЕЗУЛЬТАТЫ DIREG 2: ФАКТОРЫ РИСКА НАЖБП



Данное исследование позволило не только оценить реальную картину распространенности в РФ этой болезни, которая зачастую протекает бессимптомно, но и выявить причины и факторы риска развития заболевания.

В исследовании DIREG 2 оценивались следующие факторы риска развития НАЖБП: ожирение, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², СД 2-го типа, гиперлипидемия, возраст 45-55 лет у женщин, абдоминальное ожирение.

Отсутствие факторов риска отмечено лишь у 7,6%, а их присутствие зарегистрировано у 92,4% пациентов. Определена высокая корреляция НАЖБП с компонентами метаболического синдрома – артериальной гипертензией и нарушениями липидного обмена, превышающая значения в популяции более чем в 1,75-2 раза.

Первое ранговое место (80,5%) занимало наличие ИМТ ≥ 27 кг/м². При этом большинство больных имели избыточную массу тела или стра-

дали ожирением. Абдоминальное ожирение в соответствии с измерениями обхвата талии и рекомендациями IDF (2005) было диагностировано в 67,2% случаев. Гиперлипидемия выявлялась у 68,6% пациентов. Таким образом, среди экзогенных факторов избыточное питание и увеличение массы жировой ткани в висцеральной области имеют решающее значение для развития жировой инфильтрации печени.

Но в свете современных представлений НАЖБП невозможно упрощенно рассматривать как болезнь накопления жира в печени, не принимая во внимание суммы влияний всех метаболических дисфункций, поскольку именно они чаще всего детерминируют развитие печеночных и внепеченочных осложнений.

Например, несмотря на то что стеатоз печени тесно ассоциирован с ожирением, на сегодняшний день не вызывает сомнений, что не у всех тучных людей развивается НАЖБП, и, напротив, наличие НАЖБП возможно у лиц с нормальным весом, так называемая НАЖБП без ожирения НАЖБП-БО. Метаболические факторы, ассоциированные с НАЖБП-БО, по данным разных исследований, включают: возраст, мужской пол, объем талии, толщину кожной складки, ИМТ $> 23-25$ кг/м², повышенное содержание жира по данным биоимпедансометрии, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность, гипергликемию натощак, диабет, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гиперурикемию, гиперферритинемию, низкий уровень ЛПВП-хс, повышенную активность аланиновой трансаминазы, полиморфизм адипонутрина. Как видно из приведенного списка, основные факторы риска НАЖБП-БО идентичны таковым при НАЖБП с ожирением.

Более того, результаты большинства исследований устанавливают даже более выраженную ассоциацию с компонентами МС у пациентов с НАЖБП-БО. В первую очередь это относится к артериальной гипертензии, гипергликемии натощак, гипертриглицеридемии (для обоих полов) и низкому уровню ЛПВП-хс (для женщин). Независимо от других факторов НАЖБП-БО демонстрирует сильную связь с инсулинорезистентностью. Тяжесть проявления и количество компонентов МС у пациента с НАЖБП (независимо от ИМТ) коррелируют с выраженностью фиброза печени.

Самостоятельными факторами риска НАЖБП-БО являются увеличение окружности талии и уровня сывороточных триглицеридов, причем оба показателя могут не достигать значений, характерных для МС. Результаты когортных исследований этой группы пациентов показывают, что прибавка веса способствует развитию НАЖБП, даже если ИМТ укладывается в границы нормы. Так, в израильской популяции увеличение массы тела на 1 кг повышало риск НАЖБП-БО в 1,16 раза (95%-й ДИ:1,06-1,28).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАЖБП

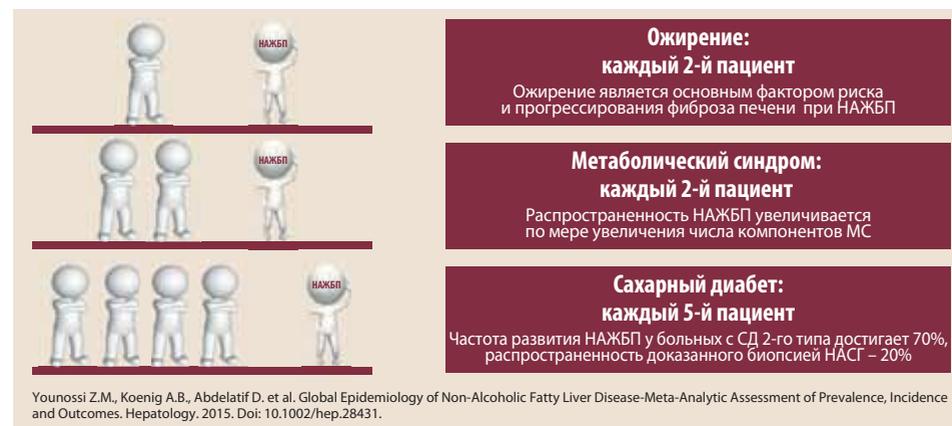


Из представленных эпидемиологических данных вытекают важные практические выводы:

1. Эпидемиологическую ситуацию по данному заболеванию в нашей стране (так же как и других странах) можно оценивать как неблагоприятную. Каждый четвертый-третий пациент, посещающий врача-терапевта и врача общей практики в поликлиниках России, нуждается в профилактическом лечении стеатоза печени.

2. В стандартный план обследования пациентов с ожирением или МС необходимо включать анализ ферментов печени и/или УЗИ для выявления НАЖБП.
3. Всех пациентов со стеатозом печени (по данным визуализирующих методов, например, УЗИ) необходимо обследовать на наличие проявлений МС независимо от уровня ферментов печени и ИМТ.
4. Больным с постоянным повышенным уровнем ферментов следует проводить скрининг для выявления НАЖБП, поскольку она является основной причиной неожиданного повышения уровня печеночных ферментов.
5. У пациентов высокого риска (возраст >50 лет, СД2, МС) целесообразно интенсивное выявление тяжелой формы заболевания – НАСГ, отягощенного фиброзом.

НАЖБП И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Как было сказано выше, НАЖБП ассоциирована с метаболическими нарушениями, при этом она сама представляет собой одну из вершин айсберга МС, являясь его печеночным компонентом. С одной стороны, будучи главным органом, регулирующим углеводный и жировой обмен, печень объединяет СД 2-го типа, ожирение, НАЖБП, повышает опасность неблагоприятных исходов каждого заболевания и риск сердечно-сосудистой смертности. С другой стороны, ожи-

рение, СД 2-го типа и гиперлипидемия – не только наиболее частые спутники НАС и НАСГ, но и являются прогностическими факторами более выраженного гистологического поражения печени.

Для пациентов с НАСГ характерна инсулинорезистентность. И гиперинсулинемия играет основную роль в патогенезе НАСГ даже при отсутствии явного сахарного диабета. Предполагают, что у 2/3 пациентов с СД развивается жировая инфильтрация печени, хотя, по-видимому, на распространенность значительно влияет этническая принадлежность. Доказано, что стеатоз печени часто предшествует развитию СД 2-го типа. В общей практике НАЖБП имеет наибольшее значение как ранний маркер СД 2-го типа и высокого риска ССЗ, а также предиктор инсулинорезистентности и СД 2-го типа у больных морбидным общим или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом. У пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП чаще развивается НАСГ. Сочетание СД 2-го типа и НАСГ в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Стандартизированная летальность среди пациентов с СД 2-го типа от цирроза превышает таковую от сердечно-сосудистых заболеваний.

Тяжесть поражения печени у пациентов с ожирением нарастает со степенью нарушения обмена глюкозы и оказывает существенное влияние на клиническое течение заболевания. Сочетание СД 2-го типа и ожирения увеличивает риск развития НАЖБП. При проведении пункционной биопсии пациентам с ожирением и СД 2-го типа, ранее не наблюдавшимся по поводу заболевания печени, стеатоз печени был обнаружен в 100% случаев, в 50% – НАСГ, в 19% – цирроз печени.

Принимая во внимание высокую частоту сочетания данных заболеваний как основных проявлений нарушений жирового и углеводного обмена, а также возможность взаимовлияния одного процесса на другой, в практической работе следует учитывать: СД 2-го типа – это не только нарушение углеводного обмена, так же как ожирение – не просто дисбаланс жирового обмена, а НАЖБП не ограничивается нарушениями жирового обмена в гепатоцитах. «Великолепная троица» оказывает однонаправленное синергическое влияние на сердечно-сосудистую систему, значительно увеличивая риски кардио-метаболических катастроф.

Однако нельзя забывать, что НАЖБП может развиваться и у некоторых людей с нормальным индексом массы тела (например, <25 кг/м² у европеоидов и <23 кг/м² у монголоидов), что описывается как НАЖБП без ожирения или худых (НАЖБП-БО). Эта группа в основном представлена относительно молодыми мужчинами (как правило, азиатского происхождения) с гистологическими изменениями и висцеральным или центральным ожирением (без явного ожирения по ИМТ) и гиперинсулинемией.

ФАКТОРЫ РИСКА МАЖБП (1)

Группы	комментарии
Возраст	<p>Частота НАЖБП/НАСГ увеличивается с возрастом.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Возрастные изменения морфологии и функциональной способности печени: <ul style="list-style-type: none"> • изменения общего и регионального распределения жира • возрастная атрофия печени • снижение физиологической регенерации гепатоцитов • развитие митохондриальной дисфункции • необратимые изменения клеточного цикла и секреции провоспалительных цитокинов • снижение печеночного кровотока 2. Полиморбидная патология, включая метаболические и воспалительные нарушения, онкогенез, оказывающие синтропическое влияние. 3. Факторы риска у детей и подростков: – резистентность к инсулину и центральное ожирение.
Гендерная принадлежность	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пол и менопаузальный статус влияют на исходы МАЖБП: <ul style="list-style-type: none"> • дефицит эстрогенов потенцирует развитие фиброза 2. Гендерные различия экспрессии генов, регулирующих метаболизм: <ul style="list-style-type: none"> • PPAR-альфа – рецептор, активируемый пролифератами пероксисом, альфа • FXR – фарнезоидный X рецептор • LXR – X- рецептор печени

В настоящее время общепринятой точкой зрения для объяснения многообразия фенотипов МАЖБП является положение о множественности этиологических факторов, действующих параллельно и синергически, у лиц с генетической предрасположенностью.

В формировании субфенотипов НАЖБП имеют значение возрастные изменения печени. После 25-30 лет печеночный кровоток ежегодно снижается ≈ на 1%, к 75 годам он в 3-4 раза меньше исходного. В результате атеросклеротического поражения сосудов в синусоидах уменьшается количество пор и, как следствие, нару-

шается обмен веществ между гепатоцитами и кровью. Ишемия и/или гипоксия печени у лиц пожилого возраста вызывают избыточное коллагенообразование.

Следствием возрастной митохондриальной дисфункции гепатоцитов является уменьшение митохондриального β -окисления свободных жирных кислот (СЖК), торможение образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижение секреции триглицеридов в форме ЛПОНП из клеток печени. В этих условиях в гепатоцитах возрастает роль β -пероксисомного и микросомального окисления СЖК, протекающих с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP2E1 и CYP4A). Это ведет к накоплению активных форм кислорода, вызывает перекисное окисление липидов, нарушение целостности мембран гепатоцитов и их последующую гибель.

Длительная гипоксия приводит к уменьшению массы паренхимы печени, резкому сокращению содержания гликогена в цитоплазме гепатоцитов. Обеднение печени гликогеном влечет за собой мобилизацию жира из депо, что в сочетании с возрастным региональным перераспределением жира (увеличение висцерального в сочетании с уменьшением подкожного жира в нижней части тела) увеличивает риск инсулинорезистентности, интенсифицирует прогрессирование НАС до НАСГ с фиброзом.

Отложение жира у пожилых людей происходит также в сердце, печени и скелетных мышцах, что увеличивает риск инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний. Накопленные данные свидетельствуют о том, что сложный процесс старения связан с развитием множества хронических заболеваний, включая метаболические и воспалительные нарушения, онкогенез, оказывающие синтропическое влияние.

На исходы НАЖБП влияют пол и менопаузальный статус. Женщины в пременопаузе имеют менее выраженный фиброз печени и лучший жизненный прогноз по сравнению с мужчинами и женщинами в период постменопаузы. Это говорит о том, что более длительная продолжительность дефицита эстрогена ассоциирована с более высокой вероятностью фиброза у женщин в менопаузе. Механизмы таких эффектов полностью не изучены. Скорее всего,

значение имеют половые различия в ожирении, метаболические факторы риска и распределение жира в организме (который имеет тенденцию сдвигаться к абдоминальному ожирению после менопаузы).

Исследования также продемонстрировали гендерные различия в экспрессии генов, регулирующих множество метаболических путей. Некоторые факторы, такие как рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, альфа (PPAR-альфа), фарнезоидный X-рецептор (FXR), X-рецептор печени (LXR), зависящие от пола, в настоящее время проходят клинические исследования в качестве терапевтических мишеней при НАСГ.

Очевидно, что пол и менопаузальный статус влияют на исходы заболевания и требуют стратификации, что может способствовать эффективному поиску подходов к терапии.

ФАКТОРЫ РИСКА МАЖБП (2)

Группы	комментарии
Наследственные Факторы*	<ul style="list-style-type: none"> • $\approx 30\%$ случаев НАЖБП имеет семейную детерминированность • В исследовании с участием моно- и дизиготных близнецов выявлено, что до 60% случаев НАСГ обусловлено генетическими факторами
Генетические Факторы**	<p>Олигонуклеотидные полиморфизмы в генах, регулирующих ремоделирование липидов печени:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PNPLA3 кодирует фермент адипонутрин, вызывает нарушение метаболизма триглицеридов, индуцирует накопление триглицеридов в гепатоцитах, активирует звездчатые клетки, усиливает фиброгенез • TM6SF2 влияет на тяжесть поражения печени и концентрацию триглицеридов в сыворотке при НАЖБП, увеличивает риск НАСГ и фиброза печени • MBOAT7 участвует в реакцировании фосфолипидов, ассоциирован с увеличением риска НАСГ и фиброза • GSKR – регуляторный белок глюкокиназы кодирует белок, участвующий в регулировании распределения глюкокиназы между цитозолем и ядром в гепатоцитах • HSD17B13 экспрессия этого гена заметно повышается в печени пациентов и мышей с НАЖБП
Этнические факторы	<ol style="list-style-type: none"> 1. Частота МАЖБП выше у латиноамериканцев, ниже у негроидной расы. 2. В азиатской популяции частота МАЖБП больше коррелирует с количеством висцеральной жировой ткани, но не с ИМТ, чаще имеет прогрессирующее течение

*Makkonen J., Pietilainen K.H., Rissanen A. et al. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. J Hepatol. 2009;50(5):1035-1042. doi: 10.1016/j.jhep.2008.12.025.

**Богомолов П.О., Кокина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени // ВСП. 2018. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-aspekty-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni> (дата обращения: 25.12.2021).

Стеатоз и фиброз печени рассматриваются как наследуемые признаки. Подтверждением этому являются, например, результаты когортного исследования, включавшего 60 пар близнецов (монозиготных и дизиготных) с определением стеатоза по плотности жировой фракции (MPT-PDFF) при MPT и фиброза печени по данным магнитно-резонансной эластографии.

Ретроспективные исследования семей указывают на существование семейной ассоциации НАЖБП и цирроза печени. Результаты проспективного исследования, включавшего пробанды с НАЖБП-ЦП и их родственников первой степени, продемонстрировали, что риск прогрессирования фиброза среди родственников первой степени у больных ЦП составляет 18%. Это существенно выше, чем риск ЦП в общей популяции.

Результаты исследований, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют о значительном вкладе генетической составляющей в развитие и прогрессирование заболевания.

В 2008 году в ходе исследования GWAS³ Romeo S. et al. обнаружили, что однонуклеотидный полиморфизм⁴ гена PNPLA3 (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3, пататин-подобный фосфолипазный домен 3) ассоциирован с развитием и агрессивным течением НАЖБП.

Указанный ген экспрессируется в основном в гепатоцитах и звездчатых клетках печени. Мутация в гене приводит к замене изолейцина на метионин в 148-й позиции аминокислотной последовательности. Доказано, что даже единичная нуклеотидная замена в гене PNPLA3, кодирующем фермент адипонутрин, вызывает нарушение метаболизма триглицеридов, в результате чего возникает активное депонирование липидов (представленных полиненасыщенными триглицеридами) в гепатоцитах.

³ GWAS – направление биологических (как правило, биомедицинских) исследований, связанных с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками.

⁴ Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, Г или С) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом.

Продукт PNPLA3 – адипонутрин (1-ацилглицерол-3-фосфат-О-ацилтрансфераза) выполняет функции гидролазы триглицеридов. При нарушениях в гене PNPLA3 мутантный белок теряет свою функцию, накапливается вокруг жировых капель в гепатоцитах и препятствует доступу липолитических ферментов. Снижается интенсивность гидролиза триглицеридов, что ведет к нарушению их выведения из печени в виде ЛПНП и ЛПОНП. Происходит интрацеллюлярное накопление липидов – это морфологически проявляется как макроvesикулярный стеатоз с превращением липидов в секреторирующие коллаген миофибробластоподобные клетки, что способствует прогрессированию фиброгенеза в печени.

Исследования показали, что, помимо PNPLA3, олигонуклеотидные полиморфизмы и в других генах (например, TM6SF2, GCKR, MBOAT7, HSD17B13 – 17-бета) также тесно связаны с повышенной восприимчивостью к развитию всего спектра НАЖБП, ассоциированной с МС. Эти гены вовлечены в метаболизм жиров, сигнальные пути инсулина, воспаление, окислительный стресс.

Microarray-анализ⁵ показал, что у пациентов с НАСГ уменьшение экспрессии генов, ассоциированных с митохондриальной антиоксидантной системой и повышением острофазовых белков, может играть роль в развитии инсулинорезистентности. В настоящее время активно изучается роль модифицирующего влияния гена TM6SF2 на течение НАЖБП с точки зрения ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

На генетическую природу НАЖБП указывают различия распространенности заболевания в разных этнических группах. Так, по результатам двух крупных исследований, выполненных в США, было показано, что распространенность и риск прогрессирования НАЖБП были значительно выше у латиноамериканцев по сравнению с лицами европейского происхождения, проживающими на территории США. У афроамериканцев частота выявления некровоспалительных изменений ткани печени и фиброза была существенно ниже, чем это можно было бы ожидать, сравнивая со встречаемостью у них ожирения и СД 2-го типа.

⁵ Метод анализа экспрессии большого числа генов, каждый из которых содержит известную единичную нуклеотидную замену, с которыми осуществляется взаимодействие, или сложной анализируемой смеси ДНК, белков или их антител.

Предполагается, что высокая распространенность и тяжелое течение НАЖБП у латиноамериканцев связаны с более частой мутацией гена PNPLA3, оказывающего сильное влияние не только в отношении накопления жира в печени, но также и на склонность к развитию более тяжелого гистологического поражения печени независимо от степени ожирения или наличия диабета.

Полиморфизм PNPLA3 (rs738409) среди населения Восточной Азии встречается чаще, чем у европеоидов. Исследования показали, что этнические выходцы из Азии имеют тенденцию накапливать жир печени при более низком индексе массы тела (ИМТ) по сравнению с другими расами. В этой категории пациентов также отмечается более тяжелое течение болезни, как правило, в большей степени выражены воспаление и баллонная дистрофия.

Причины расового неравенства в рисках развития НАЖБП печени пока недостаточно изучены. Возможные объяснения включают отличия в генетической предрасположенности, особенностях культурного и социально-экономического характера, привычках питания и физической активности. Имеют значение доступность медицинской помощи и экологические факторы.

Вместе с тем понимание генетических основ НАЖБП дает перспективные возможности усовершенствовать методы профилактики в направлении персонализации мониторинга пациентов с учетом риска прогрессирования заболевания и проведения терапии, нацеленной на основополагающие механизмы болезни.

ФАКТОРЫ РИСКА МАЖБП (3)

Генетика предполагает, а эпигенетика располагает.

Питер Медавар, нобелевский лауреат

Эпигенетические маркеры	комментарии
микроРНК	<ul style="list-style-type: none"> • miRNA-122 специфична для печени и играет критическую роль в регуляции биосинтеза липидов и холестерина в гепатоцитах, регулирует экспрессию генов, участвующих в поддержании гомеостаза жирных кислот. • miRNA-10b регулирует накопление липидов. Гиперэкспрессия через действие на ген PPAR-α (группа рецепторов клеточного ядра, функционирующих в качестве фактора транскрипции) стимулирует накопление липидов и триглицеридов в гепатоцитах. • miRNA-33 расположена в генах SREBP-1 и -2 (белок, связывающий регуляторный элемент стерола), которые кодируют транскрипционный фактор, способствующий поглощению и синтезу холестерина, регулируют экспрессию генов, участвующих в метаболизме жирных кислот и передаче сигналов инсулина.
Метилирование ДНК	<ul style="list-style-type: none"> • Метилирование ДНК печени и транскрипционная активность MT-ND6 (митохондриальный ген, кодирующий NADH-дегидрогеназу 6 типа) связаны с тяжестью НАЖБП. • Метилирование ДНК некоторых генов существенно коррелирует с изменениями в скорости метаболизма и характере распределения жировой ткани.

Мещерякова И.Е., Ильина А.Р., Линькова Н.С. и др. Возрастная патология печени: молекулярные маркеры и перспективные гепатопротекторы. Врач. 2020; 31 (6): 16-23. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-0>.

В настоящее время традиционное представление о том, что восприимчивость к заболеваниям определяется взаимодействием между генами и окружающей средой, дополняется и расширяется новыми данными о ключевой роли эпигенетического репрограммирования.

Эпигенетика – раздел генетики, который изучает то, как образ жизни и окружающая среда влияют на работу генов на протяжении всей жизни человека: от зачатия до зрелого возраста. Как известно, генетическая информация об организме содержится в ДНК, совокупность генов ДНК – это генотип, который наследуется при рождении и передается в неизменном виде потомству. Эпигенетические модификации, т.е. те, которые происходят под влиянием внешних факторов, не меняя генотип, могут изменить фенотип. В результате изменится то, как, например, будут происходить процессы считывания последовательности генов в ДНК. Но сам процесс считывания является одним из этапов экспрессии генов: в ходе нее наследственная информация из ДНК преобразуется в РНК, а затем в сигнальные белки, отвечающие за все жизненно важные процессы.

Эпигенетические изменения могут включать и/или выключать те или иные гены в ходе экспрессии, т.е. изменять генную экспрессию⁶, без изменения последовательности ДНК и формировать новый фенотип. Более того, воздействие окружающей среды в критические периоды развития (периоды эмбриогенеза, полового развития, пожилой возраст) могут повлиять на профиль эпигенетических меток и привести к развитию будущих патологий, в частности НАЖБП.

Главными эпигенетическим медиаторами НАЖБП принято считать модификации метилирования ДНК (присоединения метильной группы к цитозину) и малые некодирующие молекулы РНК (microРНК, microRNA, miRNA).

Многочисленные miRNA принимают участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путем РНК-интерференции. Недавно опубликованный метаанализ продемонстрировал, что miRNA-122, miRNA-34a и miRNA-192 могут являться биомаркерами НАЖБП. При этом активность miRNA-122 и miRNA-192 существенно повышается при НАЖБП по сравнению со здоровыми лицами, а miRNA-34a не только активируется при НАЖБП, но и коррелирует с тяжестью заболевания.

В последние годы в многочисленных исследованиях анализировались ассоциации метилирования ДНК с НАЖБП. В ряде исследований показаны значительные изменения в метилировании ДНК печени, в т.ч. в регуляторных локусах для ключевых метаболических, воспалительных и фиброзирующих механизмов у пациентов с НАЖБП. Кроме того, метилирование ДНК может быть биомаркером для стратификации фиброза при НАЖБП и регулирует экспрессию PNPLA3. Например, гиперметилирование промотора PPAR-гамма (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма) может быть использовано для выявления пациентов с прогрессирующим фиброзом.

Установлено, что эпигенетические механизмы играют решающую роль в фетальном программировании жировой ткани печени.

⁶ Экспрессия генов – это процесс, в котором наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт – РНК или белок.

В исследованиях показано, что диета с высоким содержанием жиров во время беременности вызывает широкомасштабные эпигенетические изменения в ДНК печени плода, сопровождаемые метаболической дезадаптацией, которая способствует увеличению риска развития НАЖБП у потомства. Предполагается, что липиды индуцируют динамические изменения метилирования ДНК, а изменения метилирования ДНК влияют на метаболизм липидов. Это подтверждается исследованиями, показавшими связь уровня липидов крови с метилированием ДНК во всем геноме и с транскрипцией генов, участвующих в метаболизме липидов.

ФАКТОРЫ РИСКА НАЖБП (4)

Группы	комментарии
Диетические факторы	<p>Негативное влияние на развитие НАС/НАСГ оказывают:</p> <ul style="list-style-type: none"> • высококалорийное питание; • избыточное потребление насыщенных жиров и трансжиров, рафинированных углеводов; • высокое потребление фруктозосодержащих напитков;* • обеднение рациона моно- и полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3 и омега-6), овощами и фруктами**
Кишечная микробиота	<p>Основные механизмы влияния измененного кишечномикробиоценоза на развитие и тяжесть НАЖБП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышение абсорбции моносахаридов и усиления синтеза de novo свободных жирных кислот и продукции ТГ в печени; • увеличение эндогенного синтеза этанола; • синдром избыточного бактериального роста; • повышение проницаемости кишечной стенки и создание условий для бактериальной транслокации и повышения системной концентрации эндотоксина; • модулирование метаболизма желчных кислот

*Sobrecases H, Lê K.A., Bortolotti M., Schneiter P., Ith M., Kreis R., Boesch C., Tappy L. Effects of short-term overfeeding with fructose, fat and fructose plus fat on plasma and hepatic lipids in healthy men. *Diabetes&Metabolism*. 2010; 36(3): 244-246.

**Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(5): 105-116. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-11>.

Высококалорийное питание, избыточное потребление насыщенных жиров, рафинированных углеводов, фруктозо-содержащих напитков являются факторами риска НАЖБП.

Насыщенные диетические жиры индуцируют липогенез de novo, стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз. Трансжиры (это

модифицированные молекулы, появляющиеся в ненасыщенных растительных маслах и жирах в процессе высокотемпературной обработки) провоцируют ожирение, увеличивают риск развития НАСГ и фиброза.

Sobrecases H. с соавт. изучали влияния жиров, фруктозы и комбинации жиров с фруктозой, употребляемых в избыточном количестве (даже в течение короткого периода времени), на состояние гепатоцитов у здоровых молодых мужчин с неотягощенной наследственностью. Содержание липидов в гепатоцитах оценивалось методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии. По результатам исследования оказалось, что все виды высококалорийной диеты повышают содержание липидов в гепатоцитах: обогащение фруктозой – на 16%, насыщенными жирами – на 86%, комбинацией фруктозы с насыщенными жирами – на 133% ($p < 0,05$). При этом важно отметить, что диета, обогащенная комбинацией фруктозы с насыщенными жирами, приводила к повышению уровня АЛТ (+70%), уровень глюкозы натощак оставался нормальным при всех видах гиперкалорийной диеты, а вот инсулин имел незначительную, но тенденцию к повышению. Таким образом, высококалорийная диета в течение даже короткого времени может стимулировать отложение жира в гепатоцитах без изменения более привычных для клинической практики параметров, таких как масса тела, уровень глюкозы натощак и т.п.

Примечательно, что, в отличие от глюкозы, поступающая с пищей и напитками фруктоза преимущественно метаболизируется печенью и стимулирует липогенез. Поэтому считается, что фруктоза является потенциально более опасным компонентом, чем глюкоза, в отношении риска НАЖБП. Кроме того, установлено, что потребление фруктозы независимо связано с увеличением в крови концентрации мочевой кислоты, уровень которой также независимо связан с рисками развития НАЖБП.

Обеднение рациона питания овощами и фруктами негативно влияет на состояние печени. Экспериментальные исследования показали, что овощи и фрукты содержат два основных класса антиоксидантов: полифенолы и каротиноиды. Общим для всех полифенолов явля-

ется способность ингибировать липогенез de novo и стимулировать бета-окисление жирных кислот в печени, более того, они способны подавлять активность стеллатных клеток и карциногенез.

Как экспериментально, так и на практике показано влияние дефицита пищевых волокон на состав микробиоты, который может быстро и кардинально меняться в этой ситуации, а также влиять на прогрессирование стеатоза и НАСГ. Новые данные свидетельствуют о том, что микробиом и производные от микробиома кишечника метаболиты могут быть предикторами прогрессирования фиброза и ЦП при НАЖБП. Изменения микрофлоры кишечника и кишечной проницаемости приводят к увеличению уровня циркуляции липополисахаридов и других биологически активных соединений, которые способны индуцировать внутрипеченочную активацию провоспалительных клеток, звездчатых клеток, активируя соответствующие толл-подобные рецепторы.

ФАКТОРЫ РИСКА МАЖБП (5)

Группы	Комментарии
Ожирение	<ul style="list-style-type: none"> Ожирение является основным фактором риска МАЖБП на эпидемиологическом уровне. Избыточное накопление висцерального жира положительно коррелирует с содержанием триглицеридов в печени и снижением чувствительности гепатоцитов к инсулину.*
Ассоциированные метаболические заболевания	Сахарный диабет 2-го типа, гипертриглицеридемия/дислипидемия, метаболический синдром, гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)
Системные вирусные инфекции	<ul style="list-style-type: none"> Посмертные биопсии у пациентов с COVID-19 показали умеренный микровезикулярный стеатоз, умеренную лобулярную и портальную активность. Предполагаемые механизмы повреждения печени: инфекция SARS-CoV-2, лекарственное повреждение, гипоксия.**

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (особенно с НАСГ), страдающие от сопутствующих метаболических заболеваний, таких как диабет, гипертония и ожирение, имеют повышенный риск более тяжелого течения COVID-19.

* gni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study // Hepatology, 2007; 46: 1387-1391.

** Liu Q., Wang R., Qu G. et al. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia death corpse // J. Forensic. Med. 2020. Vol. 36. № 1. P. 19-21.

Многочисленные исследования демонстрируют, что увеличение распространенности НАЖБП происходит параллельно с эпидемией ожирения и МС. Более того, распространенность НАЖБП увеличивается по мере увеличения числа компонентов МС и тяжести ожирения.

Распространенность стеатоза печени у лиц с морбидным ожирением, получивших бариатрическую помощь, возрастает до 90%. ИМТ является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени, а его повышение до 30 кг/м² и выше в 95-100% сопровождается развитием стеатоза печени и в 20-47% – НАСГ.

Установлена четкая взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и НАЖБП. Проведенные в разных странах крупные исследования продемонстрировали не только высокий ассоциированный риск ССЗ (артериальная гипертензия, ИБС, аритмии, ишемический инсульт), но и более агрессивное их течение:

- У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и НАЖБП достоверно выше артериальная жесткость, чем у больных с изолированной (АГ), что подтверждается статистически значимым увеличением показателей скорости распространения пульсовой волны (СПВ) и центрального артериального давления (ЦАД).
- Пациенты с АГ и НАЖБП имеют признаки эндотелиальной дисфункции, что подтверждается статистически значимым возрастанием постокклюзионной СПВ.
- Увеличение сосудистого возраста указывает на более выраженное старение сосудов в группе больных с АГ и НАЖБП.
- НАЖБП независимо ассоциирована с удлинением интервала QT-значимого прогностического фактора в развитии желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти.

Связывающим звеном между ожирением, СД 2-го типа, МС и НАЖБП является инсулинорезистентность (ИР). Ожирение ведет к развитию хронического воспаления в жировой ткани, выраженность которого коррелирует со степенью ожирения. При ИР нарушение действия инсулина в адипоцитах приводит к неспособности подавления липолиза, стрессу адипоцитов, рекрутингу и инфильтрации макрофагами жировой ткани с последующим высвобождением провоспалительных адипоцитокинов, главным образом, фактора

некроза опухоли (ФНО), интерлейкина (ИЛ)6, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, резистина и ингибитора активатора плазминогена 1. В свою очередь, провоспалительные адипоцитокины способствуют нарушению пострецепторной реализации сигналов инсулина через ядерный фактор-κВ (NF-κВ) и c-Jun N-терминальную киназу (JNK), создавая порочный круг в жировой ткани и формируя ИР в других чувствительных к инсулину тканях.

В настоящее время именно хроническое вялотекущее воспаление считается связующим звеном между ожирением, ИР, СД 2-го типа, МС и НАЖБП. Косвенные данные о значении воспаления при СД 2-го типа были получены еще в 1876 г., когда В. Эбштейн сообщил, что при приеме салицилата натрия исчезают симптомы СД. В 1993 году впервые была установлена секреция ФНО-α адипоцитами. Позже выявлено, что СРБ крови положительно коррелирует с уровнем интерлейкинов-6, величиной индекса массы тела, количеством висцеральной жировой ткани, показателями ИР и выраженностью клинико-метаболических нарушений у пациентов с НАСГ.

АДИПОКИНЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНСУЛИНУ

Адипокин	Влияние на эффект инсулина или ИР	Влияние посредством факторов транскрипции	Влияние на воспаление, некроз, фиброз
Адипонектин	Усиливает эффект инсулина. Повышает чувствительность к инсулину	PPAR-альфа SREBP-1c	Противовоспалительный эффект. Снижает выработку ФНО-α
Лептин	Усиливает эффект инсулина	PPARα SREBP-1c	Стимулирует процессы фиброза. Активирует клетки ИТО
ФНО-α	Способствует развитию ИР		Стимулирует развитие некроза и апоптоза
ИЛ-6	Способствует развитию ИР. Блокирует инсулиновую сигнальную цепь		Провоспалительный эффект
Резистин	Способствует развитию ИР (но не в ткани печени)		Провоспалительный эффект

PPAR-альфа – рецептор-альфа активации пролиферации пероксисом.

Нарушения липидного обмена являются одной из ключевых причин отложения жира в печени. Соответственно, адипокины (цитокины, вырабатываемые жировой тканью), регулирующие липидный обмен, принимают активное участие в патогенезе НАЖБП.

Важнейшая роль среди них принадлежит адипонектину. Он повышает чувствительность к инсулину. При ожирении выработка адипонектина снижается, это способствует развитию ИР. У больных МАЖБП уровень адипонектина оказывается достоверно ниже уже в ранние стадии (даже до возникновения ожирения и СД 2-го типа). У здоровых людей после приема пищи с высоким содержанием жиров уровень адипонектина в крови увеличивается, тогда как у больных с НАСГ он остается низким. Предполагается, что причина нарушения регуляции адипонектина связана с генетическими факторами. Адипонектин усиливает утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот в печени, обладает противовоспалительным эффектом и через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2, а назначение рекомбинантного адипонектина улучшает как биохимические, так и гистологические параметры НАЖБП. Важность адипонектина в патогенезе НАЖБП подтверждается исследованиями, показавшими, что его уровень в сыворотке крови помогает отличить НАСГ от НАС.

Лептин – продукт экспрессии гена ожирения (*ob*), один из первых идентифицированных и наиболее изученных адипокинов, стимулирующих процессы фиброгенеза. Он секретируется преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, и его уровень в крови коррелирует с ИМТ. У лиц с ожирением уровень циркулирующего лептина повышен по сравнению с таковым у худых людей. У пациентов с НАЖБП выявлена корреляция уровня лептина крови с выраженностью стеатоза. Согласно многочисленным исследованиям, лептин усиливает фагоцитарную активность и выработку цитокинов

купферовскими клетками и макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода. Под воздействием лептина звездчатые клетки вырабатывают повышенное количество проколлагена I типа и потенцируют эффекты трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1). Более того, лептин уменьшает распад фибротического экстрацеллюлярного коллагенового матрикса. Помимо этого, лептин способен усиливать воспалительный ответ в пораженной ткани печени, поскольку под его воздействием происходит NF- κ B⁷-ассоциированное усиление выработки звездчатыми клетками печени белка моноцитарного хемоаттрактанта-1 (MCP-1) – хемокина, отвечающего за привлечение моноцитов и активированных Т-лимфоцитов. MCP-1 также стимулирует миграцию клеток Ито к местам поражения с помощью аутокринных механизмов, еще более усиливая фиброгенный процесс.

Резистин – полипептидный гормон, принадлежащий к семейству малых, богатых цистеином, секреторных белков. Он был открыт тремя независимыми друг от друга исследовательскими группами, которые разными путями установили, что резистин является местом приложения противодиабетических препаратов тиазолидиндионов, продуктом секреции жировой ткани и гомологом провоспалительных белков. Кроме того, резистин является антагонистом инсулина, поэтому снижение его концентрации влечет за собой снижение уровня глюкозы в крови и улучшение инсулиночувствительности. В одном из исследований отмечено повышение уровня резистина плазмы и мРНК этого адипокина в жировой ткани у больных НАЖБП по сравнению с группой контроля, причем концентрация резистина находилась в прямой взаимосвязи с оценкой по шкале НАСГ.

⁷ Транскрипционный фактор NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»; англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

НАЖБП КАК СЛЕДСТВИЕ ИР ЖИРОВОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ



Краеугольным камнем проблемы взаимосвязи МАЖБП и МС является ИР, ее регистрируют у большинства пациентов с жировой болезнью печени. Взаимосвязь между отложением жиров в печени и ИР представлена балансом (иногда рискованным) между тремя основными тканями, потребляющими глюкозу: скелетными мышцами, жировой тканью и печенью.

ИР характеризуется снижением чувствительности периферических тканей (скелетных мышц, жировой ткани, печени) к инсулину, тогда как в нормальном состоянии глюкоза поступает в клетки, образуется гликоген, подавляется липолиз в жировой ткани и глюконеогенез в печени.

К проявлениям ИР относят снижение периферической (мышечной) утилизации глюкозы с развитием гипергликемии; увеличение гидролиза триглицеридов, содержащихся в жировых тканях, с высвобождением свободных (или неэтерифицированных) жирных кислот;

увеличение образования глюкозы в печени (в норме подавляется инсулином). В контексте связи ИР и МАЖБП важно, что вследствие гиперинсулинемии и часто наблюдающейся при ожирении активации симпатoadренальной системы в жировой ткани нарастает липолиз с высвобождением повышенного количества СЖК.

Печень реагирует на повышение уровня СЖК, глюкозы и инсулина в крови увеличением захвата жирных кислот и (как ни парадоксально) увеличением синтеза новых жирных кислот.

Степень захвата СЖК печенью пропорциональна плазменной концентрации СЖК. СЖК при их повышенной концентрации в плазме могут легко переноситься в гепатоциты по типу облегченной диффузии.

Повышенный синтез новых жирных кислот связан с двумя процессами.

1. После поступления в клетку глюкоза индуцирует путем связывания с фактором транскрипции ChREBP (белок, связывающий элемент ответа углеводов) свое расщепление в ацетил-коэнзим А – исходный продукт для синтеза жирных кислот.
2. С помощью транскрипционного фактора SREBP-1c (белок, связывающий регуляторный элемент стерина) инсулин активирует синтез жирных кислот.

Повышенный захват жирных кислот в сочетании с увеличенным синтезом новых жирных кислот ведет к увеличению пула СЖК и триглицеридов. Увеличение содержания СЖК может оставаться вначале компенсированным, т.е. пребывать на высоком насыщающем уровне за счет повышенного окисления СЖК в митохондриях и увеличенного выделения жирных кислот в форме триглицеридов в ЛПОНП. Это состояние пула триглицеридов не может поддерживаться на повышенном уровне, если не сохраняются увеличенными (а тем более снижаются) митохондриальное окисление жирных кислот и/или секреция ЛПОНП гепатоцитами.

Уменьшение митохондриального β-окисления связано, по-видимому, со снижением выработки фактора транскрипции PPARα (рецептор-активации пролиферации пероксисом) жировой ткани при ожирении и гипергликемии и, возможно, с уменьшением уровня адипо-

нектина. У здоровых лиц фактор транскрипции PPAR α повышает образование ферментов окислительного расщепления жирных кислот и митохондриального транспортного белка. Таким образом, уменьшение уровня PPAR α у больных с МАЖБП ведет к снижению расщепления жирных кислот.

Снижение секреции триглицеридов в форме ЛПОНП обусловлено повышенным разрушением аполипопротеина В (ApoB) при длительно существующей выраженной гиперинсулинемии. Это приводит к дальнейшему увеличению пула ТГ в печени.

ПРИЧИНЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Наследственные факторы	Фосфорилирование инсулинового рецептора 1-го типа	Дисбаланс медиаторов жировой ткани
Мутации генов, ведущие к: <ul style="list-style-type: none"> • нарушению β-окисления СЖК; • экспрессии TNF-α; • снижению активности рецепторов адипонектина 	Фосфорилирование инсулинового рецептора 1-го типа, опосредованное действием TNF- α , вследствие: <ul style="list-style-type: none"> • избыточного бактериального роста; • эндотоксемии 	<ul style="list-style-type: none"> • Резистин \uparrow • Адипонектин \downarrow • Лептин \uparrow • ИЛ-6 \uparrow • АТII \uparrow

Внешние факторы: гиперкалорийная диета, низкая физическая активность

Уменьшение чувствительности тканей к инсулину и гиперинсулинемия способствует:

- 1) усилению скорости липолиза в жировой ткани;
- 2) повышению синтеза СЖК в печени;
- 3) снижению скорости β -окисления СЖК в печени.

Причины ИР изучены недостаточно. Изучение генетических факторов показало ее полигенный характер. Обсуждается роль наследственных факторов: мутация генов, регулирующих процессы β -окисления СЖК, окислительное равновесие в клетке и экспрессию ФНО- α .

Один из важных механизмов ИР – фосфорилирование инсулинового рецептора 1-го типа, опосредованное действием ФНО- α . Этот цитокин напрямую угнетает передачу в клетку инсулинового сигнала. В печени ФНО- α подавляет экспрессию генов, участвующих в поглощении и метаболизме глюкозы, окислении жирных кислот; увеличивает экспрессию генов, вовлеченных в синтез de novo холестерина и жирных кислот.

С открытием эндокринной функции жировой ткани появились данные, что развитие и прогрессирование ИР является следствием дисбаланса адипокинов: повышения уровней факторов, усиливающих ИР (лептин), и снижения уровня факторов, препятствующих ее развитию (адипонектин)]. Под влиянием гиперпродукции лептина при ожирении формируется резистентность не только к данному гормону, но и к инсулину.

ИЛ-6 отводится роль гепатоцит-активирующего фактора. И ФНО- α , и ИЛ-6 могут индуцировать синтез белков острой фазы воспаления, таких как фибриноген, СРБ, сиаловые кислоты и ряд других, способствуя тромбогенной трансформации сосудистой стенки и повышая риск ССЗ.

Определенную роль в развитии ИР и прогрессировании НАСГ играет ангиотензин II (АТII). АТII стимулирует рост и дифференцировку преадипоцитов, влияет на кровоток в жировой ткани и симпатическую активность в ней, тормозит липолиз, стимулирует липогенез, снижает инсулинзависимое поглощение глюкозы, увеличивает глюконеогенез в печени и гликогенолиз. Установлено, что он, способствуя синтезу коллагена и провоспалительных цитокинов, активизирует процессы фиброгенеза в печени.

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ НАЖБП



Реализация ИР осуществляется прежде всего на уровне гепатоцитов. Чрезмерное накопление СЖК в печени – следствие и усугубляющий фактор периферической ИР. СЖК метаболизируются одним из двух путей:

- 1) β -окисление в митохондриях с продукцией АТФ;
- 2) этерификация с образованием ТГ, которые либо встраиваются в состав ЛПОНП для экспорта, либо хранятся в гепатоцитах.

Митохондриальное β -окисление – это основной путь утилизации СЖК с формированием энергетического потенциала клеток. В митохондриях происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования, следствием этого становится истощение митохондрий

альной АТФ и перенос электронов непосредственно на молекулу кислорода с образованием его активных форм.

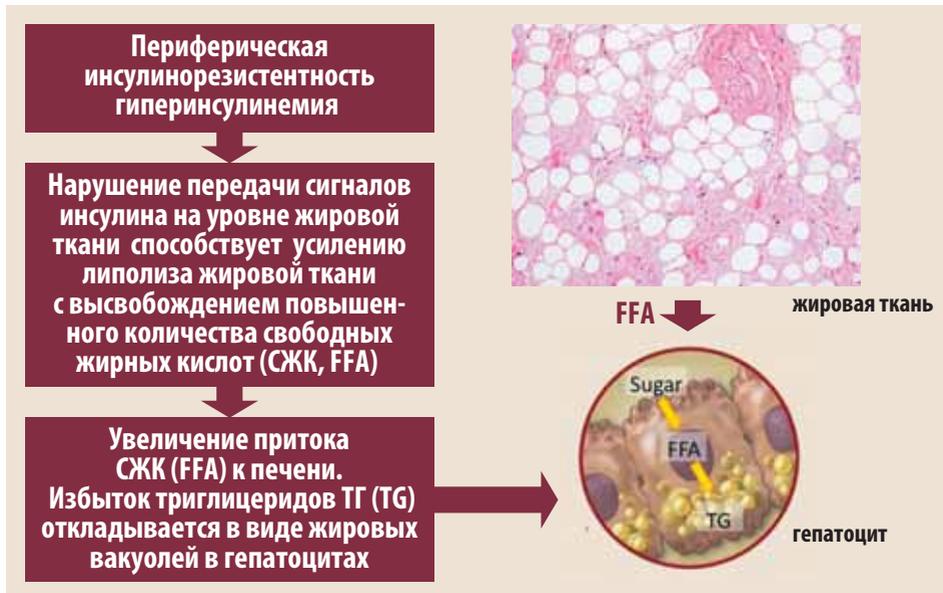
Дисфункция митохондриальной дыхательной цепи может напрямую вести к образованию активных форм кислорода⁸ (АФК), в т.ч. супероксидных анионов, а также малонового диальдегида и 4-гидроксиноненала. Нарушение оксидативной емкости митохондрий приводит к накоплению цитозольных жирных кислот. При этом активируются альтернативные пути – пероксисомное β -окисление и микросомное ω -окисление, что вызывает образование дополнительных активных форм кислорода. Микросомальное окисление жирных кислот катализируется изоферментами цитохрома P450 (CYP2E1, 4F10, 4A14).

Возрастающая интенсивность микросомального окисления сопровождается накоплением свободных радикалов (активных молекул кислорода). АФК – это относительно короткоживущие молекулы, вызывающие в основном локальные эффекты. Основная же их роль заключается в способности атаковать полиненасыщенные жирные кислоты и инициировать перекисное окисление (ПОЛ) полиненасыщенных жирных кислот клетке. Сами альдегиды, образовавшиеся при ПОЛ, нарушают клеточный гомеостаз. Они способны блокировать синтез нуклеотидов, снижают уровень естественного антиоксиданта глутатиона, повышают содержание провоспалительного цитокина ФНО- α , тем самым усиливая проникновение воспалительных клеток в печень, и вызывают активацию звездчатых клеток, стимулирующих фиброгенез. По такому сценарию развивается НАСГ, у некоторых больных прогрессирующий до стадии цирроза.

Помимо этого, СЖК могут оказывать прямое липотоксическое действие на гепатоциты в условиях недостаточности протективных механизмов, активируя большое количество сигнальных каскадов, приводя к апоптозу гепатоцитов и активации звездчатых клеток Ито.

⁸ АФК – собирательное понятие, включающее O_2^- – супероксидный анион, H_2O_2 – перекись водорода, HO^+ – гидроксильный радикал.

НАЖБП: ФОРМИРОВАНИЕ НАС



В 1998 г. британские исследователи С.Р. Day и О.Ф. James для объяснения патогенеза НАЖБП предложили теорию двух ударов, рассматривая в качестве первого удара стеатоз, а второго удара – стеатогепатит. Согласно этой гипотезе, нарушение обмена СЖК приводит первоначально к формированию стеатоза печени, который ассоциирован с целым рядом механизмов клеточной адаптации, а также с нарушением процессов сигнальной трансдукции, делая гепатоцит, уязвимым для второго удара. В качестве второго удара рассматривается инициация воспаления, приводящая к некрозу гепатоцитов, что в ряде случаев активирует процессы фиброгенеза, приводящие к развитию ЦП. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, являются нарушенные функции внутриклеточных структур митохондрий, а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, – реакции ПОЛ, секреция цитокинов.

В настоящее время от теории двух ударов развития НАЖБП отказались даже сами авторы, аргументируя тем, что у большинства пациентов первый удар – стеатоз – так стеатозом всегда и остается. При

этом НАС может быть фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, но пациентам не грозит смерть от печеночной недостаточности. У тех больных, у которых развивается и прогрессирует НАСГ, эти два удара развиваются параллельно.

С современных позиций патогенез МАЖБП рассматривается в рамках концепции множественных параллельных ударов. Согласно этой модели развитие и прогрессирование заболевания происходит в результате воздействия на печень разнообразных факторов (специфические генетические полиморфизмы, эпигенетические модификации, характер диеты, ожирение, гиподинамия, дисбаланс адипокинов, кишечный дисбиоз, СЖК, окислительный стресс и т.д.). У каждого пациента комбинации этих факторов могут различаться и динамически меняться в процессе прогрессирования заболевания.

С современных позиций формирование стеатоза печени (первый удар) можно представить таким образом. При совместном воздействии предрасполагающих и провоцирующих факторов нарушается передача инсулинового сигнала и формируется ключевое патогенетическое звено НАЖБП – инсулинорезистентность (ИР). Нарушение передачи сигналов инсулина на уровне висцеральной жировой ткани способствует неингибированному липолизу в жировой ткани. Это вызывает чрезмерный приток через систему воротной вены неэтерифицированных жирных кислот в печень, где они поглощаются гепатоцитами. В исследованиях установлено, что 60-80% СЖК у таких пациентов образуются при липолизе висцеральной жировой ткани, тогда как СЖК, получаемые с пищей, составляют всего 15%.

В гепатоцитах из СЖК (не израсходованных на β -окисление) синтезируются фосфолипиды, триглицериды, ЛПОНП (богатые триглицеридами). Так как СЖК в избыточном количестве оказывают цитотоксичное действие, образование ТГ в гепатоцитах в этих условиях может рассматриваться как адаптационный механизм организма.

Из печени высокие уровни Х-ЛПОНП секретируются в плазму, где из-за липолиза из Х-ЛПОНП вновь образуются СЖК и высокоатеро-

генные ремнантные (остаточные) частицы липопротеинов, богатые триглицеридами; из плазмы они снова поглощаются печенью, что еще больше повышает уровень СЖК в гепатоцитах, и стимулирует синтез Х-ЛПОНП, которые, в свою очередь, вторично снижают уровень Х-ЛПВП и увеличивают Х-ЛПНП. Таким образом, повышенные уровни СЖК приводят к снижению уровня «антиатерогенного» Х-ЛПВП и к образованию крайне атерогенных мелких плотных частиц Х-ЛПНП, к повышению плазменных уровней триглицеридов. Триглицериды в этой ситуации не могут быть утилизированы путем упаковки в ЛПОНП с целью выведения из печени. Поэтому избыток ТГ откладывается в виде жировых вакуолей в гепатоцитах и формируется жировая инфильтрация печени – стеатоз.

Перегрузка печени СЖК приводит к снижению связывания инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие ИР еще и на уровне гепатоцитов. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью.

В последние годы интенсивно изучаются молекулярно-клеточные механизмы развития НАЖБП, в первую очередь связанные с функциональной активностью печеночных рецепторов, в частности, печеночного фарнезоидного X-рецептора (FXR). FXR – рецептор желчных кислот, который экспрессируется в печени, кишечнике, почках и жировой ткани. Он является регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. FXR также контролирует метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, «метаболическую память» гепатоцита, чувствительность к инсулину периферических тканей (поперечнополосатых мышц и жировой ткани).

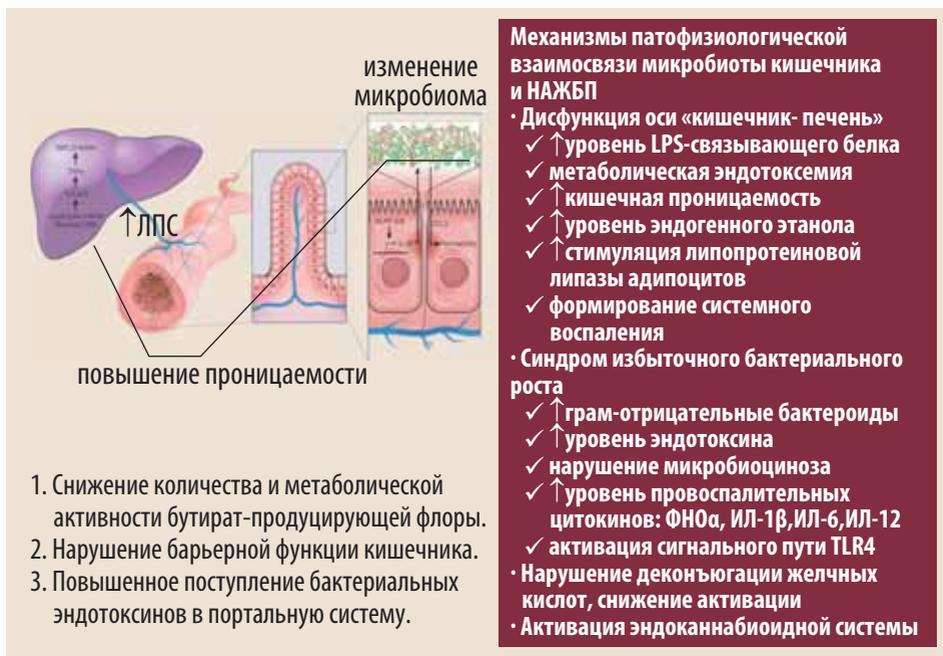
НАЖБП: ФОРМИРОВАНИЕ НАСГ



Нарушение баланса липидного метаболизма в печени приводит к образованию большого количества СЖК, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях.

СЖК обладают прямой и опосредованной ПОЛ токсичностью. Вызывают ингибирование К/NaАТФ-азы, угнетение гликолиза, разобщение окислительного фосфорилирования, активизацию PPAR-α пути утилизации избытка СЖК, прямое или опосредованное окислительным стрессом повреждение митохондрий, апоптоз и некроз гепатоцитов. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ и секрецию цитокинов, включая фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8). Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, TNF-α, IL-6, IL-8 являются активаторами стеллатных клеток Ито. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса – ЦП.

МИКРОБИОТА В ПОРОЧНОМ КРУГЕ НАЖБП



В настоящее время описан так называемый третий удар, который предполагает участие кишечной микробиоты в прогрессировании НАЖБП.

Печень и кишечник имеют общее эмбриональное происхождение, тесные анатомические и физиологические взаимосвязи. Дисфункция оси «кишечник-печень» может оказывать дополнительный параллельный удар, который приводит к стимуляции Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLRs) печени. Естественными лигандами TLR-4 являются липополисахариды, основным источником которых служат грамотрицательные микроорганизмы микрофлоры кишечника. Их гибель ведет к эндотоксемии, повышению уровня липополисахаридов в крови с последующей активацией рецепторов врожденного иммунитета. Эти рецепторы найдены в составе поверхностных мембран купферовских клеток. В результате взаимодействия TLR-4 с эндотоксином происходит избыточная продукция и накопление в гепатоцитах свободных радикалов и других токсических метаболитов, вызывающих окислительный стресс.

Установлено, что кишечная микробиота участвует в регуляции метаболических процессов в организме хозяина как на местном (дигестия и абсорбция макро- и микронутриентов), так и на системном (гомеостатическом) уровне (развитие вялотекущего системного воспаления, модуляция чувствительности тканевых рецепторов к инсулину, изменение тонуса каннабиоидной системы и т.д.) Более того, получены данные, свидетельствующие о том, что модуляция состава кишечной микробиоты повышает толерантность к пероральной нагрузке глюкозой, улучшает липидный спектр сыворотки крови и уменьшает выраженность стеатоза печени.

По данным литературы, СИБР выявляется у 50-75% больных НАСГ. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается у больных НАСГ с исходом в ЦП. По данным зарубежных и отечественных исследователей, СИБР выявляется у 49-60% больных ЦП. При этом все авторы сообщают о корреляции между СИБР и тяжестью заболевания печени.

На фоне хронического заболевания печени, сопровождающегося снижением секреции желчи, развивается недостаточность дуоденального антибактериального барьера, нарушается процесс гидролиза нутриентов, в первую очередь липидов, являющихся субстратом для СИБР. Контаминация тонкой кишки сопровождается воспалением слизистой оболочки, что способствует транслокации бактерий и их токсинов в кровеносное русло, развитию эндотоксемии (ЭТ). ЭТ представляет собой липополисахарид (ЛПС), являющийся облигатным компонентом наружной мембраны всех Гр-бактерий.

Развитие метаболической эндотоксемии связано не только и не столько с увеличением бактериальной нагрузки (увеличение условно-патогенных и патогенных видов), сколько с изменением проницаемости кишечного барьера. Установлено, что нарушение состава кишечной микробиоты сопровождается повреждением белков, так называемых tight-junction – «плотных контактов» (золидина и окклюдина), ответственных за эффективность барьерной функции кишечного эпителия. Повышенная проницаемость кишечника в 5 раз чаще встречается у пациентов с НАЖБП в сравнении со здоровыми

людьми, при этом риск формирования повышенной проницаемости кишечника у данных пациентов увеличивается более чем в 30 раз при формировании НАСГ. В свою очередь, снижение детоксикационной функции микрофлоры при дисбиозе кишечника способствует увеличению нагрузки на ферментативные системы печени.

Несмотря на широкое микробное разнообразие, наиболее распространены 4 типа кишечных бактерий: фирмикуты и бактероиды, которые составляют 90% микробиома, а также актинобактерии и протеобактерии. При ожирении увеличивается относительная доля фирмикутов по отношению к бактероидам. Одним из возможных объяснений этого служит то, что фирмикуты, содержащие больше генов, ассоциированных с метаболизмом углеводов и липидов, обеспечивают более полный метаболизм данных энергетических ресурсов и гликолиз.

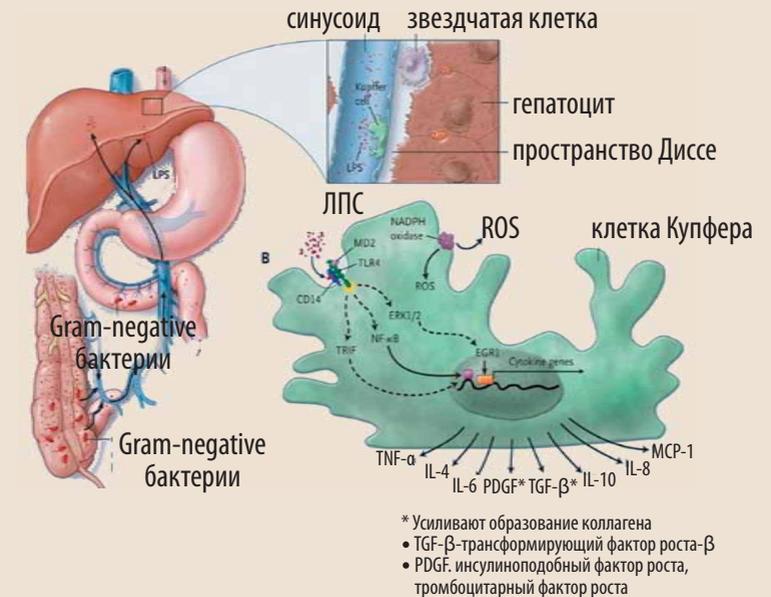
Одним из дополнительных механизмов, связывающих ИР с кишечным дисбиозом, является нарушение метаболизма желчных кислот. Желчные кислоты регулируют метаболизм и воспаление посредством ядерного рецептора фарнезоида X и рецептора G белка Takeda 5, которые обладают функцией контроля метаболизма желчных кислот, липидов и углеводов, а также регулируют функцию экспрессии воспалительных генов.

Высокая метаболическая активность бактерий может приводить к дефициту холина – фосфолипидного компонента клеточной мембраны, который играет ключевую роль в липидном метаболизме печени. С помощью холина происходит сборка ЛПОНП. Поэтому чрезмерное уменьшение общего пула холина приводит к накоплению триглицеридов в печени. В процессе исследований установлено, что у пациентов с выраженной формой НАЖБП отмечался низкий уровень холина из-за его повышенного распада и увеличение концентраций *Erysipelotrichia* (вид Firmicutes). Кроме того, изменение метаболизма холина провоцирует образование такого токсичного продукта, как метиламин, который впоследствии преобразуется в другое не менее токсичное вещество – триметиламин, влияющий как на воспалительный процесс в печени, так и на глюкозный гомеостаз и развитие атеросклероза.

Дополнительным фактором влияния микробиоты кишечника на формирование НАЖБП является синтез микробиотой эндогенного этанола. Этанол и продукты его метаболизма (ацетальдегид и ацетат) индуцируют образование АФК звездчатыми клетками и клетками Купфера. Кроме того, ацетат является субстратом для синтеза СЖК.

НАЖБП И КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ

- ↑ ЛПС (гепатотоксины) → недостаточность ретикуло-эндотелиальной системы печени → повреждение клеток → воспалительный ответ → ↑ полиморфно-ядерных клеток, выделяющих реактивные кислородные метаболиты, протеазы → прогрессирующее повреждение печени → НАСГ
- ↑ ЛПС → активация клеток Купфера → ↑ индукция NF-κB, TNF-α, IL-1β, IL-6, TGFβ → активация звездчатых клеток → ↑ фиброгенез
- ↑ ЛПС → каскад воспаления через толл-подобные рецепторы (TLR) → активация звездчатых клеток → фиброгенез



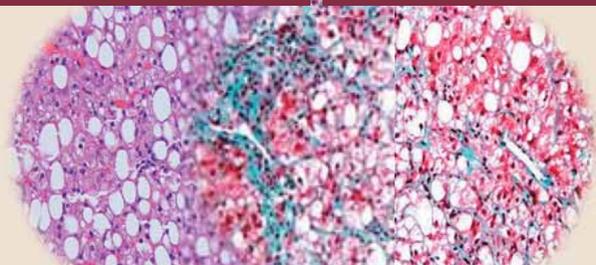
Энтеральное звено участвует как в формировании НАС, так и в индукции оксидативного стресса в печени и прогрессировании НАСГ. ЭТ – один из самых мощных инициаторов воспалительной реакции.

Повышенная циркуляция ЭТ в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем воздействия на их специальные рецепторы (толл-подобные рецепторы и др.), фибробласты, звездчатые клетки. Как результат – увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1,-6 (ИЛ-1,-6) и фактора некроза опухоли α – (ФНО α)). Это способствует окислительному стрессу и стрессу эндоплазматического ретикулума, активации и пролиферации звездчатых клеток печени и развитию фиброза при стимуляции трансформирующего фактора роста- β . Дисрегуляция провоспалительных цитокинов и адипокинов всегда выявляется у пациентов НАЖБП, что прямо или косвенно, главным образом через сигнальный путь TLR4, приводит к повреждению гепатоцитов.

СПЕКТР МЕХАНИЗМОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ ПРИ COVID-19

прямая цитотоксичность вследствие активной репликации вируса в клетках печени с участием АПФ2 в качестве рецепторов для внедрения в клетку

иммунная активация и воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами с инициацией цитокинового шторма и полиорганной недостаточности



лекарственное повреждение печени в рамках прямой гепатотоксичности лекарственных препаратов

реактивация ранее существовавших заболеваний печени, прогрессирование НАЖБП, прогрессирование и декомпенсация цирроза печени

В ретроспективных наблюдениях продемонстрировано, что пациенты с НАЖБП могут иметь более высокий риск прогрессирования заболевания COVID-19. Так, в китайском ретроспективном наблюдении за 202 пациентами с подтвержденным COVID-19 и верифицированным диагнозом НАЖБП у пациентов с НАЖБП отмечались более высокий риск прогрессирования заболевания (44,7% (34/76) против 6,6% (5/126); $p < 0,0001$), более высокая вероятность нарушения функции печени (70% (53/76) против 11,1% (14/126); $p < 0,0001$) и более длительное время выделения вируса ($17,5 \pm 5,2$ дня против $12,1 \pm 4,4$ дня; $p < 0,0001$) по сравнению с исходно здоровыми пациентами с COVID-19. Авторы отметили, что повреждение печени у пациентов с COVID-19 было частым, но легким по природе, что согласуется с результатами других наблюдений. Характер повреждения печени носил преимущественно гепатоцеллюлярный, а не холестатический характер. Данный факт интересен тем, что холангиоциты имеют высокую экспрессию рецептора АПФ2 с высоким сродством к шиповидному белку SARS-CoV-2.

Результаты посмертных биопсий у пациентов с COVID-19 показали умеренный микровезикулярный стеатоз, умеренную лобулярную и портальную активность. Это говорит о том, что повреждение могло быть вызвано инфекцией SARS-CoV-2, но не позволяет исключить и лекарственное повреждение печени, а также развитие гипоксических состояний. Результаты аутопсии печени включают гепатомегалию, дегенерацию гепатоцитов, очаговый некроз, нейтрофильную, лимфоцитарную и моноцитарную инфильтрацию, синусоидальную дилатацию, застой и микротромбозы. Однако гистологических признаков повреждения печени, приводящих к печеночной недостаточности, повреждений желчных протоков не наблюдалось.

Наличие НАЖБП увеличивает риск неблагоприятного исхода COVID-19.

Рассматривается несколько возможных механизмов повреждающего воздействия коронавирусной инфекции на печень.

Механизмы прямого воздействия вируса SARS-CoV-2 на печень (прямая цитотоксичность). Как известно, SARS-CoV, равно как и SARS-CoV-2, используют АПФ2, которые широко распространены в клетках многих органов, в качестве рецепторов для внедрения в клетку. Уровень экспрессии АПФ2 в холангиоцитах значительно выше, чем в гепатоцитах (а также клетках Купфера и эндотелиальных клетках), но сопоставим с уровнем в альвеолярных клетках 2-го типа в легких, что делает печень потенциальной мишенью для вируса. Кроме того, SARS-CoV через специфический белок 7a способен индуцировать апоптоз в клеточных линиях различных органов (включая легкие, почки, печень) каспазозависимым путем. Это свидетельствует о возможности непосредственного воздействия SARS-CoV на ткань печени. Исходя из этих данных, можно предположить, что нарушения в биохимических показателях печени у пациентов с COVID-19 связаны не с повреждением гепатоцитов, а с дисфункцией холангиоцитов и другими причинами, такими как лекарственная гепатотоксичность и системная воспалительная реакция, вызывающими повреждение печени. Экспериментальные результаты продемонстрировали, что повышенная регуляция экспрессии АПФ2 при остром вирусном повреждении печени может быть вызвана компенсаторной пролиферацией гепатоцитов. При этом, как правило, у пациентов с COVID-19 повышаются в основном уровни аминотрансфераз, но не щелочной фосфатазы.

Иммуноопосредованное повреждение печени может быть связано с синдромом активации макрофагов в контексте гипервоспалительного синдрома, характеризуемого цитокиновым штормом, COVID-19-ассоциированной коагулопатии и полиорганной недостаточности в рамках тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19. Инфекция SARS-CoV-2 и связанные с ней иммунные изменения могут рассматриваться как второе попадание в печень с простым стеатозом и способны усиливать повреждение печени с прогрессированием в стеатогепатит. Более высокая частота повреждений печени отмечается у пациентов с НАСГ и фиброзом.

В случаях COVID-19 с летальным исходом частота поражений печени может достигать 58,1-78%. Отличительной чертой COVID-19 является дыхательная недостаточность. Поэтому гипоксический гепатит из-за аноксии часто встречается в тяжелых случаях. Тяжелая гипоксия, аноксия гиповолемия считаются основной причиной ишемического/гипоксического повреждения печени в случаях COVID-19 с острой легочной недостаточностью и/или шоком. Данное повреждение печени связано с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием и изменениями проницаемости митохондриальной мембраны и обычно проявляется высоким цитолизом. Кроме того, предполагают, что неструктурные белки SARS-CoV-2 видоизменяют структуру гемоглобина в эритроците, что приводит к нарушению транспорта кислорода, диссоциации железа, образованию порфирина, повышению уровня ферритина. Такое воздействие может привести к усилению воспалительных процессов в легких, развитию окислительного стресса, гипоксемии, гипоксии, симптомов острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности.

Наиболее частая причина развития повреждений печени при COVID-19 ассоциируется с лекарственно-индуцированными повреждениями печени, которые являются следствием применения этиотропного лечения инфекции SARS-CoV-2 и патогенетической терапии COVID-19. В период пандемии в первоначальных клинических руководствах рекомендовались препараты для лечения SARS-CoV-2-инфекции, причем некоторые из них, в том числе лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, азитромицин, умифеновир, фампиправир, рекомбинантный интерферон бета-1b, обладают потенциальной гепатотоксичностью.

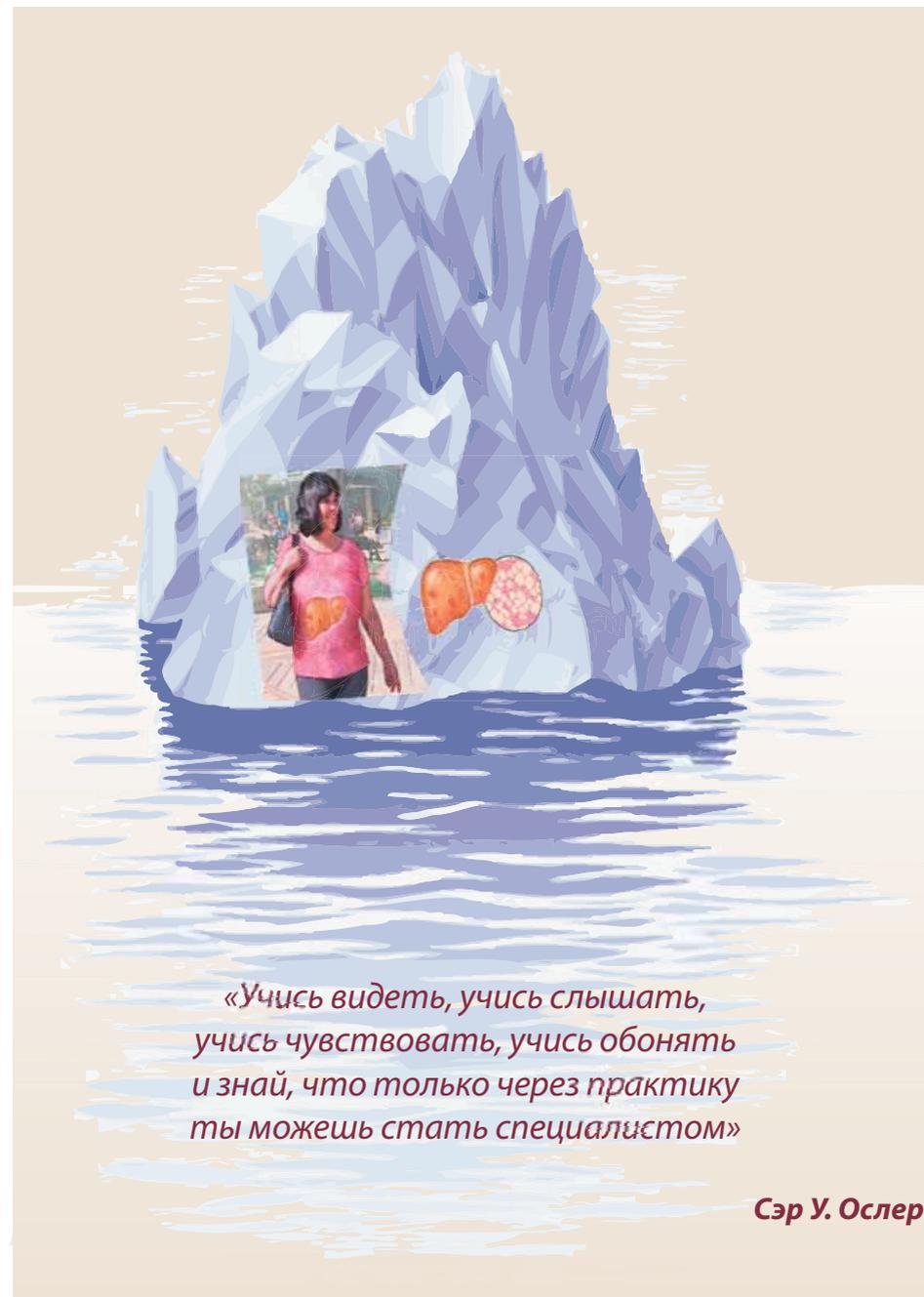
Повреждение печени может быть связано и с нарушением врожденного иммунитета к вирусу. В частности, в тонкой кишке имеются в значительном количестве рецепторы АПФ2. Обсуждается возможность циркуляции вируса через ретикулярную систему печени с учетом интенсивности кровотока по системе воротной вены из тонкой кишки. Печень содержит наибольшее количество макрофагов (клеток Купфера) в организме и является мощным продуцентом цитокинов. Нарушение врожденного иммунного статуса печени может

играть решающую роль в исходе COVID-19. Воспалительные процессы, которые контролируются макрофагами, ключевым компонентом врожденного иммунитета, играют важную стимулирующую роль в патогенезе НАЖБП. Воспаление при МС кардинально отличается от острого классического воспаления, наблюдаемого при бактериальных инфекциях, когда сильный иммунный ответ сопровождается устранением возбудителя и быстрым разрешением до исходного уровня (в случае успеха). Вместо этого метаболическое воспаление характеризуется постоянным, слабым, стерильным воспалением. С этой точки зрения медиаторы воспаления при МАЖБП можно рассматривать как метаболические гормоны, регулирующие сигнализацию инсулина. Ожирение и нарушение обмена веществ можно охарактеризовать как воспалительные расстройства низкой степени тяжести, при которых провоспалительные молекулы способны функционировать как метаболические гормоны и влиять на передачу сигналов инсулина.

Пациенты с НАЖБП в период пандемии COVID-19 нуждаются в наблюдении и продолжении (или начале, если ранее не проводилась) терапии, направленной на снижение выраженности повреждения печени, степени стеатоза и стадии фиброза, нормализации активности печеночных трансаминаз. Терапия пациентов с НАЖБП должна включать использование гепатопротективных препаратов с высоким профилем безопасности и минимальным риском лекарственных взаимодействий. Примером такого препарата при НАЖБП является УДХК (Урсофальк®).

Все пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в дальнейшем наблюдении для оценки отдаленных последствий.

ДИАГНОСТИКА НАЖБП



*«Учись видеть, учись слышать,
учись чувствовать, учись обонять
и знай, что только через практику
ты можешь стать специалистом»*

Сэр У. Ослер

НАЖБП обычно диагностируется случайно при обследовании пациента по другому поводу. Печень – один из самых надежных, молчаливых и терпеливых органов, который чаще всего дает знать о своих страданиях только тогда, когда резервов для восстановления больше нет.

Коварством НАЖБП является либо отсутствие, либо минимальность клинических проявлений. Пациенты с НАЖБП, как правило, не предъявляют жалобы, обычно их озадачивают или неожиданно обнаруженные отклонения в показателях биохимических тестов, или беспокоит случайно выявленное при ультразвуковом исследовании (УЗИ) небольшое увеличение печени. Изменения в лабораторных показателях, как правило, незначительны.

Однако, в связи с тем что НАЖБП является прогрессирующим заболеванием, ассоциирующимся с формированием фиброза и цирроза печени, и связана с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф, обследование таких пациентов является актуальной мультидисциплинарной проблемой, с которой ежедневно сталкивается большое количество практикующих врачей разных специальностей. НАЖБП повышает риск смертности от ССЗ в 2 раза, оказывает существенное влияние на клиническое течение всех компонентов МС. При этом жировая дегенерация печени у больных НАЖБП может возникнуть задолго до развития МС и создать существенные предпосылки для развития возможных метаболических нарушений.

Для диагностики заболевания необходимо использовать все доступные методы, включающие тщательный расспрос пациента, осмотр, исследование крови (общий и биохимический анализы, тест ФиброМакс), инструментальные исследования (УЗИ, эластография, а иногда и магнитно-резонансная томография, пункционная биопсия), что позволит верифицировать диагноз, определить степень активности воспалительного процесса и стадию фиброза печени, назначить комплексную терапию, направленную на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс.

НАЖБП: ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Стадии НАЖБП	Клинические проявления и симптомы
НАЖГ 	Клинические проявления и жалобы, как правило, отсутствуют. Симптомы проявлений МС: висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, признаки нарушения обмена глюкозы
НАСГ 	Жалобы неспецифические, как правило, не коррелируют со степенью активности патологического процесса в печени. На стадии фиброза клинические проявления опосредованы возникновением спленомегалии (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), развитием портальной гипертензии
ЦП 	Симптомы печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии

Диагностика жировой болезни печени может начаться на разных стадиях патологического процесса: стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз.

В целом для НАЖБП характерно бессимптомное течение. Простой стеатоз печени обычно выявляется случайно при УЗИ органов брюшной полости. В повседневной практике врач может заподозрить НАСГ по наличию синдрома цитолиза (\uparrow АЛТ, \uparrow АСТ) и/или выявленной гепатомегалии, обнаруженной при обследовании по другому поводу.

Часть пациентов предъявляют жалобы неспецифического характера: 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.

Достаточно характерным для клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса дисфункции желчевыводящих путей: до 30% больных НАСГ предъявляют жалобы на чувство распи-

рания в правом подреберье длительностью от 30 мин. и более; иногда постоянные, тупые, ноющие, неинтенсивные, периодически усиливающиеся болевые ощущения в правом подреберье. Болевой синдром обычно не нарушает ежедневную деятельность пациента.

В тех случаях, когда НАЖБП приводит к развитию цирроза печени, появляются симптомы, которые служат проявлением печеночной недостаточности или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, энцефалопатия.

Но чаще пациенты обращаются к врачу по поводу жалоб, не связанных с заболеванием гепатобилиарной системы, а именно по поводу артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических сосудов, суставов, ожирения, СД 2-го типа и т. д., и в этой ситуации, как правило, НАЖБП устанавливается как диагностическая находка.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЖБП

Сердечно-сосудистые заболевания	Синдром обструктивного апноэ сна	Гиперферритинемия
Сахарный диабет 2-го типа		Дефицит витамина D
Ожирение по висцеральному типу		Гиперурикемия
Гипотиреоз		Стеатоз поджелудочной железы
Поликистозный овариальный синдром	ГЭРБ	Функциональные расстройства желчного пузыря и ЖКБ

Заболевание, как правило, впервые диагностируется при диспансеризации или обследовании по поводу других заболеваний. Поразительная полиморфность НАЖБП проявляется многообразием сопутствующих патологических состояний, объединенных с ней как совместными факторами риска, так и общими взаимоотягивающими патофизиологическими механизмами. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что коморбидность при НАЖБП распространяется не только на ССЗ или нарушения углеводного и/или жирового обмена, традиционно рассматриваемые в рамках метаболических нарушений.

Основываясь на современных данных, представляется целесообразным проведение скрининга на наличие НАЖБП у пациентов с гипотиреозом, синдромом поликистозных яичников, хронической болезнью почек, синдромом обструктивного апноэ сна, остеопорозом, аденомами толстой кишки и др. Неслучайно НАЖБП называют драматической конгломерацией взаимосвязанных патофизиологических печеночных процессов в калейдоскопе системных метаболических нарушений.

Снижение продукции тиреоидных гормонов, как правило, протекает в альянсе с нарушениями липидного обмена и развитием висцерального ожирения – основными факторами риска НАЖБП.

У молодых женщин с признаками гирсутизма, олиго- и аменореей вероятно ожидается ассоциация НАЖБП с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). В основе повышенной продукции андрогенов яичниками при СПКЯ лежат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, вызванные ожирением. 60% пациенток с СПКЯ имеют избыточную массу тела или страдают ожирением, у 50% из них диагностируется НАЖБП.

Исследования последних несколько лет свидетельствуют о прямой связи между НАЖБП и хронической болезнью почек (ХБП), при этом прослеживается прямая корреляционная связь между стадией фиброза печени и стадией ХБП.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) клинически проявляется громким храпом с остановками дыхания во сне на фоне частичной или полной обструкции дыхательных путей. Интермиттирующая гипоксия, сопровождающая СОАС, вызывает значительное повышение уровня высокоактивных свободных радикалов кислорода, провоцируя окислительный стресс и воспаление – ключевые факторы развития НАЖБП.

Связь НАЖБП, ЖКБ и холецистэктомии комплексная и многогранная. Не вызывает сомнений факт повышенного риска ЖКБ у пациентов с НАЖБП, что связано в первую очередь с общими патогенетическими механизмами. К ним относятся центральная и периферическая инсулинорезистентность, изменение экспрессии транскрипционных факторов (печеночного X-рецептора, фарнезоидного X-рецептора) и мембранных рецепторов желчных кислот (TGR5). Одновременно предполагается влияние ЖКБ на течение НАЖБП, хотя патогенетические факторы этой ассоциации пока остаются неизвестными. В последние годы появились убедительные данные о роли холецистэктомии в прогрессировании НАЖБП, что может быть обусловлено развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, а также нарушением эндокринного баланса и сигнальной функции желчных кислот.

КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ПРИ СБОРЕ АНАМНЕЗА У ПАЦИЕНТА С ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ НАЖБП

	Вопрос	Возможная клиническая интерпретация
1	Как давно определяются изменения крови и/или печени при УЗИ	≥ 6 месяцев – процесс, вероятно, хронический ≤ 6 месяцев – процесс может быть острым
2	Каковы ваши пищевые привычки, какие продукты преобладают в пищевом рационе. Употребляете ли вы сладкие газированные напитки	Возможно чрезмерное влечение к углеводам, нарушения пищевого поведения (синдром вечерней и ночной еды, пищевой гедонизм)
3	Употребляете ли вы алкоголь (в том числе слабые алкогольные напитки). Как часто и в каком количестве	Употребление опасных доз алкоголя служит фактором риска развития алкогольной болезни печени
4	Имеются ли у вас (у родственников) какие-либо хронические заболевания, особенно заболевания печени	Ожирение, СД 2-го типа, гиперлипидемия являются факторами риска НАЖБП
5	Переносили ли вы когда-либо оперативные вмешательства, травмы, переливание крови или ее компонентов, в т.ч. и в раннем возрасте	Позволяет уточнить возможность вирусного поражения печени как причины выявленных отклонений в биохимических тестах
6	Переносили ли вы вирусную инфекцию (прежде всего COVID-19)	Перенесенная вирусная инфекция может быть причиной цитолитического синдрома
7	Какой образ жизни вы ведете (активный, малоподвижный)	Гиподинамия является фактором риска НАЖБП

Следует отметить, что из-за наметившейся у населения тенденции самостоятельного обращения в диагностические лаборатории с целью проведения клинического и биохимического анализов крови увеличился поток пациентов с «бессимптомными» изменениями в биохимических тестах крови. Анализ структуры заболеваний печени показывает, что чаще всего в клинической практике это связано с НАЖБП.

Для уточнения причины, повлиявшей на изменения в состоянии пациента и/или приведшей к «бессимптомному» повышению трансаминаз, на первом этапе обследования необходимо тщательно проанализировать анамнестические сведения. Поскольку не все паци-

енты могут четко сформулировать свои мысли и последовательно изложить объективные факты, пациенту рекомендуется ответить на ключевые вопросы.

Малоподвижный образ жизни, низкая физическая активность, нарушение питания (резкое сокращение или увеличение калорийности пищи, чрезмерное употребление животных жиров, быстро усвояемых углеводов, фруктозо-содержащих напитков) могут выступать в роли первичных факторов риска НАЖБП. При опросе пациента в обязательном порядке уточняется предшествующий данному обращению прием лекарственных препаратов (амиодарон, аспирин, глюкокортикоиды, дилтиазем, нифедипин, тамоксифен, метотрексат и др.), а также наличие эпизодов парентерального питания, голодания, быстрого снижения массы тела, воспалительных и иммуноопосредованных заболеваний кишечника, хирургических вмешательств (особенно проведенных на органах пищеварения – гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тонкой кишки и т.п.).

Исключение алкогольной этиологии является одной из первых задач при обследовании этой категории пациентов. Приемлемой дозой употребления алкоголя у пациентов, которым диагностируется НАЖБП, следует считать не более 210 мл этанола в неделю для мужчин и не более 140 мл в неделю для женщин. С другой стороны, есть данные, что алкоголь является фактором прогрессирования НАЖБП независимо от количества потребления. Алкогольный гепатит может быть как самостоятельным заболеванием, так и развиваться на фоне уже сформированного стеатогепатита с фиброзом и/или ЦП.

Отягощенная наследственность заболеваниями сердечно-сосудистой системы и СД 2-го типа помогают в диагностическом поиске.

НАЖБП: ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

Данные осмотра:

- **Проявления МС**
 - ✓ признаки висцерального ожирения (антропометрические измерения: ИМТ, ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ)
 - ✓ повышение АД
- **Оценка размеров печени и селезенки** (умеренное увеличение печени, край ее закругленный, консистенция тестоватая, при фиброзе – плотная)
- **Выявление малых «печеночных знаков»:** телеангиоэктазии, пальмарная эритема и т.д.



Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185(1): 4-52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.

Проведение физикального обследования у пациента с подозрением на НАЖБП должно включать оценку антропометрических данных. Необходимо провести измерения окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), рассчитать отношение ОТ/ОБ, индекс массы тела (ИМТ).

У лиц европеоидной расы увеличение окружности талии (≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин), отношение ОТ/ОБ ($> 0,9$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин) в сочетании с повышенным ИМТ (ИМТ ≥ 25 кг/м²) являются значимыми критериями МС и НАЖБП. Соответствующие значения для лиц азиатской расы: ИМТ ≥ 23 кг/м², окружность талии для мужчин ≥ 90 см и для женщин ≥ 80 см.

Изменение строения тела, связанное с возрастом и циррозом (т.е. потеря мышечной и жировой ткани), могут маскировать существовавшее в прошлом выраженное и длительное ожирение.

Проведение физикального обследования у пациента с подозрением на НАЖБП должно быть направлено на выявление малых печеночных знаков, оценку размеров и консистенции печени, размеров селезенки, выявление желтухи и признаков портальной гипертен-

зии. На доцирротических стадиях НАЖБП и начальных этапах цирроза печени физикальные изменения со стороны печени могут не выявляться или ограничиваться незначительной гепатомегалией. При стеатозе и НАСГ обнаруживается умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут быть обнаружены «печеночные знаки», спленомегалия, асцит.

Для выявления групп риска стеатоза печени рекомендуется рассчитать индекс стеатоза (St-index) – (неинвазивный скрининговый метод оценки риска стеатоза печени). Индекс стеатоза (St-index) разработан российскими учеными на основе данных исследования DIREG2.

Для расчета величины индекса необходимы следующие данные о больном:

1. Возраст (кол-во полных лет)
2. СД 2-го типа – Есть (1) / Нет (0)
3. Соотношение талии (см) к росту (см) (Т/Р=...)

Расчетная формула:

Y (Индекс стеатоза или St-index) = $-3,5856 + 0,0141 \times \text{возраст} + 0,4711 \times \text{СД2} + 4,4373 \times \text{Т/Р}$

Значения:

$Y > 0,405$, риск стеатоза высокий (специфичность=91,4%)

$Y < -0,847$, риск стеатоза низкий (чувствительность=93,8%)

Тщательный анализ информации, полученной от пациента (жалобы, анамнез заболевания и жизни), и объективное обследование без дополнительных методов исследования обычно позволяют сформулировать предварительный диагноз НАЖБП каждому третьему пациенту, но без уточнения степени активности воспалительного процесса в печени и определения стадии фиброза печени.

СКРИНИНГОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Исследование	Причина повышения сывороточных трансаминаз
HBsAg	Вирусный гепатит В
Anti-HCV	Вирусный гепатит С
Гамма-глобулин	Аутоиммунный гепатит
Альфа-глобулины	Дефицит альфа-1-антитрипсина
Церулоплазмин сыворотки	Болезнь Вильсона (у пациентов молодого и зрелого возраста)
Гемоглобин, эритроциты, железо сыворотки	Нарушения обмена железа
Тиреотропный гормон	Нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз)
Липидограмма: триглицериды, общий холестерин, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП	Характерно для НАЖБП

Изменения биохимических тестов, бессимптомное повышение трансаминаз могут быть как связаны, так и необязательно ассоциированы исключительно с НАЖБП. Выполнение скрининговых лабораторных тестов позволяет в комплексе с анализом жалоб, анамнеза и осмотра пациента конкретизировать предварительный диагноз. Практическому врачу важно понимать, что пациенту необходимо провести все скрининговые тесты даже в том случае, когда диагноз, кажется, не вызывает сомнений, поскольку возможно сочетание двух и более заболеваний у одного пациента, например, сочетание НАСГ с вирусным гепатитом.

Хронические гепатиты В и С могут протекать незаметно для пациента, манифестируясь лишь на поздних стадиях, но у некоторых больных отмечается персистирующее бессимптомное или малосимптомное повышение трансаминаз. Поэтому даже при случайном отклонении в значениях сывороточных трансаминаз (особенно при впервые выявленном) необходимо исследование маркеров

гепатита В и С. Для пациентов с НАЖБП особенно важным является исключение маркеров вирусного гепатита С, т.к. в этом случае вирусное поражение может быть причиной возникновения и прогрессирования НАЖБП, особенно при инфицировании 3-м генотипом вируса.

Клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов должен выполняться всем пациентам. Снижение количества тромбоцитов является основанием для поиска гиперспленизма и цирроза печени. АСТ/АЛТ ≥ 1 + тромбоцитопения – рассматривается как ранний признак ЦП.

Исследование уровня гамма-глобулинов также должно быть обязательно включено в скрининговое обследование при бессимптомном повышении сывороточных трансаминаз. Женский пол, возраст до 30 или старше 50 лет (два пика заболеваемости аутоиммунным гепатитом – АИГ), отсутствие риска инфицирования вирусными гепатитами, алкогольного анамнеза, приема потенциально гепатотоксических лекарственных препаратов и других ксенобиотиков, изменений со стороны щитовидной железы и суставов, нормальный ИМТ определяют необходимость исключения у этой группы пациентов АИГ.

Наследственный гемохроматоз также характеризуется отсутствием клинических симптомов, персистирующим бессимптомным повышением трансаминаз, а т.к. часто ассоциируется с СД 2-го типа, обычно первоначально ошибочно рассматривается в рамках НАЖБП. Исследования сывороточного железа, насыщения трансферрина железом (скрининговый тест для дифференциации синдрома перегрузки железом), ферритина (может повышаться при воспалении, новообразовании) помогают дифференциальной диагностике с гемохроматозом.

Многообразие клинических проявлений болезни Вильсона делает необходимым включение этой патологии в дифференциальную диагностику у всех пациентов моложе 40 лет с бессимптомным или необъяснимым повышением сывороточных аминотрансфераз.

Поражение печени при заболеваниях щитовидной железы в большинстве случаев ограничивается бессимптомным изменением

лабораторных показателей и гораздо реже приобретает клиническое воплощение. Пациентам с повышением АЛТ и АСТ в сыворотке крови обязательным является исследование ТТГ (скрининговый тест для определения функции щитовидной железы). Особое значение это имеет для пациентов с субклинической формой гипотиреоза.

НАЖБП: ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ

- **Повышение АЛТ и АСТ ≤ 4 N**
 - 1) отражает клеточную дистрофию
 - 2) преобладает активность АЛТ (АСТ > АЛТ при АБП, фиброзе, болезни Вильсона)
 - 3) не является точным критерием тяжести и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза
- **Повышение ГГТ (может быть единственным отклонением в биохимических тестах)**
- **Повышение ЩФ у 1/3 пациентов, обычно ≥ 2 N**
- **Увеличение билирубина за счет прямой фракции в 1,5 раза в 20% случаев**
- **Липидный профиль**
 - 1) снижение ХС ЛПВП $< 0,9$ ммоль/л
 - 2) повышение триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л
- **Признаки инсулинорезистентности**
 - 1) инсулин в плазме натощак > 18 мкед/мл (базальная гиперинсулинемия)
 - 2) повышение уровня С-пептида
 - 3) показатель HOMA-IR $> 2,27$ [инсулин натощак (мкед/мл) x глюкоза плазмы натощак (моль/л) / 22,5]
- **Повышение уровня мочевой кислоты**

метаболические факторы риска

При НАС отклонения показателей печеночных тестов, как правило, отсутствуют, хотя в части случаев уже на стадии стеатоза выявляется повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы (γ ГТТ) в среднем до уровня 3-4 верхних пределов нормы (ВПН).

У многих пациентов с НАСГ отмечаются изменения только в печеночных функциональных тестах, особенно активности АЛТ и АСТ. Уровень сывороточных трансаминаз, отражающих клеточную дистрофию, обычно не превышает 4-5 ВПН. Крайне редко печеночные трансаминазы могут достигать десятикратного превышения ВПН, что требует дифференциальной диагностики с острым гепатитом прежде всего вирусного генеза. Чаще активность АЛТ превосходит АСТ. Но при трансформации НАСГ в цирроз начинает преобладать активность АСТ. При этом соотношение АСТ/АЛТ редко превышает 1,3 (возрастает при выраженном фиброзе). Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (когда соотношение АСТ/АЛТ часто >2), болезнью Вильсона (соотношение АСТ/АЛТ может превышать 4,5).

Анализируя цитолитический синдром, следует учитывать, что степень повышения АСТ и АЛТ не является точным показателем тяжести процесса и не всегда коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает ВПН \geq в 2 раза. Однако и нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени. Следует иметь в виду, что возможны колебания уровней АЛТ и АСТ в течение суток, физическая нагрузка снижает АЛТ на 20%, но повышает АСТ почти в три раза. На активность обоих ферментов – АЛТ, АСТ – прием пищи не влияет, но оба показателя возрастают на 4-50% при ожирении.

Может отмечаться умеренное повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), обычно \leq 2 ВПН у 1/3 пациентов. В отличие от ЩФ, уровень γ ГТП не повышается при повреждении костной ткани, сле-

довательно, одновременное увеличение ЩФ и γ ГТП является более специфичным для повреждения печени в сравнении с изолированным повышением ЩФ.

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

Нарушения белково-синтетической функции печени не характерно для НАСГ, они развиваются лишь при формировании ЦП. Но наличие гипоальбуминемии при НАСГ без трансформации в цирроз возможно у больных с диабетической нефропатией. Лабораторным признаком формирования ЦП и печеночно-клеточной недостаточности является снижение белково-синтетической функции печени, что проявляется тромбоцитопенией, гипербилирубинемией, снижением сывороточных уровней общего белка, альбумина, протромбинового индекса (ПТИ), а также факторов свертывания крови, синтезирующихся в печени. При выраженных нарушениях в коагулограмме (снижение ПТИ, удлинение АЧТВ и МНО) диагностируется геморрагический синдром. Но следует исходить из того, что ранние стадии ЦП не сопровождаются подобными изменениями, поэтому отсутствие отклонений в лабораторных параметрах не исключает ЦП.

Приблизительно у 50% больных с НАЖБП выявляются признаки нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии: повышение уровня ТГ \geq 1,7 ммоль/л, общего ХС, Х-ЛПНП \geq 1,7 ммоль/л с синхронным снижением Х-ЛПВП \leq 0,9 ммоль/л у мужчин и \leq 1,1 ммоль/л у женщин.

При подозрении на НАЖБП рекомендуется определение показателей углеводного обмена: уровня глюкозы, инсулина крови натощак (глюкозотолерантный тест по показаниям). ИР диагности-

руется при повышении уровня инсулина в плазме крови натощак (>18 мкЕд/мл) – базальная гиперинсулинемия с одновременным повышением С-пептида.

Наиболее часто применяемым методом оценки ИР является расчет индекса HOMA-IR (HOMeostasis Model Assesment) по формуле: $HOMA-IR = 10 \times G0/22,5$, где 10 – уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл), $G0$ – уровень глюкозы натощак (ммоль/л). Значение HOMA-IR у здоровых лиц менее 2,5, при нарушении толерантности к глюкозе, СД 2-го типа – более 4, значимую диагностическую ценность при НАЖБП имеет увеличение индекса HOMA-IR более 5.

Изменения иммунологических показателей обнаруживаются при первичном НАСГ у 10-25% больных в виде гипергаммаглобулинемии, повышения титра антител к ядерному антигену. При обнаружении у пациентов НАЖБП в сыворотке крови высоких титров аутоантител (антинуклеарный фактор, антигладкомышечные антитела) в сочетании с другими признаками иммунного воспаления необходимо провести полное обследование для исключения аутоиммунного заболевания.

У 20-60% пациентов отмечаются изменения в показателях обмена железа, включая содержание ферритина и трансферрина. При НАЖБП данные изменения, как правило, не связаны с гомозиготностью или гетерозиготностью по гену HFE.

Одним из маркеров НАЖБП может быть содержание в сыворотке крови фрагментов белка филамента цитокератина-18, образующегося при апоптозе в результате его расщепления активированными каспазами гепатоцитов. Повышение уровня фрагментов цитокератина-18 специфично для стеатогепатита, что позволяет дифференцировать его от стеатоза.

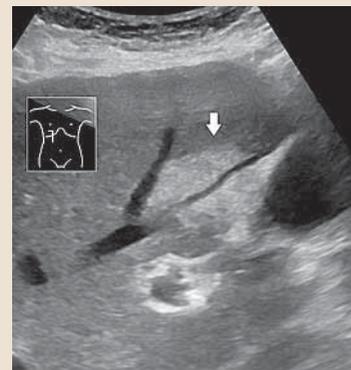
НАЖБП: УЗИ ДИАГНОСТИКА

Ультразвуковые признаки НАЖБП

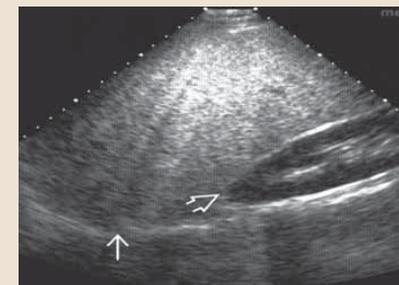
1. Диффузная гиперэхогенность печени и неоднородность ее структуры
2. Эхогенность печени превышает эхогенность почки и селезенки
3. Нечеткость или подчеркнутость сосудистого рисунка
4. Гепатомегалия различной степени выраженности
5. Дистальное затухание эхо-сигнала



Сонография печени в норме. Эхогенность печени и почек практически одинакова



Сонография печени при стеатозе. Очаговое повышение эхогенности печени. Отсутствие сдавления печеночной вены участками гипоэхогенной массы



Сонография печени при стеатозе печени. Увеличение размеров печени. Диффузное повышение эхогенности печени по отношению к почке

При подозрении на НАЖБП (в качестве первичного или сопутствующего заболевания) прежде всего необходимо подтвердить наличие стеатоза печени. В реальной клинической практике наличие стеатоза рекомендуется идентифицировать с помощью лучевой диагностики, предпочтительно методом ультразвукового исследования (УЗИ).

УЗИ рекомендуется в качестве метода первой линии диагностики. Оно позволяет не только достоверно выявить увеличение размеров печени и по косвенным признакам оценить степень стеатоза,

но также уточнить состояние желчевыводящих путей, определить признаки формирования портальной гипертензии.

Стеатоз печени при УЗИ можно заподозрить на основании следующих признаков: дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени пропорционально степени стеатоза (это обязательный и наиболее чувствительный признак жировой болезни печени), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость и обеднение сосудистого рисунка. Сосудистый рисунок печени при НАЖБП претерпевает изменения пропорционально значительности и степени выраженности дистрофических процессов. Стеатоз затрудняет визуализацию воротной и печеночных вен. Отмечается сглаженность (меньшая отчетливость) сосудистого рисунка, обусловленная в первую очередь ухудшением визуализации мелких печеночных вен, которые не выделяются на фоне высокоэхогенной паренхимы, но архитектура сосудов, проходящих сквозь участок жировой инфильтрации, не изменяется.

УЗ-критерии позволяют косвенно оценить степень тяжести стеатоза:

I степень – незначительное, диффузное увеличение мелких эхосигналов в паренхиме печени с нормальной визуализацией границ диафрагмы и внутрипеченочных сосудов;

II степень – сохраняется визуализация диафрагмы и сосудов крупного калибра; умеренное, диффузное увеличение мелких эхосигналов со слабо нарушенной визуализацией внутрипеченочного пространства;

III степень – отсутствует или резко снижена визуализация диафрагмы и сосудов системы воротной вены.

Наличие признаков стеатоза по данным УЗИ даже при неизмененных лабораторных тестах и исключении других этиологий жировой дистрофии является достаточным критерием для постановки диагноза НАЖБП, поскольку результаты биохимического анализа крови не всегда отражают наличие или отсутствие стеатоза печени и/или НАСГ.

При необходимости дополнительного подтверждения наличия избытка жира в печени рекомендуется использование МР-спектроскопии. На сегодняшний день МР-спектроскопия – единственный

метод, позволяющей неинвазивно количественно оценить содержание триглицеридов в печени. Ограничения применения данного метода обусловлены малой его доступностью и высокой стоимостью.

НАЖБП: УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА

Достоинства:

1. Неинвазивный доступный метод.
2. Достаточная специфичность для выявления стеатоза.
3. Легко осуществляется в обычной клинической практике.

Недостатки:

1. Для оценки стеатоза используются косвенные признаки: эхогенность и ослабление сигнала.
2. Использование ограничено при содержании жира в печени <20%.
3. Умеренная диагностическая точность, на которую оказывают существенное влияние такие характеристики, как ожирение, наличие сопутствующих заболеваний печени.
4. Зависимость интерпретации результатов от квалификации исследователя.
5. Ограниченная чувствительность и невозможность топографического сопоставления участков, представляющих интерес.



Гиперэхогенность паренхимы печени различной степени выраженности

Среди визуальных методов диагностики НАЖБП наибольшее распространение ввиду своей доступности получило УЗИ. УЗИ позволяет выявить ряд специфических для НАЖБП признаков и характе-

ризуется относительно высоким совпадением результатов у разных операторов, имеет преимущества при диагностике НАЖБП на стадии ЦП, особенно у пациентов, у которых отсутствуют клинические симптомы поражения печени.

Однако чувствительность и специфичность УЗИ зависят от распределения и содержания жира в печени. Порог детекции накопления жира в печени при УЗИ составляет 20% и более. Если содержание жира в печени $\geq 30\%$, то чувствительность и специфичность ультразвукографии достаточно высокие (89% и 93% соответственно), т.е. УЗИ больше пригодно для диагностики тяжелой степени стеатоза.

Кроме того, чувствительность метода снижают ожирение, сопутствующие заболевания печени (гепатиты С, В) и некоторые другие факторы, например, лимфаденопатия ворот печени или лимфедема в случаях вирусного гепатита В.

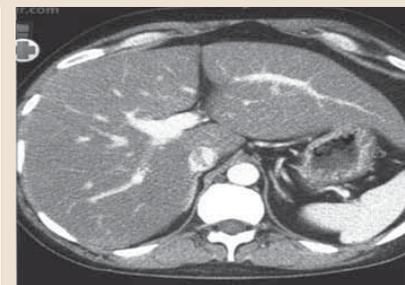
Анализируя результаты УЗИ, стоит учитывать, что оценка жировой дистрофии печени проводится на основании косвенного показателя – эхогенности. Стеатоз и фиброз печени часто существуют одновременно, обуславливая схожие сонографические изменения, что ограничивает значение УЗИ в дифференцировании фиброза с жировой инфильтрацией, количественной оценке стеатоза, в мониторинге эффективности терапии. УЗИ не позволяет с достаточной точностью интерпретировать очаговые жировые отложения.

И главное, при обследовании пациента с предположительным диагнозом НАЖБП необходимо четко понимать, что УЗИ не позволяет отличить стеатоз от стеатогепатита и установить этиологию выявленных изменений. Тем не менее это надежный и экономичный метод для начального обследования при предположении заболевания и/или для скрининга стеатоза печени в группах риска развития НАЖБП. Широкое применение УЗИ среди пациентов из групп высокого риска (лица с артериальной гипертензией, гиподинамией, избыточным питанием), позволит выявлять НАЖБП на ранней, потенциально обратимой стадии развития заболевания, когда изменения представлены только лишь жировой инфильтрацией печени, без признаков воспаления и фиброза, и комплексно подойти к лечению, основываясь на принципах персонализированной медицины.

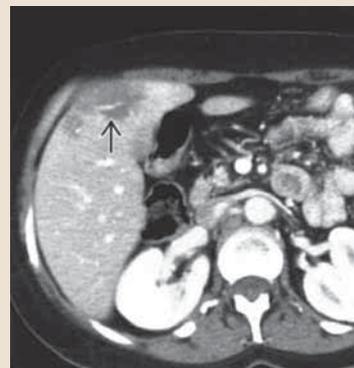
НАЖБП: КТ-ДИАГНОСТИКА СТЕАТОЗА

Признаки НАЖБП при КТ

1. Снижение рентгеноплотности печени на 3-5 HU, которая в норме составляет 50-75 HU.
2. Рентгеноплотность печени ниже по сравнению с селезенкой.
3. Более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вены в сравнении с плотностью ткани печени.



КТ с контрастным усилением (венозная фаза): гепатомегалия и жировая инфильтрация печени (преобладающая часть печени имеет плотность ниже, чем селезенка).



На аксиальной КТ с контрастным усилением визуализируются очаги стеатоза, которые окружают, но не смещают и не деформируют кровеносные сосуды, в просвете которых находится контраст.

Помимо УЗИ в рамках диагностики НАЖБП среди визуализационных методов исследования используются компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ).

Исследования последних лет показали низкую специфичность визуализации избытка жировых отложений в печени методом КТ. Поэтому, принимая во внимание высокую стоимость обследования, КТ не рекомендуется для широкого использования соб-

ственно диагностики НАЖБП, но показана для дополнительного обследования при очаговой жировой инфильтрации при недоступности МРТ.

КТ-диагностика НАЖБП основана на различиях между рентген-плотностью печени и селезенки. Инфильтрация печени жиром проявляется снижением денситометрического показателя паренхимы. Считается, что плотность печени должна быть на 5-8 ед. по шкале Хаунсфилда (HU) больше плотности селезенки. Если это соотношение обратное, то можно предполагать жировое поражение паренхимы печени.

Основными признаками НАЖБП при КТ являются: снижение рентгенологической плотности печени ниже 48 ед. HU (норма – 50-75 HU); более высокая рентгенологическая плотность селезенки, уменьшение индекса плотности печени $<0,8$ (расчетное соотношение плотности печени и селезенки), а также внутripеченочных 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. При жировой инфильтрации сосудистый рисунок печени сохраняется, хорошо прослеживаются разветвления воротной вены, которые относительно паренхимы печени часто имеют более высокую рентгеновскую плотность.

Применение контрастной КТ для идентификации стеатоза ограничено, т.к. на показатель ослабления разницы рентгеноплотности «печень – минус – селезенка» ощутимо влияют скорость введения контраста и время измерения. При проведении КТ с контрастным усилением следует учитывать, что изображения в артериальную фазу сканирования являются менее пригодными для диагностики

стеатоза. Напротив, в венозную или отсроченную фазу контрастного усиления плотность печени в случае стеатоза меньше плотности селезенки на ≥ 35 ед. HU и более.

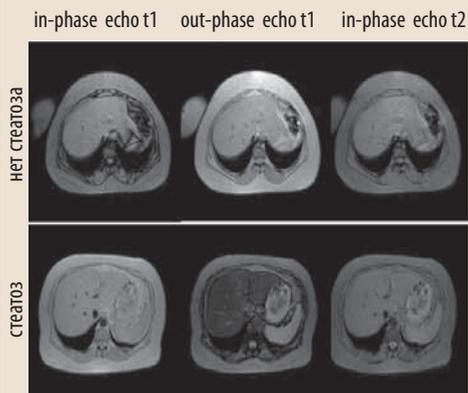
Чувствительность и специфичность КТ при диагностике НАЖБП по сравнению с биопсией печени составляют 82 и 100% соответственно и незначительно превосходят возможности УЗИ брюшной полости. Порог детекции накопления жира в печени при КТ составляет $\geq 30\%$. Данное обстоятельство, а также то, что больные при КТ получают лучевую нагрузку, не дает преимуществ КТ по сравнению с УЗИ органов брюшной полости.

Таким образом, КТ является методом выбора главным образом 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 типичного сосудистого рисунка внутри жировой перестройки, обычно лучше определяемого методом энергетической доплерографии.

Ограниченное снижение плотности чаще всего определяется возле серповидной связки (обусловлено недостатком питательных веществ в зонах сосудистого «водораздела»), изменения чаще больше выражены в правой доле печени, что связано с более развитым кровотоком по системе воротной вены в правой доле.

НАЖБП: МРТ-ДИАГНОСТИКА

- На МРТ мультиэхоградиентные эхо-изображения могут быть использованы для определения процентной жировой доли печени. Различные резонансные частоты между водой и жиром делают эту технику очень чувствительной и точной.
- Получение эхо-изображения в условиях «в фазе» и «вне фазы» (относящихся к относительным фазам протонных контингентов жира и воды) позволяет получить сигнал, пропорциональный контингенту воды и жира (или сигнал, пропорциональный воде минус жировой контингент).
- Определяемая с помощью МРТ доля жира, взвешенная по протонной плотности, – надежный, точный и воспроизводимый показатель для неинвазивной количественной оценки НАЖБП.



Стеатоз печени на МРТ.

Показана последовательность мульти-эхо МР в здоровой печени (верхний ряд) и печени с тяжелым стеатозом (нижний ряд).

В здоровой печени сигнал не сильно меняется в различных эхо. В стеатотической печени сигнал сильно варьируется между эхом фазы входа и выхода. В in-phase t1-взвешенном режиме определяется эффект «яркой печени», в out-phase t1 – снижение интенсивности сигнала в очагах стеатоза:

алгебраическая комбинация этих изображений может быть использована для точной количественной оценки стеатоза печени

В отличие от других методов визуализации, в которых для оценки стеатоза используются косвенные показатели (например, эхогенность при УЗИ и ослабление сигнала при КТ), в магнитно-резонансно-томографическом исследовании (МРТ) количественная оценка стеатоза выполняется путем измерения доли жира, взвешенной по протонной плотности (proton density fat fraction, PDFF). PDFF рассчитывают как отношение протонной плотности (количества протонов) печеночного жира к общей протонной плотности печени (количеству протонов жира и воды).

Определяемая с помощью МРТ доля жира, взвешенная по протонной плотности, – надежный, точный и воспроизводимый показатель

для неинвазивной количественной оценки НАЖБП. Очаги снижения интенсивности сигнала на t1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени.

МРТ обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средневывраженного и легкого стеатоза печени. Преимуществами современного МРТ-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. На диагностическую точность не оказывают существенного влияния демографические характеристики, показатели гистологической активности или наличие сопутствующих заболеваний печени.

МРТ обладает высокой специфичностью и чувствительностью для количественной оценки содержания жира печени: порог детекции накопления жира в печени при КТ составляет 5% и более. По результатам метаанализа диагностическая чувствительность МРТ диагностики НАЖБП составляет 100%, а диагностическая специфичность – 90,4%. Этот метод не несет лучевой нагрузки, что делает его оптимальным для мониторинга эффектов лечения, когда суммарная доза облучения имеет значение.

Внедрение режима МРТ с определением протонной плотности жировой фракции печени, характерной для стеатоза, является одним из наиболее перспективных направлений совершенствования визуализационной диагностики НАЖБП, если не принимать во внимание высокую стоимость исследования и то, что на плотность печени и, соответственно, точность результатов МР-эластографии также могут влиять перегрузка органа железом, холестаза и портальная гипертензия.

В настоящее время в клиническую практику при диагностике НАЖБП постепенно интегрируется метод протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС). Эта неинвазивная методика обладает большими преимуществами перед другими визуализационными методами исследования в диагностике стеатоза печени.

МРС базируется на принципе определения сигналов протонного резонанса, характерных для запасов триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах. В ходе верификационных исследований было выявлено, что уровень ТГ >55,6 мг/г свидетельствует о наличии стеатоза печени.

Все вышеперечисленные методы (УЗИ, КТ и МРТ) не позволяют оценить наличие признаков стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени, но обладают достаточной степенью точности для идентификации стеатоза при НАЖБП.

ОЦЕНКА СЛУЧАЙНО ВЫЯВЛЕННОГО СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ



Согласно национальным и европейским рекомендациям методом выбора при скрининге МАЖБП и выявления стеатоза является УЗИ. Следуя принципу ВОЗ, скрининговый тест должен обеспечивать высокую достоверность, надежность и приемлемость в обследо-

ванной популяции в дополнение к положительному балансу между результатом и затратами, а также быть доступным для последующего исследования в случае положительного теста. УЗИ полностью соответствует этому принципу и может использоваться для скрининга стеатоза печени.

Если у пациентов со стеатозом печени, случайно выявленным при амбулаторном обследовании с помощью УЗИ, имеются дополнительно признаки или симптомы печеночного заболевания и/или биохимические показатели, отражающие нарушения функции печени, это дает основания подозревать наличие НАЖБП.

Случайное обнаружение гиперэхогенной структуры печени при УЗИ является поводом для всестороннего изучения семейного и персонального анамнеза с целью выявления НАЖБП-ассоциированных заболеваний и проведения скрининговых лабораторных тестов для диагностики заболеваний печени. Изучение метаболических факторов должно включать тщательное исследование всех основных компонентов МС (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию) и альтернативных причин стеатоза печени, например, чрезмерное употребление алкоголя или использование лекарственных препаратов и/или инфицирование вирусом гепатита С, В.

Точно так же если у пациента с висцеральным ожирением и/или СД 2-го типа случайно выявлено повышение уровня печеночных ферментов, ему необходимо проведение УЗИ для исключения/подтверждения стеатоза печени.

Все больные с МАЖБП и СД 2-го типа или риском его развития должны быть включены в структурированную программу модификации образа жизни и направлены к эндокринологу для назначения оптимального лечения. Наличие ожирения является поводом для их включения в специальные программы снижения массы тела и направления к специалисту, занимающемуся проблемами ожирения.

В настоящее время взаимно отягощающее влияние НАЖБП на возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений. Поэтому в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП подчеркивается, что у лиц, подверженных высокому риску сердечно-

сосудистых заболеваний, должен проводиться скрининг на НАЖБП: УЗИ, биохимические анализы крови, включающие АЛТ, АСТ. При выявлении изменений показано дальнейшее обследование. При отсутствии изменений желательнее повторить скрининговое обследование через 3-5 лет в связи с возможностью последующего развития НАЖБП.

Наличие и стадия фиброза печени при НАЖБП являются основными факторами, определяющими прогноз: продолжительность жизни, развитие печеночных осложнений и ССЗ. Риск неблагоприятных исходов возрастает соответственно стадии фиброза. Поэтому при установлении диагноза НАЖБП дальнейшее обследование должно быть направлено на выявление наличия неинвазивных маркеров фиброза.

И хотя оптимальный порядок наблюдения за пациентами с НАЖБП до сих пор пока не определен, несомненно одно: курение этих больных должно включать не только стандартное биохимическое исследование крови с оценкой динамики печеночных показателей, но и неинвазивный мониторинг фиброза.

Пациенты с НАЖБП без ухудшения метаболических факторов риска должны проходить регулярное обследование с интервалом 2-3 года. Больные с НАСГ и/или фиброзом печени должны обследоваться ежегодно, а пациенты с НАСГ и циррозом печени – каждые 6 месяцев.

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП

- Биомаркеры и шкалы оценки фиброза, а также эластография – общепринятые неинвазивные методы выявления пациентов с низким риском развития выраженного фиброза/цирроза печени.
- Сочетание биомаркеров/шкал и показателей эластографии обеспечивает дополнительную диагностическую эффективность и позволяет в ряде случаев избежать биопсии печени.
- Мониторинг прогрессирования фиброза в клинической практике можно проводить с помощью комбинации биомаркеров/шкал и эластографии.
- При выраженном фиброзе или циррозе печени эффективность сыровоточных биомаркеров/шкал и/или эластографии недостаточна, диагноз необходимо подтверждать с помощью биопсии печени, учитывая клиническое состояние пациента.
- У некоторых пациентов с высоким риском прогрессирования болезни мониторинг должен включать повторную биопсию печени через 5 лет периода наблюдения.

Цель

1. Идентифицировать риск НАЖБП/НАСГ среди лиц с метаболическим синдромом.
2. Выявить лиц с фиброзом печени.
3. Мониторинг прогрессирования/ регрессии НАСГ.



Однако целесообразность оценки фиброза печени у больных НАЖБП по-прежнему вызывает вопросы у практикующих врачей. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, данная патология не имеет специфических клинических проявлений и не доставляет пациентам особого беспокойства, а с другой стороны, не все терапевты и врачи общей практики (да и некоторые гастроэнтерологи) достаточно ориентированы в возможностях современных неинвазивных методов в распознавании фиброза печени на ранних стадиях. В реальной практике выявление пациентов с легкой или умеренной формой фиброза (как правило, протекающей бессимптомно) имеет большое значение, т.к. позволяет внести изменения в образ жизни или курс лечения, прежде чем повреждение печени примет необратимый характер.

У пациентов с НАЖБП неинвазивные маркеры должны быть нацелены на следующее: а) идентифицировать риск НАЖБП/НАСГ среди лиц с метаболическим синдромом; в) выявлять лиц с худшим прогнозом; с) отслеживать прогресс заболевания; d) прогнозировать ответ на лечение.

Неинвазивные методы оценки фиброза печени основаны на двух разных принципах:

- 1) «биологическом», базирующемся на моделях количественного соотношения рутинных клинических и лабораторных параметров сыворотки, связанных со стадией фиброза. Выраженность фиброзных изменений в печени как критерий оценки стадии заболевания отражает дисбаланс качественных и количественных составляющих внеклеточного матрикса;
- 2) «физическом», связанным с анализом биомеханических свойств паренхимы печени, т.е. измерением плотности печени (эластография). Фиброз проявляется снижением эластичности⁹ и увеличением жесткости¹⁰ (плотности) паренхимы печени.

В клинической практике эти методы рассматриваются как взаимодополняющие. По некоторым оценкам использование неинвазивных маркеров фиброза позволяет уменьшить потребность в биопсии печени приблизительно на 80%.

Экспертами EASL и ALEN Governing Boards разработаны рекомендации по использованию методов неинвазивной оценки фиброза в клинической практике:

- 1) скрининг фиброза печени у больных НАЖБП рекомендуется проводить пациентам с метаболическим синдромом или СД 2-го типа, у которых есть высокий риск фиброза печени;
- 2) неинвазивные методы оценки плотности печени, в т.ч. сывороточные биомаркеры и методы эластометрии, могут применяться в качестве средств первой линии для выявления пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени;

⁹ Эластичность (от лат. elasticus – «упругий, гибкий, тягучий») – свойство тканей восстанавливать исходный размер и форму после деформации, вызванной приложением нагрузки.

¹⁰ Жесткость ткани – способность выдерживать приложенные нагрузки без значительных деформаций.

- 3) выявление выраженного фиброза при использовании неинвазивных тестов менее точно, чем при биопсии печени, и может потребовать гистологического подтверждения;
- 4) наблюдение за прогрессированием фиброза у пациентов с НАЖБП методом эластометрии должно проводиться с интервалом в 3 года.

Но в эпоху инновационных технологий ни в коем случае не следует пренебрегать классическими стандартными обследованиями. Интерпретация результатов неинвазивных тестов должна проводиться с учетом особенностей клинической картины заболевания, а также данных биохимических, радиологических, эндоскопических исследований. Необходимо рекомендовать пациентам проводить определение сывороточных биомаркеров натошак, особенно для тестов, содержащих гиалуроновую кислоту, а оценивая результаты, принимать во внимание, что ни один из сывороточных биомаркеров не является строго специфичным для НАЖБП, на их результаты могут влиять клиренс и экскреция каждого индивидуального параметра, входящего в состав теста.

Эластография также не должна выполняться без предварительной осведомленности о текущих жалобах, анамнезе болезни и основных лабораторных данных. Обычное ультразвуковое исследование в В-режиме может использоваться не только для выявления косвенных признаков стеатоза и классических признаков цирроза, но также для определения наличия билиарной дилатации, что указывает на внепеченочный холестаза, признаки сердечной недостаточности или венозной печеночной патологии, которые являются условиями, ограничивающими точность эластографии.

В настоящее время продолжается активное изучение сразу нескольких методик визуализации печени методами эластографии: транзитной, акустической импульсно-волновой, магнитно-резонансной. Указанные методики в ближайшем будущем могут занять основное место в диагностике и мониторинге стадий ФП у пациентов с НАЖБП.

МЕТОДЫ ЭЛАСТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ НАЖБП



Жесткость тканей уже давно известна как маркер патологических изменений в органах. По сути, врачи при пальпации печени оценивают ее физические свойства: плотность и эластичность. В настоящее время эти параметры можно определить с использованием ультразвуковой эластографии (УЗ-Э).

Эластография – это группа диагностических методов качественного и количественного анализа физических свойств тканей: жесткости (плотности) и эластичности (упругости). УЗ-Э оценивает механические свойства тканей путем отслеживания их реакции на механические или акустические воздействия с помощью особого режима УЗИ. Для наглядности понимания предлагается рассматривать эла-

стографию печени как вариант «виртуальной пальпации», позволяющей измерять и отображать биомеханические свойства тканей органа.

Впервые термин «эластография» (от лат. elasticus – «упругий» и греч. ὑραφω – «пишу»), описывающий методику измерения показателей упругости тканей, был предложен исследователями из Хьюстона (США) в 1991 году.

Первый ультразвуковой аппарат для оценки упругости тканей использовал компрессию, создаваемую рукой с помощью датчика. Технология позволяла проводить сравнительную оценку эластичности участков исследуемой области и выводить результаты на экран монитора в виде карты с различными оттенками серого цвета или определенных цветов.

Данная методика имела ряд недостатков, связанных со стандартизацией метода. Для их устранения российским биофизиком А.П. Сарвазяном был предложен метод, получивший название эластография сдвиговых волн.

Методы ультразвуковой эластографии можно разделить на две категории: статические (или на основе деформации) и динамические (или на основе использования сдвиговых волн). Эти методы отличаются друг от друга характером внешнего механического воздействия на ткани организма.

Эластография на основе деформации, которая более известна под названием компрессионная, использует воздействия, вызывающие сжатие тканей путем нажатия ультразвуковым датчиком или с помощью другой механической силы. Индекс фиброза печени LFI (Liver Fibrosis Index) рассчитывается автоматически диагностической системой. Применение компрессионной эластографии на данный момент менее распространено из-за более низкой достоверности результатов по сравнению с эластографией сдвиговой волной.

В эластографии на основе сдвиговых волн диагностическая система возбуждает сдвиговые волны внутри тканей. Сдвиговые волны – это поперечные упругие волны, распространяющиеся в основном в твердых телах. (В мягких биологических тканях при определен-

ных условиях они также могут возникать в силу их особых, резиноподобных свойств-, обусловленных вязкостью.) С точки зрения физики, сдвиговая волна – упругая поперечная волна (в отличие от продольной ультразвуковой), которая вызывает смещение частиц среды перпендикулярно направлению распространения волны.

Источник волн (датчик) создает акустическую волну, которая продольно распространяется в тканях. Эта волна через жесткие ткани проходит быстрее, чем через мягкие, но такие различия технически сложно отслеживать с помощью современных аппаратов. От продольной волны поперечно распространяются сдвиговые волны, более медленные, их легче регистрировать. Скорость продвижения именно этих волн и определяют методом эластографии. Распространение поперечной волны отслеживается с помощью УЗ-аппарата. Скорость механической волны, распространяющейся в ткани печени, напрямую связана с плотностью (эластичностью) паренхимы: чем жестче ткань, тем быстрее поперечная волна распространяется.

Динамическая эластография подразделяется на транзистентную («Фиброскан») и акустическую импульсно-волновую, которую в России чаще всего и называют эластографией сдвиговой волны.

Главное преимущество методов эластометрии в том, что она безопасна для пациента, может применяться для долгосрочного наблюдения. Динамика изменений показателей эластометрии дает дополнительную информацию о тяжести фиброза, его прогрессе или регрессе, что и имеет особую ценность как для пациента, так и для врача.

ТРАНЗИЕНТНАЯ ЭЛАСТОМЕТРИЯ

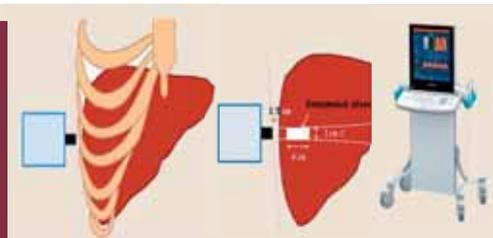
Fibroscan: оценка эластичности паренхимы печени при стандартизированном механическом воздействии.

Метод основан на свойстве механического колебания волн, которое распространяется с разной скоростью в средах с различной плотностью.

В основе применяемого метода лежит использование корреляции механических свойств ткани печени, в частности ее эластичности, со степенью выраженности фиброза печени.

Референтные значения для определения стадии фиброза по системе METAVIR

Стадия фиброза по METAVIR	Референтные значения (кПа)
F0	1,5-5,8
F1	5,9-7,2
F2	7,3-9,5
F3	9,6-12,5
F4	более 12,5



Скорость распространения волн оценивается в области расположения датчика на глубине от 2,5 до 6,5 см от поверхности тела



Транзистентная эластография, значение жесткости ткани печени 6,4 кПа (F1)

Исторически транзистентная эластография (ТЭ) стала первым ультразвуковым эластографическим методом для оценки фиброза путем измерения скорости проведения низкочастотной вибрации в печеночной ткани с использованием аппарата Fibroscan. Создание сдвиговых волн в установке для ТЭ (непрямой эластографии) производится механическим способом с помощью специального комбинированного датчика, состоящего из поршня, генерирующего динамическую вибрацию, и установленного на нем ультразвукового преобразователя, который совершает периодическое механическое воздействие на поверхность кожи. Вокруг поршня возникает кольцевая сдвиговая волна.

Аппарат приставляется к телу пациента и путем низкочастотных механических колебаний как бы «сдвигает» ткань печени в продольном направлении, которая начинает поперечно сжиматься и расширяться, таким образом, формируя сдвиговую волну. Механический удар штифта датчика наносится через межреберье по правой доле печени, после чего с помощью ультразвукового М и А режима оценивается скорость продвижения сдвиговой волны через стандартный (4 см, бессосудистый) участок. Скорость распространения сдвиговой волны разная в средах с разной плотностью. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается: чем сильнее выражен фиброз, тем быстрее проходят волны. Суммарный объем подвергающейся исследованию печеночной ткани в среднем составляет 6 см³ (датчик М), что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени. Применение датчиков нового поколения (XL) позволяет обследовать объем до 24 см³.

С помощью специального программного обеспечения на основании полученных показателей скорости рассчитывается упругость (эластичность) в килопаскалях (кПа). Показатели эластичности печени здорового человека колеблются в среднем в пределах от 1,5 до 5,8 кПа.

Разработаны критерии, позволяющие сопоставить полученные данные ТЭ в кПа со стадией фиброза от F0 до F4 по системе METAVIR: (F0 <5,8 Кпа – нет фиброза, F1 <7,2 Кпа – минимальные изменения печени, F2 <9,5 Кпа – умеренные изменения печени, F3 – 12,5 Кпа – выраженные изменения печени, F4 >12,5 Кпа – цирроз печени).

Многие исследования показали, что ТЭ – высокочувствительный метод, способный дифференцировать слабый фиброз от значительного, но при этом не являющийся достаточно точным для разгра-

ничения стадий незначительного фиброза (F1 и F2). Диагностические возможности ТЕ при НАЖБП с F3 составляют чувствительность 85,0%, специфичность 82,0%, при F4 чувствительность 92,0%, специфичность 92,0%, для F2 чувствительность 79,0%, специфичность 75,0%.

Преимущества ТЭ состоят в простоте и скорости проведения, неинвазивности и безболезненности для пациента, одновременной оценке фиброза и стеатоза печени, отсутствию зависимости результата исследования от оператора, получении результата в режиме реального времени. Это наиболее подтвержденная и широко используемая методика в клинической практике.

Ограничения использования ТЭ включают потребность в дорогостоящем оборудовании и отсутствие стандартизированных значений плотности для дифференциации стадий F1-F2 фиброза. ТЭ имеет лучшую эффективность для диагностики цирроза, чем для стадий фиброза.

Кроме того, ТЭ трудновыполнима у пациентов с избыточно развитой подкожно-жировой клетчаткой, вздутием живота, асцитом и при неспособности пациентов задерживать дыхание. Демонстрирует более высокую частоту ложноположительных, нежели ложноотрицательных результатов, и более высокое отрицательное прогностическое значение, чем положительное прогностическое значение. Основные факторы, вызывающие ложноотрицательные и ложноположительные результаты эластографии, таковы: воспалительный процесс в печени, холестаза, тканевой отек при хронической сердечной недостаточности с застойными явлениями в печени, застойная гиперемия.

ТРАНЗИЕНТНАЯ ЭЛАСТОМЕТРИЯ С ФУНКЦИЕЙ CAP

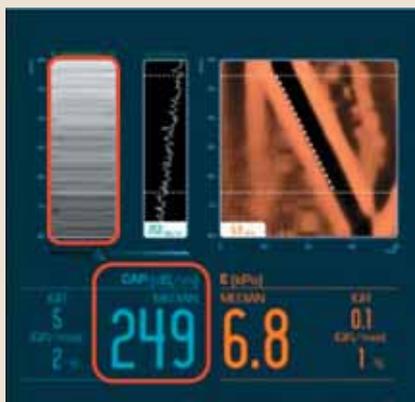
Использование функции CAP (controlled attenuation parameter, коэффициента ослабления ультразвука) для неинвазивной оценки стеатоза печени основано на измерении степени снижения амплитуды ультразвукового луча, коррелирующей со степенью стеатоза печени.



Определение затухания УЗ-волны на глубине от 25 до 65 мм

Интерпретация результатов ТЭ для определения степени стеатоза

Степень стеатоза	Объем поражения	CAP (дБ/м)
S1 минимальный	0-5%	215
S2 умеренный	6-32%	252
S3 выраженный	33-66%	296



Транзиентная эластография, слабовыраженная степень стеатоза

Ограничения в применении УЗИ в диагностике стеатоза печени, а именно субъективизм оценки, низкая чувствительность метода в определении стеатоза (недостаточная информативность УЗИ при стеатозе печени ниже 30%), продиктовали необходимость разработки и внедрения в практику количественного определения степени стеатоза с контролем степени ослабления распространения ультразвука в ткани печени или т.н. коэффициента ультразвукового затухания (анг. controlled attenuation parameter – CAP).

Использование функции CAP для неинвазивной оценки стеатоза печени основано на измерении степени снижения амплитуды ультразвукового луча, коррелирующей со степенью стеатоза. Затухание ультразвуковой волны в ткани печени зависит от двух факторов:

- 1) глубины распространения ультразвуковых сигналов в среде: чем глубже в ткань, тем слабее ультразвуковой сигнал;
- 2) свойств среды (вязкость), которая определяется содержанием жировой ткани.

Чем выше степень стеатоза, тем больше будет значение коэффициента ультразвукового затухания CAP. Результаты выражаются в децибелах на метр (дБ/м) и варьируют от 100 до 400 дБ/м.

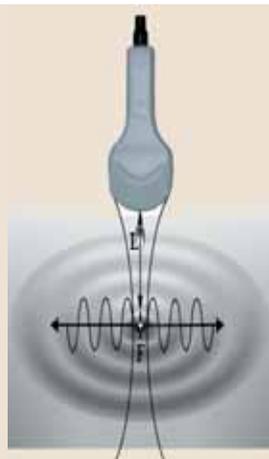
Функция CAP интегрирована в последнее поколение аппаратов непрямо́й эластометрии (Fibroscan) – это позволяет одновременно при одном сигнале измерить как степень стеатоза, так и фиброза печени. Параметр CAP измеряет степень ослабления ультразвука за счет стеатоза печени в том же объеме и на той же глубине (т.е. от 25 до 65 мм), что и эластичность печени. Согласно последним метаанализам параметр контролируемого затухания ультразвуковой волны обладает высокой диагностической точностью при диагностике легкого стеатоза печени с чувствительностью 87% и специфичностью 91%. Но точность метода снижается при увеличении тяжести стеатоза.

Факторы, влияющие на воспроизводимость метода:

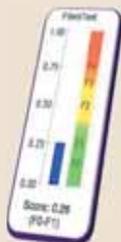
- выраженное движение тканей (дыхательные экскурсии/сердцебиение);
- затухание сигнала (влияние глубины – до 6 см от поверхности датчика);
- глубина расположения ROI (зоны интереса);
- неадекватное УЗ-окно (при узких межреберьях);
- сосуды по ходу УЗ-луча.

АКУСТИЧЕСКАЯ ИМПУЛЬСНО-ВОЛНОВАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ

- Главным измеряемым параметром является скорость распространения сдвиговой волны (V_s в м/с).
- Скорость проникновения сдвиговых волн зависит от жесткости паренхимы печени.
- Сдвиговые волны генерирует акустический импульс, который продуцирует УЗ-датчик.
- Возможно создание не одного (pSWE), а сразу нескольких УЗ-импульсов (2D-SWE), вызывающих несколько точек давления на различной глубине с последующим формированием фронта сдвиговых волн.



Эхограмма печени в В-режиме и режиме эластографии сдвиговой волны. Качественный анализ (цветовая картограмма представлена синим и зеленым цветом) показывает измененную паренхиму печени, соответствующую стеатозу, количественный анализ ($E=6,3$ кПа) соответствует стадии фиброза F1 (по шкале METAVIR)



Эхограмма печени в В-режиме и режиме эластографии сдвиговой волны. Качественный анализ (цветовая картограмма представлена синим и зеленым, с участками желтого цвета) показывает измененную паренхиму печени, соответствующую стеатогепатиту, количественный анализ ($E=10,3$ кПа) соответствует стадии фиброза F2-F3 (по шкале METAVIR)

Альтернативой ТЭ является метод создания акустического радиационного давления с помощью мощного ультразвукового импульса – Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI). Если глубоко не вдаваться в физические основы метода, то сдвиговая волна на основе метода ARFI создается путем мощной ультразвуковой волны, генерируемой ультразвуковым датчиком. Принцип ARFI-эластографии основан на компрессии исследуемой ткани, что вызывает в твердых тканях меньшую деформацию, чем в мягких тканях. Ультразвуковой датчик автоматически производит акустический PUSH (толчковый)

импульс, что генерирует поперечные волны, которые сфокусированы в определенной точке и на определенной глубине в ткани исследуемого органа. В точке фокуса возникает максимальное давление, которое вызывает смещение окружающей ткани (деформацию), и от нее расходятся сдвиговые волны, как круги от брошенного в воду камня. В процессе исследования производится оценка жесткости локального участка ткани органа путем измерения скорости сдвиговой волны на определенной глубине. Ее скорость, измеренная в м/с, автоматически пересчитывается в модули упругости и отображается на экране в килопаскалях.

Движение фронта сдвиговых волн отслеживается с помощью специального ультразвукового сканирования, при этом участки с различной скоростью кодируются разными оттенками серого цвета или разными цветами по шкале с определенным количеством цветовых ячеек, что дает возможность визуально выявлять зоны с разной эластичностью. Цвет в районе исследования связан с цифровыми параметрами жесткости печени. Обычно красным цветом маркируют более упругие твердые структуры, используя его как сигнал потенциальной опасности на фоне сине-голубого фона нормальных тканей.

Важно, что скорость сдвиговой волны может быть определена количественно в точной анатомической области, сфокусированной в исследуемой зоне (с заданным размером 10 мм в длину и 5 мм в ширину, который предоставляется системой).

Стадия фиброза определяется по системе METAVIR Staging, построенной на данных биопсии, и сопоставлении с данными эластографии. Асцит не лимитирует возбуждение сдвиговой волны в тканях печени.

Существуют два метода эластометрии на основе ARFI: точечная (point shear wave elastography, pSWE/ARFI) и двухмерная (2D-SWE). Различий между ними немного, и оба достаточно точны.

При сравнении диагностической эффективности неинвазивных методов выявляется существенное преимущество эластографии сдвиговой волной – это полнота информации в результате проведения всего одного исследования.

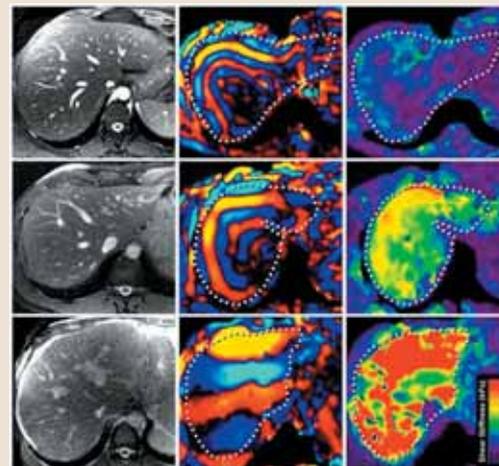
Клиницист получает не только информацию об эластичности печеночной ткани, но и серовую картину органа, а также параметры кровотоков в системе воротной вены, размеры сосудов, что предоставляет очень важные дополнительные сведения для постановки диагноза. Также эластография сдвиговой волной позволяет оценить эластичность не одного ограниченного участка, а большого поля, которое доступно для исследования. Учитывая тот факт, что фиброз может распространяться и поражать печень мозаично, это тоже может быть очень важным фактором в оценке фиброза.

Для пациента главным преимуществом являются полная безопасность метода и отсутствие болевых ощущений. Также немаловажна скорость получения результата: – здесь и сейчас.

Положительный момент $pSWE/ARFI$ заключается также в том, что эластография может быть легко реализована на обычных ультразвуковых аппаратах. Этот метод эластографии больше подходит пациентам с асцитом или ожирением, чем ТЭ. Однако, так же как и на результаты ТЭ, на результаты $pSWE/ARFI$ влияет прием пищи, а также активность воспаления и уровень сывороточных амиотрансфераз.

В исследованиях на смешанной популяции пациентов с различными хроническими заболеваниями печени была продемонстрирована эквивалентная точность $ARFI$ эластографии и непрямой эластометрии. У пациентов с МАЖБП показана высокая диагностическая ценность $ARFI$ эластографии при диагностике 3-й и 4-й стадии фиброза.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ (МР-ЭЛАСТОГРАФИЯ)



Метод МР-эластографии основан на принципе индукции сдвиговой волны в ткань печени и последующей регистрации ее отражения с формированием цветной эластограммы. МР-эластограмма отражает скорость движения волны и эластичность ткани печени в кПА.

Применяется:

- для диагностики НАСГ и стадирования НАЖБП;
- в оценке наличия и выраженности фиброза, особенно у пациентов с ожирением, превосходит ТЭ.

Является точным воспроизводимым неинвазивным методом количественной оценки выраженного фиброза при НАЖБП.

Поскольку отложение коллагена, с которым связано развитие фиброза, является причиной ригидности паренхимы, ведущим методом для оценки фиброза служит магнитно-резонансная эластография (МР-Э).

Физической основой МР-Э является изменение скорости и длины волны, распространяющейся в ткани печени: чем больше плотность ткани, тем больше скорость распространения волны. Метод основан на принципе индукции сдвиговой волны в ткань печени и последующей регистрации ее отражения с формированием цветной эластограммы. В МР-Э методике используется фазово-контрастная импульсная последовательность, быстро распространяющаяся волны механического сдвига (как правило, генерируемые с частотой 60 Гц). Компьютерная программа (на основании данных о рас-

пространении волны) генерирует количественные отображения плотности паренхимы в виде поперечных эластограмм, отражающих жесткость печени. Оценка плотности органа коррелирует со стадией фиброза печени и позволяет не только дифференцировать цирроз от фибротических изменений, но и определять различные стадии фиброза.

Технически эластография может быть выполнена на обычных МР-сканерах путем добавления аппаратуры для генерации ультразвуковых волн и специального программного обеспечения для получения и обработки результатов. Поскольку волны могут визуализироваться глубоко в тканях, МР-Э позволяет оценить большой объем печени и может быть выполнена в сочетании с МРТ.

МР-Э имеет высокую чувствительность для оценки фиброза и цирроза печени по сравнению со стандартной МРТ. Результаты исследования не зависят от квалификации оператора, наличия у пациента избыточной массы тела или асцита. МР-Э более точный метод диагностики фиброза, чем ТЭ. Исследование МР-Э на смешанной популяции пациентов с различными хроническими заболеваниями печени показало высокую чувствительность (98%) и специфичность (99%) при определении фиброза в случае, если показатель эластичности превышает пороговое значение в 2,93 кПА. Кроме того, стоит отметить, что этот метод является высокочувствительным для дифференциации различных стадий фиброза печени (чувствительность 85,4%, специфичность 88,4%).

Однако, несмотря на целый ряд преимуществ МР-эластографии по сравнению с другими исследованиями, этот метод не рекомендуется для рутинного использования в клинической практике из-за его дороговизны и трудоемкости, сфера применения этой методики пока ограничивается научно-исследовательскими целями.

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Биопсия печени – современный золотой стандарт диагностики формы и стадии НАЖБП:

- 1) подтверждение диагноза НАЖБП;
- 2) дифференциальный диагноз между НАЖГ и НАСГ;
- 3) дифференциальный диагноз НАЖБП с другими заболеваниями печени;
- 4) определение стадии фиброза;
- 5) прогноз дальнейшего течения заболевания;



Показания к проведению биопсии печени определяются индивидуально. В большинстве случаев вопрос о гистологическом исследовании следует рассматривать при активности сывороточных трансаминаз, превышающей верхний лимит нормы в 2 и более раз, или когда результат морфологического исследования принципиально важен для уточнения диагноза, прогноза и может оказать влияние на лечебную тактику. Повторная биопсия печени – через 4-5 лет.

Жировая дистрофия печени – формально морфологическое понятие, поэтому логично, что гистологическое исследование ткани печени служит золотым стандартом в диагностике. На основании результатов данной процедуры можно диагностировать НАЖБП и фиброз печени с достаточно высокой степенью специфичности. Казалось бы, все просто: диагностика НАЖБП предполагает обязательное выполнение биопсии печени. Однако такого решения международными и отечественными гастроэнтерологическими ассоциациями пока не принято и вопрос еще обсуждается. Это связано прежде всего с тем, что жировая дистрофия – понятие динамическое (она может активизироваться или подвергаться обратному развитию, может носить как относительно диффузный, но с неравномерным распределением жира и распространением фиброза, так и очаговый характер). В то время как биоптат представлен лишь ограниченным участком паренхимы печени, и поэтому трактовка патоморфологических данных может быть достаточно условной.

Следовательно, существуют определенные показания для проведения гистологического исследования, и данная методика не проводится всем пациентам с подозрением на НАЖБП.

В 2012 г. разработаны рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, по данным которых биопсия печени должна быть выполнена у пациентов высокого риска по трансформации стеатоза в стеатогепатит и прогрессирующий фиброз при невозможности у них исключить другие причины развития стеатоза и хронических болезней печени без гистологического исследования. Повторное выполнение биопсии печени у пациентов НАЖБП или стеатогепатитом не оправдано.

В отечественных рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП обозначены следующие показания к пункционной биопсии:

- 1) возраст старше 45 лет и хронический цитоллиз неустановленной этиологии;
- 2) сочетание хронического цитоллиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями метаболического синдрома (МС) независимо от возраста;
- 3) невозможность другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени;
- 4) высокая вероятность наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени;
- 5) подозрение на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации С282У в гене HFE.

Однако, хотя морфологическое исследование печени до настоящего времени остается эталонным как в диагностике НАЖБП, так и в определении стадии фиброза и степени стеатоза печени, применение биопсии целесообразно только в тех случаях, когда возможный риск манипуляции не превышает предполагаемую пользу для пациента.

Биопсия печени не рекомендуется лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания, нормальных биохимических показателей и отсутствии признаков прогрессирующего течения (фиброза) по данным неинвазивных методов (биомаркеры, эластография). Биопсия печени не рекомендуется пациентам с установленным НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения.

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ: ЗА И ПРОТИВ

Недостатки пункционной биопсии печени:

1. Человеческий фактор в интерпретации результатов.
2. Вероятность некачественного забора биоптата (получение менее 5 порталных трактов, ткани узлов-регенератов, «пустая биопсия» – отсутствие ткани печени в биоптате).
3. Отражение состояния лишь в небольшой части печени.
4. Развитие осложнений (менее 1%):
 - внутрибрюшное кровотечение (0,04%),
 - внутripеченочная гематома (0,35%),
 - пневмоторакс (0,08%),
 - желчный перитонит (0,013%),
 - летальный исход (0,01%),
 - местное метастазирование при прицельной биопсии злокачественных опухолей (0,0005%).

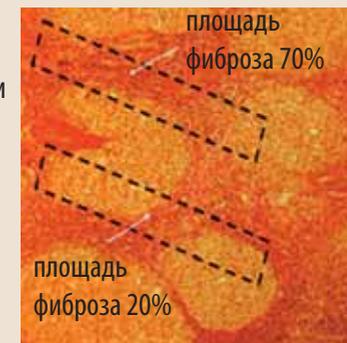


Преимущества пункционной биопсии печени :

1. Прижизненная и ранняя диагностика.
2. Возможность достоверного определения степени гистологической активности и степени фиброза в печеночной ткани.
3. Мониторинг течения заболевания.
4. Контроль эффективности лечения.
5. Прогнозирование исхода болезни.

Ограничения диагностики при оценке стадии фиброза печени при морфологическом исследовании

«погрешность» образца



Рекомендации НОГР. Технология проведения пункционной биопсии печени

И так, рутинно использовать пункционную биопсию не рекомендуется, и, наверное, более правильно называть биопсию печени «неидеальным золотым стандартом». (imperfect gold standart – эта меткая формулировка принадлежит профессору Тьерри Пойнару из Парижа).

Недостатком биопсии в первую очередь является ее инвазивность, создающая риск таких осложнений, как кровотечение (в силу особенностей кровоснабжения печени кровопотери могут быть достаточно большими), травма легкого, травма желчного пузыря, перитонит, которые могут привести к летальному исходу. И следует подчеркнуть, что эти осложнения могут возникнуть во время всего лишь диагностической процедуры. Таким образом, значимость того, что мы получим в результате биопсии, и смертельная опасность, которой подвергаем пациента для получения этой информации, – это совершенно несовместимые вещи.

Мало того что биопсия инвазивна, опасна, болезненна, еще и ее информативность как метода оценки стадии фиброза, неудовлетворительна ввиду низкой репрезентативности образца ткани. То есть то, что мы получаем в качестве биоптата, отражает в лучшем случае одну пятидесятитысячную часть в зависимости от размера биоптата. А в худшем случае – одну пятисоттысячную часть органа. Те изменения, которые обнаруживает морфолог под микроскопом, могут отражать состояние органа в целом, а могут и не отражать или отражать частично. Это явление носит название «погрешность образца», то есть то, насколько изученный материал не соответствует явлению в целом.

Это подтверждают результаты исследований: правильный диагноз при биопсии печени имеет место лишь в 65% случаев анализа биоптата размером 15 мм и в 75% – размером 25 мм. Очевидно, что увеличение размеров исследуемой ткани снижает риск диагностических ошибок, но увеличивает риск осложнений.

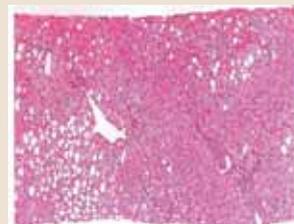
Вместе с тем важно и место забора образца. Существуют данные, что при сравнении результатов парных биопсий (из правой и левой долей печени), полученных у пациентов страдающих НАЖБП, в 26% случаев обнаруживаются различия в стадии фиброза печени. Более того, при биопсии фиброз при наличии такового не визуализируется в 10-30% случаев.

Безусловно, говоря о диагностике НАЖБП путем проведения биопсии, всегда стоит принимать во внимание стаж и практический опыт специалиста/патологоанатома, проводящего гистологический анализ биологического материала.

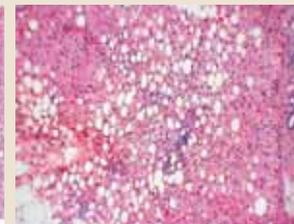
Наконец, отказ пациентов от данной процедуры и высокая цена исследования также могут служить препятствиями проведения биопсии.

Тем не менее в обозримом будущем биопсия печени не сможет быть полноценно заменена каким-либо другим видом исследования и будет по-прежнему оставаться важным методом диагностики заболеваний печени, особенно неясного генеза.

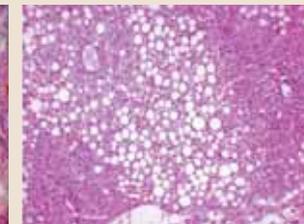
НАЖБП: МИКРОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ



Стеатоз печени: индекс стеатоза - 1: жировые включения содержатся менее чем в трети гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x120



Стеатогепатит: внутридолевые воспалительные смешанно-клеточные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x120



Жировая инфильтрация гепатоцитов перицентральной зоны ацинуса. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x120

Морфологические признаки стеатоза и стеатогепатита:

1. Стеатоз (как правило, крупнокапельный, но может встречаться мелкокапельный или оба типа) преимущественно в перицентральной зоне ацинуса.
2. Градация тяжести стеатоза осуществляется полуколичественным методом, оценивающим процентное содержание пораженных гепатоцитов в биоптате с определением индекса стеатоза (0: <5%, 1: 5-33%, 2: 33-66%, 3: >66%).
3. Воспалительный инфильтрат, состоящий из нейтрофилов и мононуклеаров, как правило, без вовлечения портальных трактов (в отличие от вирусного гепатита С).
4. Баллонная дистрофия гепатоцитов.
5. Фиброз различной степени выраженности.

Стеатоз, определяемый как накопление жира в печени, превышающее 5-10% от общей массы и выявляемый при световой микроскопии как жировые отложения более чем в 5-10% гепатоцитов, является основным морфологическим признаком НАЖБП. Гистологическая картина печени при НАЖБП характеризуется признаками жировой дистрофии гепатоцитов, стеатонекроза и долькового воспаления.

В большинстве случаев выявляется крупнокапельный стеатоз, главным образом в зоне 3 (центролобулярно), характеризующийся наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. Выявляют также баллонную дистрофию гепатоцитов. При мелкокапельном стеатозе в гепатоцитах обнаруживается множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Стеатоз смешанного типа рекомендуется классифицировать как мелкокапельный, т.к. последний в прогностическом плане более неблагоприятен.

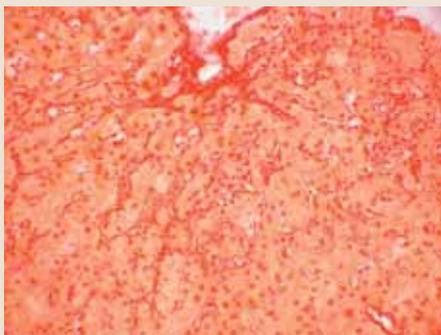
Хотя специфических морфологических признаков, которые позволяли бы судить об этиологии стеатоза печени, не существует, однако прижизненное морфологическое исследование печени дает ценную информацию о возможных патогенетических механизмах жировой дистрофии. Так, например, при стеатозе и стеатогепатите, обусловленном МС или атерогенной дислипидемией, изменения в виде крупнокапельной жировой инфильтрации локализуются преимущественно в перицентральной зоне, при прямых гепатотоксических воздействиях – в перипортальной зоне. Для воздействия лекарственных препаратов характерно диффузное поражение гепатоцитов независимо от их локализации в ацинусе.

Крупнокапельная жировая инфильтрация преимущественно перицентральных гепатоцитов и отсутствие других морфологических проявлений дает основание к установлению морфологического диагноза стеатоза печени.

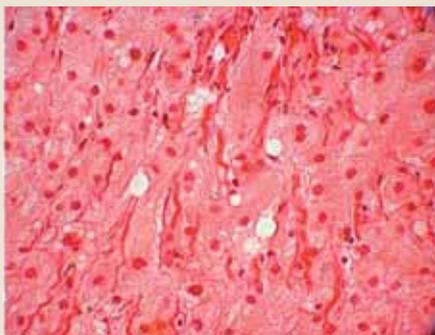
Термин «стеатогепатит» отражает сущность патологического процесса, когда к стеатозу гепатоцитов присоединяются явления воспалительной инфильтрации. Воспалительные инфильтраты возникают в ответ на выраженную жировую дистрофию и гибель гепатоцитов. В отличие от вирусных поражений, воспалительные инфильтраты носят смешанный характер. В них наряду с лимфоцитами можно обнаружить также макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы. Морфологическое выявление воспалительной инфильтрации портальных трактов, внутридольковых макрофагальных и липогранулем в сочетании с жировой инфильтрацией гепатоцитов позволяет установить диагноз стеатогепатита.

Гиалиновые тельца Мэллори обнаруживаются не всегда и в меньшем количестве, чем при алкогольном гепатите. Менее значимые для диагностики гистологические признаки НАСГ включают жировые кисты, «оптически пустые» ядра гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах, небольшое отложение железа в 1-й зоне ацинуса.

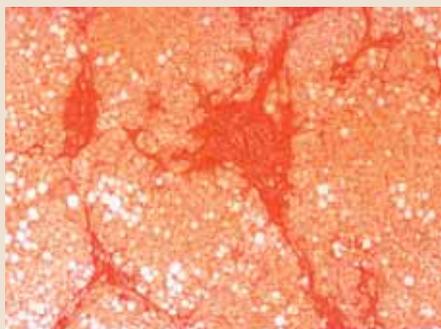
НАЖБП: МИКРОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ФИБРОЗА



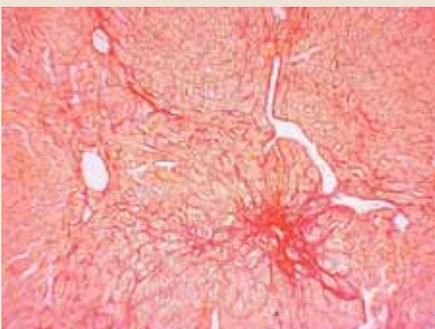
Гиперплазия звездчатых клеток и их трансформация в миофибробласты с перисинусоидальным отложением коллагеновых волокон. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение $\times 300$



Выраженный перисинусоидальный фиброз при активно идущем фиброгенезе. Толстые пучки коллагеновых волокон существенно нарушают печеночную гемодинамику. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение $\times 500$



Выраженный фиброз печени на фоне стеатогепатита. Соединительнотканые септы связывают соседние портальные тракты. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение $\times 120$



Фиброз портальных трактов и формирование соединительнотканых септ, связывающих портальные тракты и центральные вены. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение $\times 120$

Гистологическим признаком фиброгенеза является активация звездчатых клеток: увеличивается их количество, из цитоплазмы исчезают липидные гранулы и появляются миофибриллы, т.е. наблюдается трансформация клеток Ито в миофибробласты.

Маркером этого процесса является экспрессия в их цитоплазме гладкомышечного α -актина, тогда как для неактивированных звезд-

чатых клеток характерна экспрессия ретинол-связывающего протеина-1. Миофибробласты приобретают способность к сокращению (что нарушает гемодинамические свойства синусоидов), и что самое главное – у них появляется способность к синтезу коллагена. При НАЖБП тончайшие нити коллагена первоначально накапливаются в микроокружении миофибробластов в пространствах Диссе, формируя картину перисинусоидального фиброза. Перисинусоидальный фиброз – это образование соединительной ткани в пространствах Диссе с формированием препятствия контакту гепатоцитов с кровью, не попавшей в шунты.

Фиброз печени, представленный тонкими перипортальными либо периферальными септами, со временем может трансформироваться в «мостовидный» с образованием соединительнотканых септ и формированием цирроза. В случае исхода заболевания в цирроз печени баллонная дистрофия и стеатоз могут отсутствовать.

Гистологические признаки НАЖБП практически невозможно достоверно отличить от таковых при алкогольной болезни печени. Диагноз НАЖБП сомнителен при выявлении выраженного мелкокапельного стеатоза, поражении желчных протоков, признаков веноокклюзионной болезни, преобладании портального воспаления и/или фиброза над внутривенным. Выявление телец Мэллори (эозинофильные агрегаты филаментов цитокератина и других белков) и мегамитохондрий, скорее, свидетельствует в пользу активного употребления алкоголя, хотя в принципе их наличие полностью не противоречит наличию НАСГ высокой активности

Стадия сформировавшегося цирроза по материалам прижизненного морфологического исследования, как правило, не вызывает затруднений его верификации. Однако не стоит забывать, что процесс формирования цирроза может носить очаговый характер и быть растянутым во времени. Признаками активного цирроза с продолжающимся фиброгенезом и перспективами прогрессирования заболевания являются множественные узлы-регенераты и воспалительная инфильтрация соединительнотканых септ.

ШКАЛА ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ НАЖБП (ШКАЛА NAS-CRN)

Для полуколичественной оценки тяжести течения и стадии НАЖБП, 2005

Стеатоз %	Лобулярное воспаление*	Баллонная дистрофия
Менее 5 (0 баллов)	Отсутствуют (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)
5-33 (1 балл)	Менее 2 фокусов в поле зрения (1 балл)	Слабая (1 балл)
34-66 (2 балла)	2-4 фокуса (2 балла)	Умеренная (2 балла)
Фиброз (стадии)	1a, b: зона 3 ацинуса 1c: портальный фиброз 2: зона 3 ацинуса + портальный, перипортальный фиброз 3: фиброзные септы 4: ложные дольки, нарушение архитектоники печени (цирроз)	

* Наличие субтотального стеатоза печени у пациентов молодого возраста, особенно без признаков метаболического синдрома, требует оценки активности кислой лизосомальной липазы для исключения болезни накопления эфиров холестерина и проведения обследования пациента на предмет болезни Вильсона. Более редкой причиной может быть носительство мутаций POLG, DGJOK или MIPV17, характерных для митохондриальных заболеваний.

Результаты:

NAS 0-4 – диагноз НАСГ маловероятен
NAS 3-4 – серая зона, возможно наличие НАСГ
NAS ≥5 – диагноз НАСГ вероятен

Для унифицирования различных патоморфологических маркеров МАЖБП разработаны гистологические критерии заболевания.

В 2005 г. на основе консенсуса экспертов морфологов предложена шкала оценки активности NAS, которая позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8), выраженность стеатоза печени (от <5% до ≥66%), внутридолькового (лобулярного) воспаления (количество очагов в поле зрения x200), баллонной дистрофии гепатоцитов.

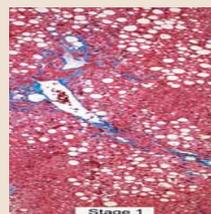
Оценка проводится по баллам: сумма баллов 0-2 исключает диагноз НАСГ, 3-4 балла – пограничные значения, при которых наличие воспалительного поражения рассматривается индивидуально. Количество баллов ≥5 при наличии стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов принято считать достоверным диагностическим признаком

стеатогепатита.

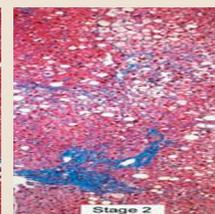
Шкала NAS используется и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет достоверно определить динамику морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени.

ШКАЛА СТАДИИ ФИБРОЗА ПРИ НАЖБП (NASH)

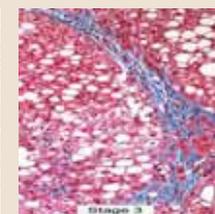
Стадии фиброза	Морфологические критерии
0	Нет фиброза
1a	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне, для идентификации которого требуется трехцветное окрашивание
1b	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне, отчетливо видимый при окраске гематоксилином и эозином
1c	Только перипортальный /портальный фиброз
2	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне в сочетании с перипортальным фиброзом
3	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне в сочетании с перипортальным и мостовидным фиброзом
4	Цирроз



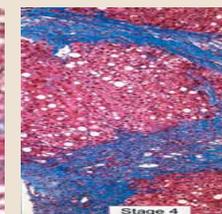
Stage 1
Центролобулярный перисинусоидальный фиброз



Stage 2
Центролобулярный перисинусоидальный и перипортальный фиброз



Stage 3
Мостовидный фиброз



Stage 4
Цирроз. Узлы из гепатоцитов окружены фиброзной септой

Фиброз печени гистологически оценивается отдельно по шкале NAS. Шкалу активности НАЖБП (NAS) не следует использовать для диагностики НАСГ. Она применяется для оценки тяжести заболевания

после установления диагноза с помощью тщательного гистологического исследования. Несмотря на то что оценка NAS коррелирует с уровнем аминотрансфераз и HOMA-IR (гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину), эти показатели обладают низким прогностическим значением.

ШКАЛА SAF ДЛЯ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ НАЖБП

Параметр	Выраженность изменений	Баллы
S: стеатоз (0-3),%	Менее 5	0
	5-34	1
	34-66	2
	более 66	3
A: активность (0-4)	Баллонная дистрофия	
	Отсутствует	0
	Скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	То же, но встречаются и увеличенные клетки, которых как минимум в 2 раза больше	2
F: фиброз (0-4)	Лобулярное воспаление (2 и более воспалительных клеток при увеличении 20)	
	Отсутствует	0
	Менее 2 фокусов в пределах 1 дольки	1
	Более 2 фокусов в пределах 1 дольки	2
Сумма баллов	Отсутствует	0
	Перисинусоидальный или портальный фиброз	1
	Перисинусоидальный и портальный фиброз без мостовидного	2
	То же и мостовидный фиброз	3
	Цирроз	4
Сумма баллов		0-11

Альтернативной является шкала SAF (шкала стеатоза, активности и фиброза), которая характеризуется высокой воспроизводимостью результатов и дает более точное и подробное описание заболевания. Стадия фиброза устанавливается по классификации Клейнера (используется в упрощенном варианте SAF).

Оценочная шкала включает такие характеристики, как выраженность стеатоза (S, steatosis), баллонной дистрофии и лобулярного воспаления (A, activity), стадия фиброза печени (F, fibrosis). Шкала позволяет оценивать характер течения НАЖБП и косвенно прогнозировать ее прогрессирование.

Результат оценки записывают в виде индекса S1A2F3, S2A1F1 и т.п. При показателе активности воспаления $A \geq 2$ баллов диагноз стеатогепатита считается достоверным.

Независимо от наличия или отсутствия НАСГ, согласно SAF, течение заболевания с точки зрения его отдаленных последствий оценивается как нетяжелое при показателе активности (A) < 2 , фиброза (F) < 2 ; как потенциально прогрессирующее при $A \geq 2$, $F \geq 2$. Таким образом, даже при отсутствии воспаления (т.е. явных признаков НАСГ), но при выраженном фиброзе заболевание может рассматриваться как характеризующееся прогрессирующим течением.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

	R.G.Knodell, 1981	P.J.Scheuer, 1991	K.G.Ishak, 1994	K.P.Batts, 1995	METAVIR, 1994
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Расширение портальных трактов	Расширение портальных трактов	Расширение портальных трактов +/- фиброзные септы		Расширение портальных трактов без септ
2	+ портопортальные септы	+ перипортальные и портопортальные септы	Расширение большинства портальных трактов +/- фиброзные септы	Портальный фиброз	Расширение портальных трактов без септ
3	Мостовидный фиброз – портопортальные или портоцентральные септы	Фиброз с нарушением строения печени	+ единичные мостовидные портопортальные септы	Перипортальный фиброз, септальный фиброз	+ единичные портопортальные септы
4	Цирроз	Вероятный или несомненный цирроз	+ выраженные мостовидные портопортальные и портоцентральные септы	-	+ многочисленные портопортальные септы
5	-	-	+ единичные узелки	-	Цирроз
6	-	-	Цирроз вероятный или достоверный	-	-

Морфологами используются классификационные шкалы, позволяющие определить степень выраженности фиброза. Общепринятыми являются три основные стандартизированные системы градации фиброза печени:

1. METAVIR.
2. Индекс гистологической активности (ИГА) согласно Knodell.
3. Модифицированный индекс гистологической активности по Ицхаку (Ishak).

Эти системы, основанные на результатах биопсии печени, изначально были предназначены для определения стадии поражения печени при вирусных гепатитах. Для подсчета индекса введена балльная оценка. Они позволили значительно улучшить качество постановки диагноза и минимизировать субъективность полученных результатов.

ШКАЛА METAVIR

The diagram illustrates the METAVIR scale for liver fibrosis. It shows the progression from F0 (no fibrosis) to F4 (cirrhosis) through various stages of portal tract involvement and septa formation. A legend at the top right identifies the central vein and portal tract. Below the main diagram is a table correlating METAVIR stages with activity levels.

METAVIR шкала тяжести		METAVIR активности	
Нет фиброза	F0	Нет активности	A0
Портальный фиброз без вовлечения перегородок (септ)	F1	Активность умеренная	A1
Портальный фиброз с вовлечением нескольких перегородок (септ)	F2	Активность средняя	A2
Портальный фиброз с вовлечением множества перегородок, но без цирроза	F3	Активность высокая	A3
Цирроз	F4		

Для оценки стадии фиброза печени удобнее использовать шкалу METAVIR, которая дает лучшую корреляцию как с биохимическими маркерами фиброза, так и данными ультразвуковой эластометрии печени.

По этой шкале выделяют четыре стадии фиброза:

- F1 – фиброз портальных трактов без септа,
- F2 – портальный фиброз с редкими септами,
- F3 – множественные порто-портальные и порто-центральные септы без цирроза,
- F4- сформированный цирроз с ложными дольками.

Существенным недостатком шкалы METAVIR является то, что она не отражает прогрессирование фиброза на стадии F4, невозможно ее использование для оценки клинической эффективности противофиброзных препаратов у пациента с выраженным фиброзом.

СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

гепатоцит



клетка Ито



НЕПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ
отражают степень нарушения структуры и функции гепатоцитов

- АЛТ, АСТ
- Аполипопротеин А1
- Факторы свертывания
- Альфа-2-макроглобулин
- Ферритин
- Гаптоглобулин
- Холестерин
- Билирубин

ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ
отражают метаболизм матрикса и звездчатых клеток РЭС

- Гиалуроновая кислота
- N-терминальный фрагмент проколлагена III типа (P3NP)
- Коллагены IV и VI типа
- Матриксные металлопротеиназы (ММП-2,-9)
- Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (ТИМП-1)
- Трансформирующий фактор роста β

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ О СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРАХ

- Минимальный (F0-F1) vs значительный (\geq F2) фиброз
- Определение выраженного (\geq F3) фиброза
- Выявление цирроза
- Выбор пациентов для проведения биопсии
- Дифференциация стадий фиброза
- Мониторинг фиброгенеза



На данный момент наблюдается отчетливая тенденция к снижению значимости биопсии печени в диагностике фиброза. Как уже указывалось, это связано, во-первых, с инвазивным характером процедуры, во-вторых, с ограничением диагностической ценности биопсии печени из-за неоднородности процесса фиброза, а также большой зависимости ее результатов от качества забора образцов и квалификации морфолога. Поэтому все большее значение уделя-

ется разработке недорогих и надежных неинвазивных маркеров, высокочувствительных и специфичных, для идентификации различных стадий фиброза у пациентов с НАЖБП.

Условно биомаркеры фиброза подразделяются на прямые (в основном представлены фрагментами экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), которые продуцируются звездчатыми клетками и молекулами, участвующими в регуляции прогрессии и регрессии фиброза) и непрямые (молекулы, высвобождаемые в кровь вследствие воспаления печени, регуляторные цитокины, синтезируемые и секретируемые печенью, а также маркеры, характеризующие процессы повреждения функции печени, такие как инсулинорезистентность).

Непрямые (косвенные) маркеры фиброза печени включают: аминотрансферазы, факторы свертывания крови, количество тромбоцитов, уровень холестерина и билирубина, а также молекулы, синтезируемые, регулируемые или секретируемые печенью, например, аполипопротеин А1, альфа-2-макроглобулин (А2М), ферритин, гаптоглобин. Большинство проводимых исследований по косвенным маркерам сначала были сосредоточены на диагностике ЦП, но более поздние исследования показали, что они могут быть полезны и в диагностике ранних стадий фиброза, особенно при их объединении методом дискриминантного анализа в комплексные тесты.

Прямые биомаркеры представляют компоненты внеклеточного матрикса и непосредственно отражают уровень обмена веществ в ЭЦМ, а именно процессы его синтеза и деградации. Учитывая, что некоторые маркеры ассоциированы с прогрессией фиброза, а другие с его регрессией, то предполагается возможным оценить активность процессов, происходящих в ЭЦМ, по изменениям их баланса. К прямым биомаркерам фиброза относятся гиалуроновая кислота (ГК) и цитокератин-18. Прямые маркеры ЭЦМ включают проколлагеновые пептиды, матриксные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы, YKL-40.

Основным недостатком прямых серологических биомаркеров является низкая точность в выявлении промежуточных стадий фиброза по сравнению с циррозом. Другим недостатком является потенциальное отсутствие специфичности к печени. Так, например,

на уровни сывороточных прямых маркеров могут влиять внепеченочный фиброгенез и постпрандиальное состояние. Они могут повышаться при системных воспалениях или при почечной недостаточности.

ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА

Маркер	Характеристика
Гиалуроновая кислота ↑	Синтезируется звездчатыми клетками печени, разрушается в синусоидальных клетках; является компонентом ЭЦМ; повышение уровня коррелирует со стадией фиброза
Аминоконцевой пептид проколлагена типа III (PIIINP) ↑	Химический предшественник коллагена; высокий уровень ↑ PIIINP маркер усиленного образования соединительной ткани
Цитокератин 18 – Caspase-cleaved cytokeratin 18 (CK18-Asp396) ↑	Белок цитоскелета эпителиальных клеток печени, является основным промежуточным белком нитей печени; повышается при повреждении гепатоцитов
Матриксные металлопротеиназы (MMP) тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP)	Коллагены IV и VI, MMP – семейство ферментов, расщепляющих белки клеточного матрикса, когда такие белки в избытке (фибринолиз); TIMP – тканевый ингибитор MMP 1, опосредованно способствующий синтезу белков матрикса
YKL-40	Гликопротеин, участвующий в расщеплении экстрацеллюлярного матрикса
Ламинин и пепсин-резистентный фрагмент ламинина	Основные неколлагеновые гликопротеины, сывороточный уровень увеличивается при хронических заболеваниях печени независимо от этиологии и отражает наличие перисинусоидального фиброза
Пропептид коллагена 3-го типа (PRO-C3)	Коррелирует с выраженностью стеатогепатита и фиброза печени
Трансформирующий фактор роста (TGF-β) ↑	Стимулятор продукции компонентов ЭЦМ звездчатыми клетками печени

Прямые маркеры фиброза печени представляют собой набор показателей, которые непосредственно отображают качественные и количественные изменения, происходящие в ЭЦМ.

Потенциальными маркерами фиброза считаются продукты синтеза и распада коллагена, ферменты, участвующие в биосинтезе и деградации матрикса, гликопротеины ЭЦМ, протеогликаны/глюкозаминогликаны.

Гиалуроновая кислота (ГК) относится к глюкозаминогликанам и является компонентом внеклеточного матрикса, синтезируемого звездчатыми клетками (ЗКП). Высокие уровни ГК у больных с НАСГ связывают с дисфункцией синусоидальных эндотелиальных клеток, что может отражать усиленный процесс фиброгенеза. При инди-

видуальной оценке прямых маркеров фиброза ГК является самым достоверным из них. Уровень гиалуроновой кислоты 85 мг/л соответствует выраженному фиброзу, а 110 мг/л с чувствительностью 79,2% и специфичностью 89,4% – циррозу печени. Негативное прогностическое значение ГК выше по сравнению с позитивным, что является основным преимуществом этого показателя в определении прогрессирующего фиброза и цирроза. Содержание ГК в сыворотке крови менее 60 мг/л исключает выраженный фиброз или наличие цирроза печени с вероятностью 93% и 95%.

Аминоконцевой пептид проколлагена типа III (PIIINP) превращается в активный коллаген тогда, когда специальные ферменты «отщепляют» от него концевые фрагменты – аминотерминальный пептид проколлагена III типа. Следовательно, высокий уровень PIIINP в крови означает, что в организме идет усиленная активация проколлагена, т.е. форсированное образование соединительной ткани. PIIINP является наиболее изученным маркером ФП. Известно, что уровень PIIINP повышается при НАСГ и коррелирует с уровнями аминотрансфераз, а также отражает стадию фиброза. Но этот показатель не является специфичным, т.к. его повышение имеет место также в случаях акромегалии, фиброза легких, хронического панкреатита и при ревматологических заболеваниях.

Цитокератин 18 – Caspase-cleaved cytokeratin 18 (CK18-Asp396) – промежуточный белок нити, связанный с апоптотическими эпителиальными клетками печени. Агрегаты CK18 являются основными компонентами тел Мэллори. Повышен в сыворотке крови пациентов с НАСГ и был предложен в качестве специфического биомаркера для НАСГ. Его сывороточные уровни у больных, страдающих НАСГ, выше, чем у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС). Это свидетельствует еще и о том, что при НАСГ гибель гепатоцитов, вызванная апоптозом, выше, чем при ВГС.

Метаболизм ЭЦМ регулируется матриксными металлопротеиназами (MMP) и их специфическими ингибиторами: тканевой ингибитор металлопротеиназ (tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) и хрящевой гликопротеин – YKL-40, который назван по трем аминокислотам (Y – тирозин, K – лизин, L – лейцин) участвует в расщепле-

нии экстрацеллюлярного матрикса. Описаны значения определения уровня сывороточных MMP-2 и TIMP-1, YKL-40 для диагностики фиброза и цирроза печени. Предполагается, что регулярное определение MMP-2 и TIMP-1 может использоваться в качестве индикатора прогрессирования фиброза и развития цирроза. Однако эти и подобные им маркеры неспецифичны для печени и могут отражать процессы фиброза и в других органах (поджелудочной железе, легких).

Пропептид коллагена 3-го типа (PRO-C3) считается перспективным биомаркером фиброза печени, его уровень коррелирует с выраженностью стеатогепатита и фиброза печени. Согласно последним исследованиям, диагностическая ценность данного биомаркера для выявления выраженного фиброза печени превосходит таковую в сравнении с индексами FIB-4 и APRI.

Существенный вклад в патогенез фиброза вносят тромбоцитарные факторы, т.к. тромбоциты являются важным источником факторов роста и пролиферации ЭЦМ, к которым относятся тромбоцитарный фактор роста (platelet delivered growth factor – PDGF), трансформирующий фактор роста – TGF- β_1 и эпидермальный фактор роста – EGF.

Продолжается изучение клинического значения таких биомаркеров фиброза, как ламинин, коллаген IV типа, плацентарный фактор роста, дифференцированный фактор роста-15, фактор роста гепатоцитов, хитиназа-3 подобный белок-1, инсулиноподобный фактор роста и ряда других.

НЕПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА

Маркер	Характеристика
↑ aminотрансферазы: АЛТ, АСТ	Наиболее чувствительный и специфичный индикатор гепатоцеллюлярного повреждения; соотношение уровней АСТ/АЛТ > 1 – прогрессирование фиброза
↓ аполиipoprotein A1	Липопротеин, входящий в состав ЛПВП; с повышением стадии фиброза снижается
↑ альфа-2-макроглобулин (A2M)	Белок острой фазы воспаления; активирует stellate клетки и стимулирует фиброгенез
↓ количество тромбоцитов	Используется как показатель тяжести фиброза
↓ гаптоглобин	Связывает свободный гемоглобин (высвобождающийся из эритроцитов), положительный реактант острой фазы, отражает стимуляцию клеток печени интерлейкинами; имеет отрицательную связь с фиброзом печени; маркер тяжести воспалительного процесса в печени
↓ параоксоназа (PON1)	Синтезируется в печени, имеет противовоспалительное действие; маркер некровоспалительных процессов, связанных с фиброзом
↑ гамма-ГТП	Признак фиброза, обусловленного поражением канальцевой системы печени или вследствие сдавливания желчных капилляров/протоков соединительной тканью

Непрямые серологические тесты позволяют выявить нарушение функции печени. Данные маркеры высвобождаются при наличии воспалительного процесса в печени, а воспалительный процесс всегда сопровождается усилением фиброгенеза. При увеличении стадии фиброза печени снижается содержание в сыворотке тромбоцитов, альбумина и холестерина и увеличивается уровень АСТ, АЛТ, ГГТП, щелочной фосфатазы, средний объем тромбоцитов.

Изолированная оценка уровней АСТ и АЛТ не обладает диагностической ценностью для определения стадии фиброза. Но отношение АСТ к АЛТ имеет тенденцию к увеличению по мере нарастания степени воспаления и стадии фиброза. У здоровых людей этот индекс составляет 0,8. Коэффициент >1 приобретает диагностическую значимость при неинвазивной диагностике и указывает на вероятность наличия ЦП. Несмотря на свою простоту, соотношение АСТ/АЛТ имеет хорошую отрицательную прогностическую ценность и может быть использовано для исключения наличия фиброза. Соотношение АСТ/АЛТ используется в ряде многокомпонентных моделей прогнозирования НАЖБП.

Показано, что количество тромбоцитов может дискриминировать стадию фиброза F4 от стадий F1-F3 у 75-80% пациентов с хроническим гепатитом. Количество тромбоцитов $<150 \times 10^9$ л имело положительное предиктивное значение, составлявшее 90% для фиброза, в то время как пограничный уровень $\geq 150 \times 10^9$ л имел для цирроза отрицательное предиктивное значение $>90\%$. Количество тромбоцитов, а также протромбиновое время применяются в качестве дополнительных показателей во многих тестах на фиброз.

Также к непрямым маркерам относят показатели острофазной воспалительной реакции: гаптоглобин, $\alpha 2$ -макроглобулин, аполипопротеин-A1, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП). Количественные значения этих показателей коррелируют с клинической стадией фиброза печени.

Аполипопротеин A1 (Апо A1) – основной аполипопротеин, входящий в состав ЛПВП. В норме ЛПВП имеет противовоспалительные функции и ингибирует способность ЛПНП стимулировать хемотаксис моноцитов. Однако неожиданно обнаружилось, что ЛПВП могут выступать и как компоненты острой фазы. Более того, при острой фазе ЛПВП становятся провоспалительными и повышают способность ЛПНП стимулировать хемотаксис моноцитов. При этом при воспалительном процессе уровни одних белков, связанных с ЛПВП, возрастают, а уровни других падают. Возрастают уровни ассоциированных с ЛПВП сывороточного амилоидного белка А и аполипопротеинов Апо Е, Апо А-IV, Апо А-V. снижаются уровни Апо А1 и параоксоназы 1. Многократно достоверно подтверждено, что с повышением стадии фиброза у пациентов с НАСГ сывороточный уровень Апо А1 снижается.

Параоксоназа (PON1) синтезируется в печени. Связана с ЛПВП, расщепляет окисленные фосфолипиды, находящиеся в составе окисленных частиц ЛПНП и ЛПВП, и тем самым участвует в функционировании антиоксидантной системы. Имеет противовоспалительное действие. НАСГ связан с повышением тяжести оксидативного стресса и перекисным окислением липидов. Установлено, что у пациентов с НАСГ сывороточные уровни PON1 понижены.

Альфа-2-макроглобулин (A2M) – белок острой фазы воспаления, является основным ингибитором протеолитических каскадных систем: 1) комплемента, 2) коагуляции и 3) фибринолиза. В печени активирует stellate клетки и стимулирует фиброгенез. A2M ингибирует эластазоподобные и химотрипсинаподобные протеиназы, которые поступают из гранулоцитов в воспалительные эксудаты. A2M связывается с этими протеиназами и в таком комплексе опознается макрофагами и удаляется. Повышенный A2M – маркер тяжести воспалительного процесса в печени.

Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин (высвобождающийся из эритроцитов) с образованием комплекса, имеющего пероксидазную активность. Имеет отрицательную связь с фиброзом печени. Пониженный гаптоглобин – маркер тяжести воспалительного процесса в печени, сывороточный уровень гаптоглобина значительно снижен у пациентов с циррозом печени.

ИНДЕКСЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП

Индекс	Показатели
Непрямые	
APRI	АСТ, количество тромбоцитов
FIB-4	АЛТ/АСТ, количество тромбоцитов, возраст.
BARD	ИМТ, АСТ/АЛТ, СД2
Fibrotest	A2M, гаптоглобин, АпоА 1, ГГТ, билирубин
FibroMaxTest	A2M, гаптоглобин, Апо А1, АЛТ, АСТ, ГГТ, триглицериды, билирубин, холестерин, глюкоза, пол, возраст, вес, рост.
Прямые	
ELF	Гиалуроновая кислота, N-терминальный пропептид проколлагена III типа (PIIINP), тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1)
MP3	PIIIN и MMP-1
Комплексные	
Fibrometer	A2M, ГК, ферритин, АСТ, мочевины, количество тромбоцитов, протромбиновое время, причина заболевания печени, возраст

Ни один из существующих биомаркеров в изолированном виде не отражает степень выраженности некро-воспалительных процессов и фиброзирования в печени. Их диагностическая значимость повышается при использовании их сочетаний в тестовых моделях с расчетными индексами.

Для выявления групп риска пациентов с прогрессирующим течением (наличием фиброза) предложено много диагностических индексов. В рамках определения выраженного фиброза у пациентов с НАЖБП рекомендуется использовать следующие индексы: APRI, BARD, NFS, FIB-4. Эти тестовые модели имеют хороший показатель отрицательной прогностической ценности и поэтому с достаточной вероятностью могут исключить выраженный фиброз печени у больных НАЖБП. Сравнительные исследования показали, что наибольшую диагностическую точность при НАЖБП имеет формула FIB-4 с порогом выявления 1,30, что особенно важно при динамическом наблюдении.

Индекс FIB-4: при расчете оцениваются возраст, количество тромбоцитов, уровень АЛТ и АСТ. Онлайн-калькулятор: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>. Изначально данный показатель использовался для установления стадии фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, позже анализ данного индекса стали применять и при НАЖБП. При значении индекса FIB-4 $\geq 2,67$ с достоверностью 80% можно утверждать о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4 $\leq 1,30$ с достоверностью 90% – об отсутствии значимого фиброза. Интервал значений индекса FIB-4 от 1,3 до 2,67 попадает в «слепую зону». FIB-4 индекс является более точным, чем индекс APRI, и коррелирует с результатами FibroTest в 89% случаев, исключавших фиброз.

APRI-тест (aspartate aminotransferase to platelet ratio index): индекс отношения АСТ/количество тромбоцитов рассчитывается по специальной формуле. У пациентов с НАЖБП значения APRI имеют тенденцию повышаться с повышением тяжести фиброза. Если показатель не более 0,5, вероятность фиброза печени низка (отрицательное прогностическое значение 83%), если показатель превышает 1,5, с высокой вероятностью можно говорить о фиброзе печени (положительное прогностическое значение 68,4%). Промежуточный результат (от 0,5 до 1,5) соответствует «серой зоне». Достоверность указанного метода не очень высока, но тест позволяет предположить выраженный фиброз печени и цирроз, не прибегая к биопсии печени. Более того, показатель АСТ/АЛТ применим и для прогнозирования ЦП (в течение одного года), т.к. установлено, что прогрессирование цирроза, определяемое гистологически, коррелировало с ростом значений АСТ /АЛТ.

Шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score): метод основан на анализе возраста, уровня глюкозы в крови, ИМТ, количества тромбоцитов, уровня альбумина и соотношения АСТ/АЛТ. Онлайн-калькулятор: <http://nafldscore.com>.

Значение индекса $< 1,455$ с чувствительностью 90% и специфичностью 60% свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, тогда как значение $> 0,676$ (чувствительность 67% и специфич-

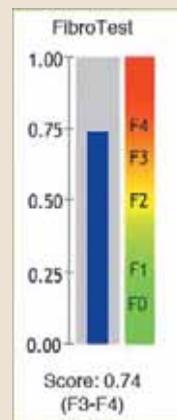
ность 97%) указывает на наличие выраженного фиброза печени. Значения в интервале от 1,455 до 0,675 являются неопределенными (так называемая серая зона).

Шкала BARD (англ. BMI, AST/ALT Ratio, and Diabetes Score) включает анализ суммы баллов трех показателей: 1) соотношение АСТ/АЛТ не менее 0,8-2 баллов; 2) ИМТ ≥ 28 кг/м² – 1 балл; 3) наличие СД 2-го типа – 1 балл. Количество баллов 0-1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени (прогностическая ценность отрицательного результата 96%). Наличие 2 баллов и более свидетельствует о минимальной вероятности III-IV стадии фиброза.

Тест ELF (enhanced liver fibrosis подразумевает определение в сыворотке уровня гиалуриновой кислоты (ГА), N-терминального пропептида проколлагена III типа (PIIINP) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) – это один из первых методов диагностики фиброза по прямым сывороточным маркерам. Продемонстрирована более высокая положительная и отрицательная предсказательная ценность данного теста (80% и 100% соответственно) в отношении диагностики фиброза печени 3-й стадии по сравнению с непрямыми неинвазивными индексами фиброза APRI и FIB-4 и наличие корреляции значений теста с выраженностью фиброза, определяемой гистологически.

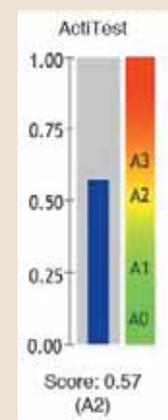
МРЗ: PIIINP/MMP-1 index. Соотношение уровней N-терминального пептида проколлагена PIIIN (маркер фиброгенеза) и матричной металлопротеиназы MMP-1 (участвует в фибролизе). Показатели указанного соотношения хорошо дискриминировали стадии фиброза (F2/F3/F4) по шкале METAVIR.

НАЖБП: ТЕСТ ФИБРОМАКС



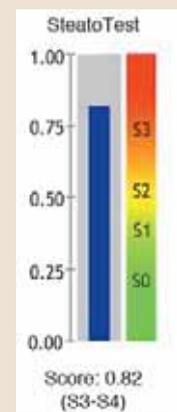
Fibro-Test определяет степень фиброза по шкале Metavir

- F0 отсутствие фиброза
- F1 портальный фиброз без образования септ
- F2 портальный фиброз с единичными септами
- F3 множественные портоцентральные септы без цирроза
- F4 цирроз



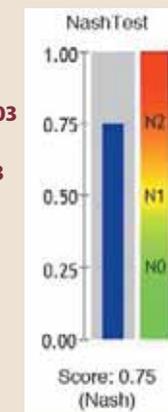
Acti-Test определяет степень стеатоза

- A0 активность отсутствует
- A1 минимальная активность
- A2 умеренная активность
- A3 выраженная активность



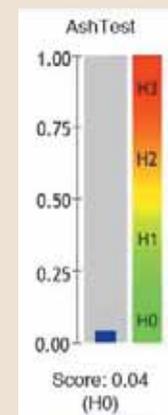
Steato-Test определяет степень стеатоза

- S0 стеатоз отсутствует
- S1 минимальный стеатоз
- S2 умеренный стеатоз
- S3 выраженный стеатоз



Nach-Test позволяет определить уровень НАСГ

- N0 нет НАСГ
- N1 возможен НАСГ
- N2 НАСГ



Ach-Test позволяет определить АСГ

- H0 нет АСГ
- H1 минимальный АСГ
- H2 умеренный АСГ
- H3 выраженный АСГ

В клинической практике для выяснения стадии фиброза чаще применяются тесты, основанные на определении не прямых маркеров фиброза (методом дискриминантного анализа объединенные в комплексные тесты, защищенные патентами). Наиболее изученными и широко используемыми в клинической практике являются тесты FibroTest® и FibroMax®.

ФиброТест (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) основан на определении 5 биохимических показателей: ГГТП, альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1 и общий билирубин. В АктиТесте дополнительно исследуется АЛТ.

FibroTest включает в себя 2 расчетных алгоритма:

- 1) FibroTest для диагностики фиброза печени; рекомендован ВОЗ, зарубежными и отечественными ассоциациями у пациентов с метаболическими нарушениями или злоупотребляющих алкоголем. Оценка стадии фиброза печени сопоставляется с шкалой гистологического индекса METAVIR. С помощью данного теста можно дифференцировать фиброз (F1-F3) от цирроза печени (F4). Благодаря достоверности и доступности данного теста количество производимых биопсий печени при МАЖБП снизилось ≈ на 46%.
- 2) ActiTest – количественный биомаркер некровоспалительной активности, который был подтвержден на пациентах с высоким метаболическим риском независимо от того, страдают ли они тяжелым ожирением.

В панель FibroMax дополнительно входят еще 3 алгоритма:

- 1) SteatoTest – применяется в качестве количественного биомаркера стеатоза и одобрен как средство прогнозирования сердечно-сосудистого риска, связанного со стеатозом.
- 2) AshTeat – для определения степени активности алкогольного стеатогепатита.
- 3) NashTest – для оценки степени неалкогольного стеатогепатита у пациентов с метаболическим синдромом. NashTest считается надежным инструментом прогнозирования наличия или отсутствия НАСГ, а в сочетании с FibroTest продемонстрировал свою ценность при скрининге НАСГ у пациентов с метаболическими факторами риска.

Чувствительность и специфичность диагностических панелей повышаются по мере прогрессирования фиброза, однако возможны ложнопозитивные результаты (например, при ↑ билирубина и/или ↓ гаптоглобина, не связанными с печеночно-клеточной недостаточностью).

Диагностическая точность FibroTest зависит от: 1) гемолиза, который снижает уровень гаптоглобина, 2) синдрома Гильберта (Gilbert's syndrome), ассоциированного с повышением билирубина, и 3) наличествующей у пациента инфекции, сопровождающейся повышением уровней А2М и гаптоглобина, являющихся острофазными белками.

ФиброМетр V (компонент диагностической панели ФиброМетр) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови: ГГТП, альфа-2-макроглобулин, протромбиновый индекс (%), мочевины, тромбоциты, позволяющие оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр V позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1-F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4).

Высокая стоимость исследования ограничивает широкое применение патентованных тестов на первичном этапе обследования пациентов с НАЖБП.

Из экономических соображений в повседневной практике целесообразно пользоваться простой оценкой фиброза при НАЖБП в баллах или индексом Fibrosis-4, которые включают демографические, клинические и рутинные лабораторные параметры, поэтому недороги в использовании.

1) Оценка фиброза при неалкогольной жировой болезни печени в баллах: $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{индекс массы тела (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{нарушенная гликемия натощак или СД (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{отношение аспаратаминотрансферазы к аланинаминотрансферазе} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{концентрация альбумина в крови (г/дл)}$. Интерпретация теста:

- Пациенты с низким риском развития фиброза имеют оценку в баллах менее $-1,455$ (возраст <65 лет) или менее $0,12$ (возраст ≥ 65 лет), оценка больше $0,675$ указывает на продвинутый фиброз.

- Интерпретировать с осторожностью у пациентов моложе 35 лет, т.к. низкая оценка у них менее точна.

Ограничение методики – высокий уровень промежуточных оценок.

- 2) Индекс фиброза печени Fibrosis-4 рассчитывается по следующей формуле:

$$\frac{\text{Возраст (годы)} \times \text{концентрация АСТ Ед/л}}{\text{Количество тромбоцитов} (\times 10^9/\text{л}) \times \sqrt{\text{АЛТ Ед/л}}}$$

Оценка теста:

- Пациенты с низким риском развития фиброза имеют индекс менее 1,3 (возраст <65 лет) или менее 2,0 (возраст ≥65 лет); оценка выше 3,25 свидетельствует о продвинутом фиброзе.
- Интерпретировать с осторожностью у пациентов моложе 35 лет, т.к. низкая оценка у них менее точна.

АСТ является важным компонентом в этих формулах оценки фиброза и имеет тенденцию к увеличению концентрации (относительно АЛТ) при выраженном фиброзе печени. Хотя общая точность этих балльных методик умеренна, они имеют высокое отрицательное прогностическое значение для исключения выраженного фиброза печени, особенно применимы в работе учреждений первичной медико-санитарной помощи. Пациенты с низкими показателями фиброза имеют низкий риск развития осложнений, связанных с печенью

В целом в «неинвазивной» диагностике фиброза печени достигнуты значительные успехи, которые позволяют с достаточно высокой надежностью или диагностировать тяжелые стадии фиброза, или исключать его наличие. Но при промежуточных стадиях фиброза надежность таких панелей заметно снижается, поэтому их использование пока не может полностью исключить биопсию печени, но может снизить необходимость ее применения.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НАЖБП



Оптимальный план ведения пациентов с НАЖБП пока не определен. В реальной клинической практике обследование пациентов рекомендуется проводить поэтапно. При этом необходимо учитывать не только риск прогрессирования заболевания печени и сопутствующих метаболических нарушений, но и экономические аспекты.

У лиц с ожирением или МС скрининг на НАЖБП (уровень печеночных ферментов, УЗИ) должен быть частью рутинного обследования. У этой категории пациентов наличие/отсутствие стеатоза следует установить независимо от того, подозревается ли НАЖБП в качестве основного или сопутствующего заболевания. УЗИ – предпочтительный метод первой линии для визуализационного исследования печени.

Но необходимо понимать, что УЗИ брюшной полости имеет два важных ограничения: 1) продвинутый фиброз может огрубить эхоструктуру печени и размыть изображение сосудов; 2) низкая чувствительность (<30%) при легком стеатозе.

Ультразвуковая эластография печени (измерение контролируемого параметра затухания) позволяет выявить стеатоз, но т.к. обладает ограниченной способностью дифференцировать его гистологические стадии не рекомендуется в качестве альтернативы УЗИ при первичном обследовании пациента. Измерение печеночного стеатоза с помощью МРТ может обнаружить долю жира всего в 5% и чувствительно к динамическим изменениям, но чаще используется в научных целях в клинических исследованиях для оценки эффективности лечения НАСГ, а не в повседневной практике.

При отсутствии УЗИ-признаков стеатоза печени пациентам с МС и ожирением рекомендуется регулярное обследование, чтобы не пропустить развитие тяжелой стадии заболевания (т.е. НАСГ с фиброзом).

Наличие и стадия фиброза печени при НАЖБП является основным фактором, определяющим прогноз пациента. Поэтому при установлении диагноза НАЖБП дальнейшее обследование должно быть направлено на выявление НАСГ и стадии фиброза.

Наличие у пациента признаков метаболического синдрома и/или ожирения предполагает высокий риск НАСГ и требует планового скринингового обследования для выявления этого заболевания. (биохимические анализы крови, включающие АЛТ, АСТ). При выявлении изменений показано дальнейшее обследование. При отсутствии изменений желательнее повторить скрининговое обследование через 3-5 лет в связи с возможностью последующего развития НАСГ. Ранее уже обсуждалась роль маркеров цитолиза и фрагмен-

тов цитокератина-18 (СК-18) в выявлении НАСГ и подчеркивалась низкая корреляция между повышением АЛТ и АСТ и гистологической степенью тяжести патологии.

Для выявления групп риска пациентов с прогрессирующим течением НАЖБП (НАСГ с наличием фиброза) могут быть использованы сывороточные биомаркеры фиброза – расчетные индексы: как непатентованные (FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD и другие), так и патентованные (Фибротест и другие) формулы.

Сравнительные исследования показали, что наибольшую диагностическую точность при НАЖБП имеет формула FIB-4 с порогом выявления 1,30, что особенно важно при динамическом наблюдении.

В РФ применяется преимущественно панель Фибротест. Тест имеет высокую надежность при выраженных стадиях фиброза: прогностическая ценность отрицательного и положительного результатов составляет 90% и 70% соответственно. Фибротест неэффективен при синдроме Жильбера, высоких цифрах цитолиза и при высокой концентрации ЛПВП.

Для исключения поздних стадий заболевания у больных НАЖБП и установления ориентировочной стадии фиброза печени рекомендуется измерение эластичности печеночной ткани методами эластометрии, основанными на оценке жесткости нормальной и патологически измененной ткани органа.

Транзиентная эластография (ТЭ) – неинвазивный стандарт для измерения эластичности печени, определяет эластичность ткани печени и используется для выявления и косвенной оценки степени фиброза. Наиболее высокая диагностическая точность метода наблюдается при выраженных стадиях фиброза. Недостатком метода является отсутствие возможности оценки выраженности некрвоспалительного процесса, неинформативность у пациентов с избыточной

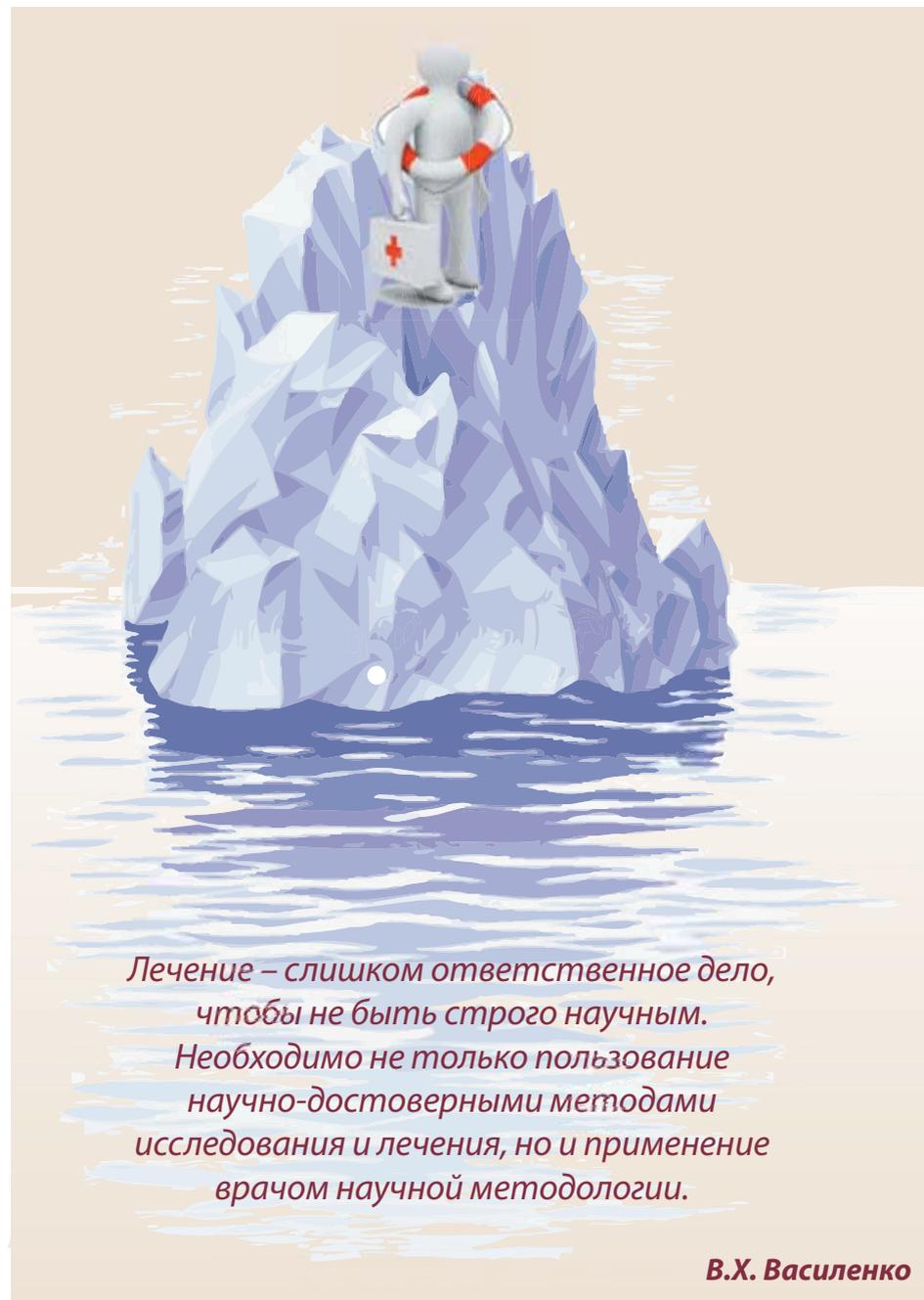
массой тела (требуется применение датчика XL), искажение значения результатов у пациентов с активным воспалением, невозможность оценки состояния печени на стадиях стеатоза, стеатогепатита и ранних стадиях фиброза

Альтернативой методу транзистентной эластометрии является метод ультразвуковой эластографии сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией. Информативность показателей, полученных при ЭСВ с эластометрией, сопоставима с морфологической стадией фиброза печени (по шкале Метавир, начиная со стадии фиброза F2).

Пациенты с НАЖБП без выраженного фиброза при первоначальной оценке требуют постоянного мониторинга в учреждении первичной медико-санитарной помощи для выявления прогрессирования заболевания печени и повторного тестирования через 3-5 лет после первоначального обследования.

Для контроля над прогрессированием фиброза в клинической практике также рекомендуется использовать сочетание биомаркеров или оценочных шкал с УЗ-эластографией, хотя эта стратегия и требует дальнейших уточнений.

ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП



*Лечение – слишком ответственное дело,
чтобы не быть строго научным.
Необходимо не только пользование
научно-достоверными методами
исследования и лечения, но и применение
врачом научной методологии.*

В.Х. Василенко

Несмотря на высокую распространенность и значительный вклад НАСГ в сокращение общей продолжительности жизни, до настоящего времени не существует утвержденных алгоритмов лекарственного лечения НАЖБП. Среди всех аспектов изучения этой патологии самый медленный прогресс наблюдается именно в терапевтической области. В определенной степени это связано с тем, что в клинических исследованиях для отбора пациентов и оценки эффективности терапевтических вмешательств сохраняется необходимость в биопсии печени. Пока все еще не существует надежного неинвазивного биомаркера, с помощью которого можно было бы точно диагностировать НАЖБП и определять ее стадию, идентифицировать лиц с высоким риском заболевания и неблагоприятным прогнозом. Возможность в будущем фенотипирования пациентов с НАЖБП позволит более точно, чем в настоящее время, формулировать прогноз, подбирать адекватную терапию и прогнозировать ответ на вмешательство.

В настоящее время в международных и национальных рекомендациях по медикаментозному лечению отсутствует единое мнение об эффективности и безопасности тех или иных лекарственных препаратов при НАЖБП. Вероятно, это объясняется региональными особенностями течения заболевания, связанными с преобладанием в этиопатогенезе НАЖБП различных эпигенетических, генетических, метаболических, экологических, социально-экономических факторов, вызывающих множественные «параллельные удары», различиями в дизайне рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые ложатся в основу рекомендаций. Для получения полного одобрения FDA терапевтическое вмешательство должно продемонстрировать клинически значимое преимущество, определенное как улучшение самочувствия пациента, его функционального статуса или выживаемости. Поскольку у большинства пациентов с НАСГ имеются специфические проявления болезни, для одобрения препаратов требуется уменьшение развития связанных с печенью событий или смертности. С учетом течения НАСГ часто требуются десятилетия, чтобы показать влияние лечения на связанные с печенью патологические изменения организма или смертельный исход даже при наличии выраженного фиброза. Еще труднее доказать подобную эффективность вмешательства у пациентов с НАС.

Пока гепатологи пришли к единому мнению лишь при определении цели и критерия эффективности лечения НАЖБП. В современных руководствах они сформулированы следующим образом:

- 1) главная цель – улучшение исходов, т.е. снижение НАСГ-ассоциированной смертности и замедление прогрессирования заболевания до цирроза или ГЦК;
- 2) обязательный критерий эффективности терапевтических мероприятий – разрешение гистологических изменений, определяющих наличие НАСГ (уменьшение/регрессия печеночного некроза и воспаления и/или фиброза), особенно в клинических исследованиях.

Большинство экспертов считают, что независимо от будущего прогресса диагностических тестов и медикаментозного лечения здоровый образ жизни, снижение веса и коррекция метаболических факторов риска по-прежнему будут иметь решающее значение для профилактики и терапии НАЖБП.

ЦЕЛЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ НАЖБП



В реальной клинической практике цель терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы путем воздействия на модифицируемые факторы риска препятствовать развитию НАС.

Результаты исследований, в которых изучалась эффективность первичной профилактики НАЖБП, показали, что улучшение качества питания в соответствии с принципами здорового питания

(ограничение энергетической ценности рациона, исключение консервированных пищевых продуктов, а также продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы, коррективировка состава макроэлементов в питании в соответствии со средиземноморской диетой), регулярное повышение физической активности, употребление алкоголя ниже безопасных доз (<30 г у мужчин, <20 г у женщин) достоверно уменьшали потенциальную вероятность развития НАЖБП при наличии факторов риска даже среди людей с высокой генетической предрасположенностью.

При выявлении изолированного стеатоза необходимо проводить вторичную профилактику исхода НАС в НАСГ, ЦП, ГЦК. По современным рекомендациям основу лечения стеатоза печени составляют немедикаментозные вмешательства. Однако не существует стандартного немедикаментозного подхода, целесообразным является приспособление диеты, степени снижения веса и увеличение физической нагрузки к индивидуальным потребностям и возможностям пациента.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что регулярные физические аэробные нагрузки снижают содержание жира в печени независимо от величины потери веса; снижение массы тела на $\geq 5\%$ приводит к регрессу стеатоза печени, а похудание на $\geq 7\%$ необходимо для редукции стеатогепатита.

Важным аспектом ведения пациентов с НАЖБП (по мнению экспертов, пока недооцененным практическими врачами) является приведение в норму циркадных ритмов организма. В настоящее время одной из причин развития и прогрессирования НАЖБП считают десинхроноз. Генетические и геномные исследования установили, что многие гены напрямую контролируются циркадным часовым механизмом, влияя как на анаболизм, так и на катаболизм. Имеются доказательства, что многие функции гепатоцитов, включая поглощение, переработку, ассимиляцию и детоксикацию питательных веществ, подвержены суточным колебаниям в соответствии с поступлением питательных веществ и расходам энергии. Изучаются механизмы, связывающие циркадную дисрегуляцию с развитием и прогрессированием НАЖБП. Таким образом, «перенастройка»

ритма жизни в соответствии с циркадным часовым механизмом также может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической мишени.

С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса воспалительно-фиброзного компонента в рамках фармакотерапии НАСГ целесообразно использование гепатотропных препаратов. При выявлении цирротических изменений – лечение осложненных ЦП. Поскольку НАЖБП часто сочетается с ожирением, СД, гиперлипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний.

Лекарственную терапию обычно назначают пациентам с НАСГ, особенно при установлении фиброза ($\geq F2$), а также на ранней стадии НАСГ с повышенным риском прогрессирования фиброза (возраст >50 лет; СД, МС, повышение АЛТ) или при НАСГ с выраженной некровоспалительной активностью.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАЖБП

1. Снижение массы тела (диета и физические нагрузки).
2. Обязательная отмена потенциально гепатотоксичных препаратов.
3. Коррекция метаболических нарушений:
 - повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину;
 - коррекция нарушений липидного обмена.
4. Лечение окислительного стресса.



Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, 2016.

С учетом того что МАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс, и на снижение риска ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений. Безопасность и переносимость лекарственной терапии – необходимые условия при сопутствующих патологиях, связанных с НАСГ, и полипрагмазии, которая считается потенциальным источником лекарственных взаимодействий.

Основные принципы лечения НАЖБП:

1. Изменение образа жизни и снижение массы тела (диета и физические нагрузки).
2. Обязательная отмена потенциально гепатотоксичных препаратов, кроме случаев, когда польза от их назначения превышает риск.
3. Коррекция метаболических нарушений:
 - а) повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину;
 - б) коррекция нарушений липидного обмена (при субклиническом атеросклерозе псиллиум, УДХК; при клиническом атеросклерозе – УДХК+статины);
 - с) гипотензивная терапия (антагонисты рецепторов ангиотензина II).
4. Лечение окислительного стресса (УДХК, антиоксиданты).
5. Коррекция кишечного микробиоценоза (пребиотики).

В действующих российских рекомендациях «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение» в качестве средств лечения НАЖБ представлены: витамин Е, урсодезоксихолиевая кислота (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, S-аденозил-L-метионин, L-орнитин-L-аспартат, силибинин, таурин, гидролизат человеческой плаценты, морфолиний-метилтриазолилтиоацетат (раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда), цинарин, глицирризиновая кислота, фиксированная комбинация – «янтарная кислота + инозин + меглюмин + метионин + никотинамид»; для коррекции дислипидемии рекомендуются статины, при инсулинорезистентности – метформин, пиоглитазон, агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа.

С одной стороны, это дает право врачам применять все перечисленные средства для фармакотерапии НАЖБП. С другой стороны, при более строгом рассмотрении доказательной базы эффективности влияния препаратов на уменьшение степени повреждения печени и регресс иммуновоспалительного компонента, потенциального антифибротического эффекта, учитывая еще и гипохолестеринемическое действие, минимальный риск межлекарственного взаимодействия, максимальную безопасность при длительном применении в рамках терапии гепатотропными препаратами (гепатопротекторами) МАЖБП, целесообразно использовать пока только урсодезоксихолевую кислоту (УДХК).

РЕКОМЕНДАЦИИ EASL ПО ЛЕЧЕНИЮ НАЖБП, 2016

Лечение НАЖБП: диета и модификация образа жизни

1. Структурированные программы, направленные на изменение образа жизни и предусматривающие нормализацию рациона и ведение привычной физической активности, показаны при НАЖБП (С2).
2. Пациентам без НАСГ/фиброза следует давать рекомендации по оптимизации рациона и изменению физической активности: им не следует принимать фармакологические препараты для улучшения состояния печени (В2).
3. Целью большинства мероприятий, направленных на модификацию образа жизни больных НАЖБП с избыточной массой тела/ожирением, является снижение веса на 7-10%*, что позволяет улучшить показатели активности печеночных ферментов и гистологическую картину печени (В1).
4. Аэробная физическая нагрузка и силовые упражнения эффективно уменьшают содержание липидов в печени. Выбор упражнений должен основываться на предпочтениях пациентов с учетом долгосрочной перспективы (В2).

*Эксперты AASLD считают достаточным снижение веса на 3-5%

Современные российские, европейские, американские, азиатские гайдлайны содержат рекомендации по модификации образа жизни, повышению физической активности и снижению веса у пациентов с НАЖБП в качестве терапии первой линии.

РКИ по применению когнитивно-поведенческой терапии установили более выраженное снижение массы тела и снижение оценки по шкале NAS ($p=0,05$), а также более частый регресс НАСГ вследствие изменения образа: искоренение вредных привычек, соблюдение режима труда и отдыха в сочетании с оптимальным двигательным режимом и рациональным питанием. Модификация образа жизни включает также полноценный ночной сон (не менее 7-8 часов) с отказом от приема пищи в поздние вечерние часы и ночью. Доказано, что у пациентов с НАЖБП комплексные меры по изменению образа жизни, приводящие к разрешению заболевания (НАС), способствуют снижению риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 40%, что сопоставимо с эффективностью медикаментозной коррекции.

Физическая активность играет важную роль в снижении и поддержании веса, влияет на распределение жира, уменьшает стеатоз печени, сердечно-сосудистые риски, связанные с НАЖБП. Физиче-

ские упражнения уменьшают содержание жира в печени \approx на 20-30% независимо от величины потери веса. Однако потеря веса более чем на 7-10% доказано снижает маркеры провоспалительного и окислительного стресса, улучшает работу печеночных ферментов, вызывает регресс фиброза и помогает преодолеть инсулинорезистентность. Так как гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (GLUT-4) в мышечных клетках, физическая аэробная активность уменьшает шансы развития МАЖБП за счет снижения риска развития СД 2-го типа, гипертонической болезни и МС. Кроме того, физические упражнения могут также влиять на микробиоту кишечника и модулировать воспалительную реакцию печени и прогрессирование НАСГ через энтеральное звено.

Важно отметить, что умеренное увеличение веса у худых людей оказывает вредное влияние на метаболические нарушения, в первую очередь за счет увеличения висцеральной жировой ткани. Снижение массы тела и окружности талии, достигнутые благодаря вмешательству в образ жизни, являются независимыми предикторами разрешения НАЖБП у худых пациентов.

Хотя прямая связь между уменьшением липогенеза в печени и физическими нагрузками пока все еще недостаточная ясна, имеющиеся данные указывают на множественный характер метаболических и молекулярных путей, регулирующих эту зависимость. Прежде всего физическая активность повышает чувствительность к инсулину периферических тканей и печени, улучшает метаболизм глюкозы (или гликемический контроль при СД 2-го типа), замедляя прогрессирование НАСГ. Установлено, что основной транскрипционный фактор SREBP-1 (стерол-регуляторный элемент-связывающий белок 1), контролирующей метаболизм жирных кислот в печени, повышен у пациентов НАСГ, но может быть снижен в результате интенсивных физических упражнений. Физические упражнения могут также индуцировать эпигенетические механизмы, такие как снижение гиперметилирования ДНК, что положительно влияет на липогенез *de novo*. Повышение физической активности увеличивает экспрессию активированного пролифератором пероксисом рецептора- γ (PPAR- γ) аналогично тиазолидиндионам. Экспериментальные исследования на животных показывают, что

регулярные физические нагрузки улучшают митохондриальную функцию печени через повышенную регуляцию антиоксидантных ферментов и противовоспалительных маркеров.

Установленное благотворное влияние физической активности на сердечно-сосудистое здоровье, о котором сообщается в общей популяции, также применимо к пациентам с НАЖБП, и, учитывая, что сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти у пациентов с НАЖБП, следует поощрять регулярные физические упражнения и назначать их всем пациентам с НАЖБП в долгосрочной перспективе.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОПТИМИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНОГО РЕЖИМА

- Двигательный режим должен сопровождаться увеличением бодрости и работоспособности, но не утомления.
- Двигательный режим не должен вести к одышке, сердцебиению, выраженному потоотделению, быть травматичным для мышц и суставов.
- Оптимален режим средних нагрузок: оздоровительная ходьба (на 5-10% быстрее обычной) и тонизирующая гимнастика.
- Продолжительность – 20-50 мин.
- Периодичность – ежедневно, пять раз в неделю или через день.
- Пульс на высоте нагрузки не выше 100-110 в мин., частота дыхания – не больше 20 вдохов в мин.



*Эксперты AASLD считают достаточным снижение веса на 3-5%

Неопровержимо доказано, что как аэробные, так и силовые тренировки эффективно уменьшают стеатоз печени и снижают сердечно-сосудистый риск, связанный с НАЖБП, независимо от потери веса. Программа физических упражнений должна быть адаптирована к предпочтениям и возможностям пациента в зависимости от уровня физической подготовки, стадии заболевания печени и других сопутствующих заболеваний.

Общие рекомендации включают не менее 150 мин еженедельных аэробных упражнений (продолжительностью ≈ 20-60 мин на сеанс) средней интенсивности, сопровождаемых тренировками на силу и выносливость по крайней мере два-три раза в неделю, включая 8-10 упражнений с использованием основных групп мышц с 10-15 повторениями умеренной интенсивности. Упражнения подбирают индивидуально (например, быстрая ходьба, тренировка на стационарном велосипеде) с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить его приверженность. Силовые нагрузки также эффективны и способствуют выносливости костно-мышечной системы, воздействуют на метаболические факторы риска.

Кроме того, просто сокращение сидячего образа жизни или чередование его с физической активностью в виде ходьбы может оказывать терапевтическое воздействие на пациентов которые не могут выполнять структурированные программы упражнений. Физическая активность любого уровня (или увеличение активности в сравнении с предыдущим показателем) лучше, чем гиподинамия.

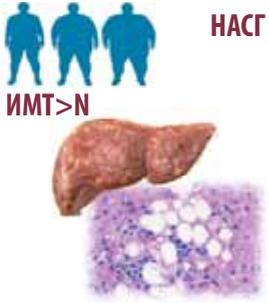
Высокоинтенсивная интервальная тренировка (не менее 75 минут в неделю) рекомендуется для лечения относительно «здоровых» пациентов с НАЖБП, особенно она показана тем, кому не хватает времени на физические упражнения. Доказано, что при физической активности полностью соблюдается принцип доза–эффект. Особенно полезны энергичные упражнения (бег предпочтительнее быстрой ходьбы), в том числе при НАСГ и фиброзе.

Поскольку большинство пациентов с НАЖБП страдают ожирением, особое внимание должно быть уделено программе упражнений, которая была бы выполнима, а также привела бы к значимой потере веса (10%) и улучшению кардиореспираторного статуса.

Для обеспечения терапевтического эффекта следует уделять внимание контролю за соблюдением пациентами физических упражнений с постоянным мониторингом и поддержанием мотивации.

Таким образом, современные руководящие принципы, подчеркивая важность физических упражнений, оставляют выбор тренировок индивидуально адаптированным в соответствии с предпочтениями пациентов, что увеличивает вероятность соблюдения программы физической активности в долгосрочной перспективе.

НАЖБП: НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

НАЖБП	Рекомендации EASL–EASD–EASO–РГА	
 <p>НАЖГ ИМТ=N</p>	<ul style="list-style-type: none"> • здоровый образ жизни • здоровое питание • физическая активность 	B2
 <p>НАСГ ИМТ>N</p>	<ul style="list-style-type: none"> • здоровое питание • ограничение энергетической ценности пищи • циркадный синхронизированный диетический подход с ограничением приема пищи в течение определенного периода времени (8-16 ч) • коррекция макронутриентов в рационе в соответствии со средиземноморской диетой • изменение образа жизни • индивидуально подобранные физические упражнения 	B1

Не только объем и тип физической нагрузки следует адаптировать к индивидуальным предпочтениям пациента, но и диетотерапия должна быть приспособлена к персональным потребностям, поскольку важным является сохранение достигнутых положительных изменений в образе жизни на длительный период.

Большое значение имеет формирование стремления не к иллюзорным, а к реальным целям, т.е. к постепенному снижению веса. Завышенные желания могут вызывать недовольство медленными темпами снижения массы тела. Далее может следовать отказ от дальнейшей диетотерапии. Поэтому больной должен заранее знать о том, что среднее снижение веса за месяц должно быть в пределах 2-4 кг. При более значительном похудении организм может терять наряду с жиром и мышечные ткани. Кроме того, для более быстрого и интенсивного похудения требуются более строгие пищевые ограничения, что обычно приводит к стрессу. Но стресс, связанный с диетотерапией, может усиливать метаболические дисфункции.

Пациентам без НАСГ или фиброза рекомендованы только здоровое питание и физическая активность без фармакотерапии. При нор-

мальной массе тела должна проводиться коррекция состава рациона, исключение компонентов, способствующих развитию и прогрессированию НАС (простые углеводы, напитки с высоким содержанием фруктозы, консервированные и готовые блюда, напр. фаст-фуд).

При проведении немедикаментозной терапии НАСГ наилучший эффект достигается при комбинировании физических упражнений с соблюдением диеты. Достижение идеальной массы тела у больных МАЖБП в большинстве случаев – нереальная цель, но уменьшение массы тела на 10-15% от исходного уже дает выраженный терапевтический эффект. Согласно рекомендациям EASL/EASD/EASO, у пациентов с НАСГ с избыточной массой тела или ожирением снижение массы тела на 7-10% является облигатным условием клинически значимого регресса некровоспалительных изменений в печени и уменьшения стадии фиброза.

С целью достижения необходимых целевых значений снижения массы тела большинство диетических рекомендаций для пациентов с НАЖБП регламентируют целесообразность уменьшения энергетической ценности пищевого рациона (800-1500 ккал/сут) для достижения динамики снижения массы тела на 0,5-1,0 кг в неделю.

В рамках диетотерапии ожирения возможно применение диеты с низким содержанием жиров (<30% от общей калорийности). Ограничение калорий приводит к снижению массы тела и содержанию жира в печени независимо от состава макроэлементов рациона. Использование очень низкокалорийной диеты (<500 ккал/сут) не рекомендуется пациентам с НАЖБП, т.к. активирует воспаление и фиброгенез в печени, несмотря на редукцию стеатоза.

Пациентам с НАЖБП рекомендуется прием пищи в определенный временной промежуток в одно и то же время с ограничением доступа пищи в остальное время суток (на 8-16 часов), так называемый циркадный диетический подход, синхронизированный с временными механизмами выделения гормонов (time-restricted feeding, TRF). Исследование пациентов с НАЖБП показало, что TRF-режим питания помогает значительно снизить массу тела и уровень триглицеридов через 12 недель по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Результаты исследований по оценке связи между частотой приемов пищи и весом тела показали, что привычка завтракать с использованием цельнозерновых продуктов ассоциируется с более низким ИМТ и уменьшением риска ожирения, в то время как среди лиц, с привычкой не завтракать или употреблять высококалорийную пищу по утрам чаще регистрируется более высокий ИМТ.

НАЖБП: ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO

Ограничение энергетической ценности рациона	• Создать энергетический дефицит на 500-1000 ккал, чтобы вызвать снижение массы тела на 500-1000 г в неделю	Ограничение калорий приводит к снижению массы тела и содержания жира в печени независимо от состава макроэлементов рациона*
Состав макро-нутриентов	• Соблюдение диеты с низким/умеренным содержанием жиров и умеренным/высоким содержанием сложных углеводов • Низкоуглеводные кетогенные диеты или высокобелковые диеты	Соблюдение средиземноморской диеты снизило содержание жира в печени по данным ПМРС по сравнению с низкожировой/высокоуглеводной диетой в перекрестном сравнении**
Потребление фруктозы	Избегать употребления напитков и продуктов питания, содержащих фруктозу	В общей популяции выявлена ассоциация между высоким потреблением фруктозы и НАЖБП***
Потребление кофе	Ограничения, связанные с печенью, отсутствуют	Обладает защитным эффектом при НАЖБП, снижая тяжесть гистологических поражений и улучшая исход, связанный с патологией печени****

* Boden G. High- or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insulin resistance, and fatty livers? Gastroenterology. 2009; 136: 1490-1492.

** Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S. et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2013; 59: 138-143.

*** Barrera F., George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. Clin Liver Dis. 2014; 18: 91-112.

**** Saab S., Mallam D., Cox 2nd G.A., Tong M.J. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. Liver Int. 2014; 34: 495-504.

Хотя общая калорийность рациона играет ключевую роль как в профилактике, так и в лечении НАЖБП, не меньшее значение имеет макронутриентный состав потребляемой пищи

Согласно международному консенсусу, доля «жирных калорий» в рационе для лечения НАЖБП не должна превышать 30-35% от суммарной калорийности. При этом следует обращать внимание на их характеристику. Рекомендуется снижать потребление насыщенных жирных кислот (заменяя их на полиненасыщенные до 8-10 г/сут), а также исключить трансжирные кислоты и продукты с высоким содержанием холестерина.

Трансжирные кислоты в небольших количествах присутствуют в натуральных мясных и молочных продуктах, а также в подвергнутых высокой температурной обработке растительных маслах. В больших количествах они образуются в процессе гидрогенизации ненасыщенных жиров, например при производстве маргарина. В ряде исследований на животных при применении рационов с низким содержанием жиров, но с заменой части жиров на трансжирные кислоты, их воздействие на печень было аналогично полученному при использовании рациона с высоким содержанием жиров.

Актуально включение в диетотерапию пациентов с НАЖБП омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и мононенасыщенных жирных (МНЖК). Эти кислоты играют защитную роль, предотвращая увеличение внутрипеченочных триглицеридов. Описан ряд плейотропных эффектов омега-3-ПНЖК, в том числе противовоспалительное, антифибротическое действие и повышение чувствительности к инсулину. ПНЖК регулируют экспрессию генов-белков, участвующих в окислении жирных кислот, и способствуют уменьшению активности липогенеза. Согласно опубликованным результатам клинических исследований, употребление ПНЖК в дозе 2 г в день у пациентов с НАЖБП в течение 6 месяцев приводило к значимому снижению уровня АЛТ, ТГ и ФНО- α .

Повышенное потребление МНЖК связывают со снижением уровня холестерина, ЛПНП, ТГ и увеличением ЛПВП. Было показано, что рационы с высоким содержанием МНЖК положительно влияют на липидный профиль у пациентов с НАЖБП.

Информации о роли белков в питании пациентов с НАЖБП мало. Имеются данные о том, что увеличение потребления белка может оказывать положительный метаболический эффект, способствуя потере массы тела и улучшению гомеостаза глюкозы у пациентов с резистентностью к инсулину. Однако влияние повышенного потребления белка на печеночные липиды остается малоизученным. В одном из рандомизированных исследований был проанализирован потенциальный положительный эффект высокобелковой диеты на состояние печени при ее стеатозе, связанном с высоким

потреблением жиров. С этой целью было изучено влияние гиперкалорийной диеты с высоким содержанием жира и гиперкалорийной диеты с высоким содержанием жиров и белка. На фоне этих диет в обоих случаях повышался уровень свободных жирных кислот по сравнению с контрольной диетой, при этом наибольший прирост отмечался в группе гиперкалорийной диеты с высоким содержанием жиров.

Диеты с повышенным содержанием белка у пациентов с НАЖБП могут способствовать потере массы тела за счет быстрого появления ощущения сытости, улучшения гомеостаза глюкозы, увеличения теплопродукции, вызванного потреблением пищи и увеличения расхода энергии организмом на термогенез. В исследованиях замена углеводов соевым белком у пациентов с НАЖБП показала улучшение сытости и снижение уровня АЛТ, холестерина и триглицеридов в крови. Такая же динамика продемонстрирована и при потреблении белка из молочных продуктов с низкой жирностью, птицы, рыбы и орехов. В этой связи в качестве возможного предполагаемого вмешательства у пациентов с НАЖБП может быть использование низкоуглеводных кетогенных или высокобелковых диет.

У пациентов с НАЖБП, имеющих рацион с высоким содержанием углеводов, регистрируются более высокие значения ИМТ, артериального давления, инсулина и триглицеридов в плазме крови. Ряд экспертов предлагают снижать содержание углеводов в рационе питания у лиц с ожирением (прежде всего речь идет о простых углеводах). Поскольку допустимая доля углеводов у взрослых в суточном рационе составляет от 45 до 65%, при назначении низкоуглеводной диеты ограничивают потребление углеводов до 50-60 г в день, но по некоторым методикам – до 20 г в день с последующим постепенным увеличением. Имеются клинические наблюдения, свидетельствующие, что при лечении пациентов с ожирением и НАЖБП диета с пониженным содержанием простых углеводов более эффективна, чем с пониженным содержанием жиров.

Рацион пациента с НАЖБП должен содержать преимущественно сложные углеводы и не менее 50 г/сут растительной клетчатки (по сухому веществу). Позитивное действие неперевариваемой растительной клетчатки на состояние печени при ее стеатозе, связанном с высоким

тельной клетчатки включает множество аспектов, важнейшими из которых для НАЖБП являются:

- 1) стимуляция гастроинтестинального транзита химуса и вследствие этого замедление липолиза алиментарного жира и уменьшение всасывания желчных кислот, холестерина и углеводов;
- 2) желчегонное действие и активация энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК). Установлено, что активная циркуляция эндогенных основных ЖК (дезоксихолевой и хенохолевой) вызывает физиологическую блокаду ядерных FXR-рецепторов в гепатоците. Этот базовый эндокринный механизм активирует основной обмен, липолиз и окисление ЖК, препятствует накоплению в печени триглицеридов, уменьшает инсулинорезистентность

Частным вопросом, касающимся углеводов, являются рекомендации по употреблению фруктозы. Считается, что фруктоза (преимущественно метаболизируется в печени) является потенциально более опасным компонентом, чем глюкоза, в отношении риска НАЖБП. Кроме того, установлено, что потребление фруктозы независимо связано с увеличением в крови концентрации мочевой кислоты, уровень которой также независимо связан с рисками развития НАЖБП. Сокращение потребления фруктозы может быть достигнуто различными способами, включая рекомендации по общему снижению потребления углеводов, сахара и/или подсластителей.

В последнее время особое внимание привлекает такой показатель влияния содержания углеводов в продуктах питания на динамику уровня глюкозы в крови, как гликемический индекс. Продукты с высоким гликемическим индексом (шоколад, печенье, выпечка и продукты с высоким содержанием крахмала) достаточно часто встречаются в рационе питания пациентов с НАЖБП. На фоне снижения гликемического индекса пищи отмечается выраженное снижение общей массы жира в организме и чувства голода. Снижение в рационе продуктов с высоким гликемическим индексом должно рассматриваться как одно из основных диетических вмешательств, направленных на профилактику и лечение НАЖБП. Гипогликемическая диета обычно хорошо переносится, но иногда требуется корректировка некоторых лекарственных препаратов, например, диуретиков и антидиабетических.

Что касается кофе, ограничений по его потреблению при НАЖБП нет. Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что повышенное потребление кофе оказывает защитное действие, способствуя регрессии НАЖБП и снижению риска фиброза печени. В настоящее время неизвестно, какие компоненты кофе оказывают протективный эффект. Ряд ученых считают, что эту роль выполняет кофеин или полифенолы. Тем не менее при потреблении этого напитка при НАЖБП, как и при других заболеваниях печени, снижается тяжесть гистологических поражений и улучшается прогноз, связанный с болезнью печени.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ НАЖБП/НАСГ



«Западный» рацион питания, характеризующийся высоким потреблением «еды на вынос», рафинированных продуктов, красного мяса, колбасных и кондитерских изделий, положительно ассоциируется с повышенной вероятностью диагностики НАСГ. Напротив, по результатам исследований «случай-контроль» у лиц с НАЖБП приверженность к средиземноморской диете обратно связана с тяжестью стеатоза и инсулинорезистентностью даже вне связи с уменьшением веса.

Показано, что такие составляющие средиземноморской диеты, как оливковое масло, рыба, орехи, цельнозерновые продукты, фрукты

и овощи, отрицательно коррелируют с НАЖБП, в то время как большинство компонентов «западной» диеты (безалкогольные напитки, фруктоза, мясо и насыщенные жирные кислоты) способствуют развитию и ухудшению течения НАЖБП.

Средиземноморская диета характеризуется низким содержанием углеводов (40% калорий) и, в отличие от диеты с низким содержанием жиров, на 40% состоит из жиров, но преимущественно МНЖК, оливкового масла, орехов, овощей, фруктов, рыбы, птицы и бобовых. В ней снижено потребление переработанного и красного мяса, полуфабрикатов, повышено потребление растительной пищи.

Не запрещено употребление красного вина (как источника ресвератрола¹¹) в умеренных негепатотоксических количествах. Все перечисленные компоненты делают средиземноморскую диету оптимальной как для больных НАЖБП, так и для лиц, стремящихся предотвратить это заболевание.

Для средиземноморского типа питания характерным является прием пищи 5 раз в день. Режим состоит из трех основных приемов пищи и двух промежуточных – полдника и второго завтрака или с поправкой на нашу действительность двух перекусов между основными приемами еды.

Для завтрака рекомендуется выбирать углеводную пищу, на ужин – белковую. Хлеб можно употреблять в течение всего дня, но лучше всего с утра и только в умеренных количествах.

Эффективность средиземноморской диеты и близких к ней вариантов (северный рацион: рыба + капуста + ржаной хлеб + овсяная каша + яблоки + корнеплоды, или восточный рацион: рыба + морепродукты + продукты из сои и других бобовых + столовая зелень) подтверждена РКИ. Данный тип питания поддерживает достигнутые результаты по снижению веса в долгосрочной перспективе и позволяет корректировать метаболические изменения (липидный профиль, инсулинорезистентность), а также способствует профилактике рисков ССЗ.

¹¹ Ресвератрол – природный флавоноид, способен противодействовать отрицательному воздействию диеты с высоким содержанием жиров в организме мышей.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

	Нервная булимия	Компульсивное обжорство	Психогенное переедание	Ночное обжорство
Избыточная масса тела	наименее вероятно	может не быть	обязательно	может быть
Характер потребления пищи	приступообразный		реактивный (на фоне стресса)	не уточнен
Чувство голода	обязательно	может присутствовать		обязательно вечером
Скорость приема пищи	повышена		не изменена	
Суточные колебания	нет			гиперфагия вечером
Компенсаторное поведение	да	нет		
Озабоченность массой тела	да	нет		

Большинство пациентов с избыточной массой тела, ожирением и НАЖБП знают, что необходимо нормализовать массу тела, изменить пищевые привычки и повысить физическую активность. Однако не во всех случаях это сопровождается желанием, а иногда и возможностями что-либо реально поменять, кроме того, часто не хватает понимания и терпения, чтобы действовать грамотно и постепенно.

Как правило, рекомендации по питанию при НАЖБП и ожирении носят ограничительный характер. Пациенты, пищевые предпочтения которых формировались годами, часто не готовы следовать таким рекомендациям, особенно на начальных этапах развития НАЖБП, когда выраженных симптомов и жалоб нет. Безусловно, врач должен быть готов к такой отрицательной реакции пациента. И, принимая во внимание, что правильное питание и нормализация массы тела лежат в основе лечения НАЖБП и профилактики возникновения осложнений, следует целенаправленно и терпеливо проводить работу по формированию максимальной приверженности к соблюдению диеты.

Следует понимать, что склонность к нерациональному питанию может быть связана у пациентов с НАЖБП с нарушением пищевого поведения.

В настоящее время в рамках социально-психологической типологии патологического пищевого поведения и его регуляции выделяют 3 основных вида (стратегии) аддиктивного пищевого поведения: экстернальный, эмоциогенный, ограничительный.

При экстернальном пищевом поведении потребление пищи инициируется не гомеостатическими внутренними стимулами (голод, низкий уровень глюкозы крови, ненаполненный желудок и т.д.), а внешними (в т.ч. обонятельными): – накрытый стол, принимающие пищу люди, реклама пищевых продуктов, запах еды и т.п. Именно этот тип пищевого поведения определяет переедание «за компанию», перекусы на улице, избыточный прием пищи в гостях, покупку излишнего количества продуктов. Не менее чем у трети больных с НАЖБП и ожирением отмечается экстернальный тип пищевого поведения (чаще у мужчин). Формированию экстернальной стратегии аддиктивного пищевого поведения способствуют культурно-обусловленные стереотипы отношения к приему пищи как к средству коммуникации и поощрения. Такое пищевое поведение способствует формированию: а) избыточного аппетита и б) неполноценного медленно формирующегося чувства сытости, которое определяется как механическое переполнение желудка (так называемые наполнители, стремящиеся к поглощению большого объема пищи в целях достижения ощущения переполненного желудка). Этой группе пациентов должна рекомендоваться диета, включающая достаточные по объему порции пищи, но с меньшим содержанием калорий (увеличение овощей и фруктов, включение в рацион пищевого модификатора Мукофалька). Пищевой модификатор помогает достичь чувства насыщения при меньшем употреблении калорий, т.е. аналогичен по действию пище с высоким содержанием воды.

Для эмоциогенного типа пищевого поведения (гиперфагическая реакция на стресс, эмоциональное переедание) стимулом к приему пищи также служит не чувство голода, а эмоциональный диском-

форт, который человек «заедает» в стремлении обрести душевное равновесие. Выделяют 5 базовых эмоциональных состояний, приводящих к перееданию: страх, тревога, печаль, скука, одиночество. Американский врач-гигиенист Г.М. Шелтон (Herbert M. Shelton) образно называл данный тип переедания «пищевым пьянством». Лежащий в основе (например, чувства тревоги) дисбаланс эндогенных опиатов, ответственных за ощущение удовлетворения и счастья, человек стремится компенсировать приемом пищи, способствующим стимуляции центра удовольствия и выбросу соответствующих нейромедиаторов. Эмоциональное переедание имеет 2 основные формы: пароксизмальная (компульсивное обжорство) и синдром ночной еды (переедание с нарушением суточного ритма приема пищи). В последние годы возрастает количество исследований, подтверждающих возможные взаимосвязи между употреблением определенных продуктов питания и риском развития нарушений пищевого поведения. С учетом способности микрофлоры кишечника влиять на уровень серотонина и его предшественника триптофана, регулировать реакции на стресс, модулировать когнитивные функции и поведение, увеличение в рационе продуктов, «полезных» для микробиоты, считается обязательным для коррекции эмоциогенных расстройств пищевого поведения. Диетические манипуляции, включающие потребление пребиотиков (в первую очередь Мукофальк®, Закофальк®), увеличивающих бактериальную массу и повышающих собственную ферментативную активность бактерий, могут быть средствами возможного терапевтического вмешательства.

Под ограничительным пищевым поведением подразумеваются чрезмерные самоограничения в еде с бессистемными строгими диетами. Нерациональность в соблюдении диеты приводит к постоянному сильному чувству голода, а также так называемым диетическим депрессиям с отказом от диеты и лечения ожирения. Из-за

этого периоды пищевых самоограничений сменяются периодами переизбытка, способствующими набору веса. Периоды переизбытка также могут возникать в качестве пищевого вознаграждения при снижении веса на фоне строгих диет. Таким образом формируется порочный круг. Ограничительное пищевое поведение наиболее распространено среди молодых женщин, проживающих в городах, по причине давления социально принятых стандартов внешности, согласно которым стройная фигура – жизненно необходимый фактор успеха и счастья. Для профилактики развития диетической депрессии и поддержания веса этой группе пациентов также следует рекомендовать длительный прием модификатора пищевого поведения Мукофалька, учитывая его хорошие органолептические свойства и удобство приема.

Выявление типа дисгармоничного пищевого поведения необходимо для формирования программы психокоррекционной работы. Для первичного выявления нарушений пищевого поведения целесообразно задать пациенту следующие вопросы:

1. Вы едите большее количество пищи, чем другой человек ест за короткий период времени, например за 2-часовой период времени?
2. Вы когда-нибудь чувствовали, как не можете прекратить есть, даже если вы чувствовали полное насыщение?
3. Что вы делаете, когда переизбыток (принимаете слабительные, мочегонные средства, курите сигареты, вызываете рвоту)

Без учета особенностей пищевого поведения невозможно построить адекватную систему долговременной диетотерапии НАЖБП и ожирения. Коррекция пищевого поведения является частью комплексного и мультидисциплинарного подхода к лечению НАЖБП и позволяет значительно повысить эффективность терапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФОРМИРОВАНИЮ ПРАВИЛЬНОГО ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

- Ведение пациентом диетического (пищевого) дневника, подразумевающего подробное описание времени приемов пищи, качественный и количественный перечень съеденного, ощущения при приеме пищи, а также место и окружение, в присутствии которого происходили приемы пищи.
- Постепенно увеличить длительность приема пищи (учитывая, что сигнал об утолении голода поступает в мозг только через 10-20 мин после начала еды), для чего в процессе еды делаются паузы: отправив в рот небольшой кусок, надо положить ложку или вилку, тщательно прожевать пищу и до проглатывания ее не брать снова столовые приборы.
- Исключить прием пищи во время просмотра телевизора, чтения и прочего, чтобы не съесть лишнего, перекусы, принятие пищи на ходу, стоя, в спешке и т.п.
- Избегать ситуаций и индивидуальных факторов, способствующих переизбытку, особенно в первые 3-4 мес. диетических ограничений, когда они даются особенно трудно.
- Принимать пищу в комнате (не на кухне), когда возникает необходимость идти на кухню за добавкой.
- Не держать в доме нерекондованные к употреблению продукты.
- Поддержка лиц из числа ближайшего окружения пациента (члены семьи, родственники, знакомые, коллеги и т.д.).

Не рекомендуется:

- Есть в одиночестве, т.к. присутствие за столом кого-нибудь напомнит о необходимости умерить излишний аппетит.
- Покупать избыточное количество продуктов и готовить лишнее количество пищи (исходя из рекомендованного объема порций с учетом суточного калоража).



Если пациент выражает готовность к соблюдению диеты особое внимание следует уделить вопросам длительности исполнения рекомендаций по изменению образа жизни, модели питания и двигательной активности. Все рекомендации по немедикаментозному лечению НАЖБП не могут рассматриваться в качестве разовой акции и кратковременного курса терапии, а являются пожизненной модификацией поведения.

Основной задачей в диетотерапии МАЖБП является не столько подбор диеты, сколько постепенная поведенческая модификация, в т.ч. нормализация пищевого поведения с закреплением правильного пищевого стереотипа, что требует проведения продолжительных терапевтических курсов.

В качестве первого шага целесообразно рекомендовать пациенту пересмотреть типичные привычки в еде и питье, чтобы увидеть, сколько калорий он обычно потребляет и где можно сократить. Например, проанализировав совместно с врачом данные пищевого дневника, некоторые пациенты с удивлением узнают, что злоупотребляют едой (картофельные чипсы, кукурузные хлопья, сладкие орешки и т.д.) в основном при просмотре телевизионных передач, в командировках или при общении с определенной группой лиц.

Пациенту необходимо предоставить четкую информацию с перечислением продуктов, употребления которых категорически следует избегать (бекон, колбаса, мясные деликатесы, хот-доги, жареные продукты, пончики, печенье, мороженое, конфеты, сладкие напитки, алкоголь, чипсы, фаст-фуд, картофель фри, маргарин, крекеры).

Оптимальным можно считать составление индивидуального плана питания (желательно, но необязательно совместно с квалифицированным диетологом) с последующей постоянной его поддержкой в вопросах питания.

Основные принципы формирования правильного пищевого поведения:

1. На начальном этапе диетотерапии вместо одномоментного («с понедельника») перехода на «ограничительную» диету надо лишь исключить из пищевого рациона 3-4 самых высококалорийных продукта, прежде всего богатых насыщенными жирами. Далее ступенчато осуществляют переход к стандартной, но не самой строгой по ограничению энергии диете (1500-1700 ккал) с включением в рацион пищевого модификатора – псиллиума (Мукофальк®). После адаптации к такому питанию в течение 1-2 мес. можно переходить на более строгие диеты. Такой подход позволит избежать «диетической депрессии», часто возникающей при резкой смене привычного питания.
2. Преодоление привычного стереотипа реагирования на стресс, когда пациент успокаивается, принимая пищу. Для этого используются отличные от приема пищи способы психической релаксации. Это могут быть физические нагрузки, аутогенная тренировка, музыка, разговор с друзьями, прогулка, душ и т.д.

Рекомендации по диете должны учитывать предпочтения пациентов в еде и финансовые возможности семьи. При высоком уровне доходов можно отдавать предпочтение диетам с высоким содержанием белка и низкоуглеводным диетам, при среднем уровне дохода – диетам с высоким содержанием клетчатки и диетам с низким гликемическим индексом, при низком уровне дохода следует избегать высококалорийных продуктов и употреблять продукты с пониженным содержанием жира.

Перед пациентом необходимо ставить реалистичные цели по снижению веса. Реалистичными целями (по мнению ряда специалистов) являются потеря веса примерно 1 кг в неделю, потеря веса до 10% от исходной массы тела в течение 6 месяцев. Ключевая информация для пациента: здоровье – это не снижение цифры на шкале весов сегодня, здоровое питание – это лучшая перспективная инвестиция для вашего тела и ума, которую вы можете сделать. Степень потери веса на фоне изменения образа жизни существенно различается у разных людей в зависимости от биологических и психосоциальных факторов и не всегда от индивидуальных усилий.

Нереалистичные цели способствуют нарушению диеты, отказу от выполнения рекомендаций, возвращению к привычному образу жизни и последующему увеличению веса.

Необходимо убедить пациента отказаться от голодания, применения модных, но мучительных диет, изнуряющих физических нагрузок. Не менее важно формирование стойкого неприятия псевдонаучных рекомендаций по питанию при ожирении (например, «по Малахову» и других подобных «народных целителей»).

ПСИЛЛИУМ – ОПТИМАЛЬНОЕ ПИЩЕВОЕ ВОЛОКНО ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПИЩЕВОГО МОДИФИКАТОРА

Хлеб ржаной 900 г
10 г ПВ
2000 ккал

Яблоки 417 г
10 г ПВ
190 ккал

Помидоры 830 г
10 г ПВ
160 ккал

2 пакетика Мукофалька
10 г ПВ
1 ккал

- дефицит ПВ в рационе городского жителя – 10 г
- применение 3 доз практически полностью компенсирует дефицит ПВ
- одна доза связывает 150 мл воды (обеспечивает чувство наполнения желудка)

ВОЗ – рекомендуемая для здорового человека доза потребления пищевых волокон не менее 30 г в сутки.
Департамент по питанию и пище при академии наук США – 25-38 г.
Европейская ассоциация по изучению печени – рацион пациента с НАЖБП должен содержать сложные углеводы и не менее 50 г/сут растительной клетчатки.

В настоящее время в современной диетологии в рамках терапии НАЖБП и избыточной массы тела происходит смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону цельной диеты и пищевого поведения.

В первую очередь акцент делается на удовлетворяющих пациента порциях пищи с меньшим содержанием калорий, но богатой нутриентами. Приоритет отдается продуктам с низкой энергетической емкостью. В наибольшей степени уменьшение калорийности рациона достигается включением в рацион продуктов, богатых жидкостью и пищевыми волокнами (фрукты и овощи). Но, во-первых, не всегда пациент в силу ряда причин способен изменить свой рацион в нужной степени только за счет фруктов и овощей и, во-вторых, продукты, имеющие высокое содержание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов, что требует углубленного учета калорийности рациона при составлении плана диетотерапии. Поэтому пациентам с НАЖБП наряду с изменением рациона питания в качестве дополнительных средств рекомендуется применение пищевых модификаторов.

Псиллиум (Мукофальк®) – оптимальное пищевое волокно для использования в качестве пищевого модификатора в программах снижения веса. Этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал/100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Одна доза Мукофалька (5 г в саше) содержит 3,25 г пищевых волокон, связывает 150 мл воды. Важно отметить, что из всех видов растительных объем-формирующих растворимых волокон семена *Plantago ovata* обладают наибольшей способностью абсорбировать воду. При разведении псиллиума в воде образуется нежная желеобразная масса, оказывающая в т.ч. обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника.

Применение 3 доз (15 г) Мукофалька в сутки обеспечивает 1/3 потребности в пищевых волокнах. Препарат рекомендуется принимать за 15-30 мин до еды, предпочтительнее в виде геля (настоять до образования желе), поскольку эффективность определяется комплексом воды, связанной с ПВ и самими ПВ.

ОСНОВНЫЕ ФРАКЦИИ ОБОЛОЧКИ СЕМЯН PLANTAGO OVATA (МУКОФАЛЬК®)

Фракция А 15-20% балластное вещество	<p>Нерастворимая в щелочной среде и неферментируемая бактериями фракция играет роль наполнителя, создающего объем:</p> <ul style="list-style-type: none"> • удлинит время опорожнения желудка; • увеличивает объем внутрижелудочного содержимого; • уменьшает энергетическую емкость съедаемой пищи; • ускоряет появление и поддержание чувства сытости.
Фракция В (55%) – вязкая гель-формирующая	<p>Частично ферментируемая фракция связывает воду и желчные кислоты, размягчает фекалии в результате увеличения осмотического давления:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обеспечивает физиологическую смазку стенки кишечника и облегчает продвижение каловых масс; • снижает pH дуоденального содержимого; • оказывает цитопротективное действие на слизистую оболочку кишки; • увеличивают толщину слоя кишечной эмульсии, что снижает доступ моносахаридов-гексоз (глюкозы и фруктозы) к абсорбирующему эпителию; • связывает желчные кислоты и повышает их экскрецию с калом – это приводит к повышенному образованию желчных кислот из холестерина и уменьшению его запасов внутри гепатоцитов; • адсорбирует бактериальные токсины
Фракция С (15%) – быстро-ферментируется	<p>Вязкая быстроферментируемая бактериями фракция ферментируется до КЦЖК:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пребиотическое действие • замедляет постпрандиальное опорожнение желудка

Мукофальк® является препаратом растительного происхождения, состоящим из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский). В отличие от других видов подорожника, подорожник овальный произрастает в засушливых районах Средиземного моря, Индии и Пакистана, поэтому именно этот вид подорожника содержит максимальную концентрацию слизи, которые предохраняют семена растения от высыхания, играют роль запасных веществ. Слизь сконцентрирована в основном в оболочке семян, которая и используется в качестве лекарственного препарата. Семена быстро и сильно ослизняются, на чем основано их медицинское применение.

Таким образом, высокое содержание слизи в составе семян подорожника овального позволяет отнести его к группе мягких ПВ, что имеет принципиальное значение при назначении препарата коморбидным пациентам с НАЖБП, когда, например, использование грубых ПВ не рекомендуется или противопоказано.

Псиллиум состоит на 85% из гидрофильных волокон из наружной оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*, psyllium), не расщепляемых ферментами тонкой кишки. Основной действующий компонент – слизеподобный гидроколлоид, обладающий максимальным показателем водоудержания в процессе набухания.

Пищевые волокна Мукофалька состоят из 3 фракций, каждая из которых обеспечивает собственный терапевтический эффект:

- фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, не ферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), нормализует моторику;
- фракция В (55%) – высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями, частично ферментируемая фракция, обеспечивающая образование слизи, формирует матрикс, связывающий воду, желчь и токсины;
- фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция, при распаде образуются короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся энергетическим субстратом для нормальной микрофлоры и клеток эпителия кишечника.

Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется только качественное сырье, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля качества Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклеидов.

РОЛЬ ПСИЛЛИУМА (МУКОФАЛЬК®) ПРИ НАЖБП

Эффект	Механизм действия
Модификация пищевого поведения	<ul style="list-style-type: none"> • Удлинение времени опорожнения желудка • Поддержание чувства насыщения
Снижение энергетической ценности рациона	<ul style="list-style-type: none"> • Ускорение транзита химуса по тонкой кишке • Уменьшение полостного гидролиза и всасывания липидов и простых углеводов • Торможение секреции интестинальных гормонов
Гиполипидемическое действие	<ul style="list-style-type: none"> • Секвестрация желчных кислот • Увеличение фекальной экскреции кислых и нейтральных стероидов • Увеличение 7α-гидроксигликозилирования холестерина
Гипогликемическое действие	<ul style="list-style-type: none"> • Торможение всасывания углеводов в тонкой кишке • Уменьшение секреции инсулина
Пребиотическое действие	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение роста сахаролитических бактерий • Снижение pH ($\approx 3,6$) и уменьшение эндотоксемии • Снижение экспрессии TNF-α • высвобождению анорексогенных гормонов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и пептида YY (PYY)

По данным многочисленных сравнительных РКИ, при включении в рацион питания Мукофалька у пациентов с НАЖБП отмечается снижение ИМТ, уменьшение объема талии и доли жира в массе тела, купирование чувства неполного насыщения, снижение аппетита.

Это связано, с одной стороны, физическим действием препарата. Растворимые пищевые волокна связывают воду, набухая, увеличивают объем и растяжение желудка, создавая во время приема пищи ощущение насыщения, а между приемами – сытости. С другой стороны, обусловлено изменением гормональных регуляторных систем насыщения, в частности выработкой гормонов грелина (Ghrelin) и лептина, изменяющих пищевое поведение за счет влияния на дугообразное ядро гипоталамуса. Кроме того, продуцируемые в ходе микробной ферментации пищевых волокон в кишечнике КЦЖК, действуя локально на уровне энтероэндокринных L-клеток, могут способствовать высвобождению анорексогенных

гормонов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и пептида YY (PYY) с эффектом замедления опорожнения желудка и тонкого кишечника. Скорость опорожнения желудка и время транзита по тонкому кишечнику обуславливают постпрандиальные изменения уровней глюкозы и инсулина в крови, коррелируя с ощущениями насыщения и сытости, снижая чувство голода и объема потребляемой пищи.

Основной вклад в эффективность Мукофалька для снижения массы тела вносит наполнение желудка. Уменьшение количества съеденной пищи за счет заполнения объема желудка фактически является терапевтическим аналогом бариатрических вмешательств.

Патогенетическим обоснованием включения псиллиума в программу лечения НАЖБП является не только его возможность облегчать переносимость диетотерапии, снижать ИМТ и объем талии, но и его влияния на гипердислипидемию, способность снижать ИР и гипергликемию. Мукофальк является мощным пребиотиком, а СИБР в настоящее время считают одним из основных механизмов патогенеза НАЖБП. Важно, что псиллиум обладает не только пребиотическими, но и сорбционными свойствами в отношении микроорганизмов. При стеатозе печени при условии соблюдения диетических рекомендаций и адекватной физической нагрузки назначения Мукофалька достаточно для достижения удовлетворительного результата лечения.

Гипогликемический эффект псиллиума связан как с физическим действием препарата, описанным выше, так и с замедлением всасывания простых углеводов, утилизацией глюкозы периферическими тканями, стимуляцией гликолиза и изменением секреции инсулина.

Одной из «мишеней» гипогликемического действия псиллиума является глюкагоноподобный пептид (ГПП-1), секретируемый энтероэндокринными L-клетками дистальных отделов тонкой и толстой кишки. ГПП-1 воздействует на специфические рецепторы, сопряженные с G-белком, или серпентины. Активация последних приво-

дит к усилению глюкозозависимой секреции инсулина. Кроме того, ГПП-1 уменьшает гипергликемию посредством как ингибирования секреции глюкагона, так и ускорения чувства наполнения желудка. По результатам отечественных и зарубежных исследований при назначении 10 г псиллиума в течение 8 недель отмечается снижение уровня глюкозы на 11%. Прием псиллиума уменьшает липогенез в печени вследствие уменьшения количества инсулина в крови.

Снижение массы тела всего на 5-10 кг способствует повышению чувствительности тканей к действию собственного инсулина, что, в свою очередь, помогает восстановлению баланса глюкозы у людей с НАСГ, а у больных СД 2-го типа улучшает показатели углеводного и других обменных процессов, предотвращая тем самым риск развития многих осложнений, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

По данным РКИ, включение в рацион питания пациентов с МАЖБП псиллиума значимо снижало уровень атерогенных липидов, что обусловлено влиянием пищевых волокон на интестинальную фазу энтерогепатической циркуляции липидов. Мукофальк® с 1998 г. рекомендован FDA и Американской кардиологической ассоциацией в качестве компонента диетической терапии у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией. Показано, что эффект псиллиума в отношении снижения ЛПНП носит дозозависимый характер: при дозе 10 г псиллиума в сутки ЛПНП снижаются на 1 ммоль.

Пищевые волокна, являясь пребиотиками, могут увеличить кишечную колонизацию *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, которые преобладают у худых людей, и уменьшить контаминацию *Firmicutes* и *Proteobacteria*, которые доминируют у лиц с ожирением. Нормализация моторной функции толстой кишки является дополнительным фактором при лечении НАЖБП, устраняя предпосылки для нарушенной микробиоценоза кишечника.

НАЖБП: МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

• Назначение препаратов, зарегистрированных в качестве лекарственных средств для лечения ожирения, рекомендовано пациентам, которые не могут достичь клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата.

• Назначение лекарственных средств для терапии ожирения рекомендовано при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний.

• Оценку эффективности лекарственной терапии ожирения рекомендуется проводить спустя 3 месяца после начала лечения. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем на 5% от исходной в течение 3 месяцев.



Показания к применению лекарственных средств для коррекции веса несколько варьируют в разных рекомендациях профессиональных сообществ. Практически все рекомендации сегодня говорят о том, что фармакологическое лечение – это только дополнение к изменениям образа жизни. Назначение лекарственных препаратов считается целесообразным при неэффективности немедикаментозных методов. Критерии в разных рекомендациях варьируют, но в среднем это снижение массы тела <5% в течение 3 месяцев лечения следующим категориям пациентов:

- пациентам с ИМТ ≥ 27 кг/м² и сопутствующими факторами риска ожирения (АГ, дислипидемией, СД 2-го типа и т.д.);
- лицам с ИМТ ≥ 30 кг/м² без сопутствующих факторов риска ожирения.

В рекомендациях NICE (2014 г. с коррекцией в 2019 г.) в качестве критерия назначения фармакотерапии предлагается ИМТ ≥ 28 кг/м² в сочетании с дополнительными факторами риска и недостаточной потерей веса только за счет изменения образа жизни.

В рекомендациях EES (2015 г.) показанием к назначению медикаментозной терапии может являться ситуация, в которой пациент на момент начала программы по снижению веса не может (одновременно с коррекцией диеты) изменить текущую, привычную для него физическую активность в сторону увеличения в связи с тяжестью ожирения или наличием коморбидной патологии, препятствующей увеличению уровня физических упражнений, а также если ранее у пациента были неудачные попытки снизить вес с помощью коррекции диеты и образа жизни.

Основные принципы фармакотерапии ожирения:

- препараты должны быть дополнением к изменению образа жизни;
- не существует идеального лекарственного средства, подходящего всем пациентам;
- эффективными средствами для уменьшения массы тела считаются те, с помощью которых можно добиться снижения исходного веса не менее чем на 5% в год;
- медикаментозное лечение ожирения проводится в течение длительного времени. Если пациент не снижает вес как минимум на 5% от первоначальной массы тела через 12 нед. лечения или не менее 2 кг в течение первых 4 нед., препарат должен быть либо отменен, либо изменена доза или режим приема.

Не рекомендуется использовать медикаментозные препараты:

- для лечения ожирения в косметологических целях и в тех случаях, когда снижение веса возможно без их применения;
- беременным или кормящим женщинам;
- не по назначению (т.е. одобренные для лечения других заболеваний, например, амфетамины, диуретики и тироксин), с единственной целью снижения веса.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА*

Название	Механизм действия	Доза	% снижения веса
Phentermine (фентермин)	Симпатомиметик	5, 30, 37,5 мг/сут	3%
Diethylpropion Tenuate	Симпатомиметик	25 мг 3 раза/сут или 75 мг 1 раз/сут.	4%
Sibutramine (сIBUTРАМИН)	Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина	5, 10 или 15 мг/сут	5%
Orlistat (орлистат)	Ингибитор липазы в ЖКТ	120 мг 3 раза/сут (Xenical) или 60 мг 3 раза/сут (Alli)	3%
Lorcaserin (лоркасЕРИН)	Антагонист серотониновых 5-HT _{2C} -рецепторов	10 мг	3,6%
Liraglutide (лиРАГЛУТИД)	Аналог человеческого ГПП-1	Начальная доза – 0,6 мг/сут 1 нед., затем увеличить на 0,6 мг в нед. до целевой дозы 3 мг; возможно уменьшение дозы ГПП или инсулина, чтобы избежать гипогликемии	5 кг в течение года

*Препараты, упоминаемые в рекомендациях WOG (2011), EES (2015), VA/DoD (США, 2014 г. с обновлениями 2020 г.), NICE (2014, 2018, 2021), KSSO (2019), DAG (2014) для снижения веса при ожирении

Международные эксперты в области лечения ожирения в качестве препаратов первого ряда при отсутствии эффекта от коррекции образа жизни рекомендуют четыре препарата с разным уровнем доказательности их эффективности: 1) комбинированный препарат фентермин в сочетании с топираматом, 2) налтрексон-бупропион, 3) орлистат, 4) лираглутид. Первые два препарата из этого списка в РФ не зарегистрированы.

Орлистат является специфическим ингибитором желудочной и панкреатической липаз, препятствующим расщеплению и последующему всасыванию жиров пищи. В результате такого воздействия происходит уменьшение количества СЖК и моноглицеридов в просвете кишечника, приводящее к снижению растворимости холестерина и его последующего всасывания, что позволяет снизить уровень холестерина. Это единственный препарат, зарегистрированный в ряде европейских стран именно как препарат для лечения ожирения и который считается препаратом выбора у пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистой патологией. Указываются следующие возможные побочные эффекты от использования орли-

стата: стеаторея, недержание кала, учащение дефекации, поносы, дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) при длительном применении. Поэтому эксперты рекомендуют назначать орлистат в сочетании с ежедневным приемом поливитаминов.

Лираглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамм *Saccharomyces cerevisiae*, имеющий 97% гомологичности с человеческим ГПП-1, который связывается и активирует рецепторы ГПП-1 у человека. Препарат был первоначально разработан для терапии СД 2-го типа (в РФ зарегистрирован для терапии СД 2-го типа в дозе 0,6-1,8 мг/сут). В исследованиях на животных введение лираглутида приводило к его захвату в специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации ГПП-1Р усиливал сигналы о насыщении и ослаблял сигналы о голоде. Таким образом, лираглутид приводит к снижению массы тела и уменьшению объема жировой ткани при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и снижение расхода энергии. Он действует как гормон насыщения, снижая аппетит и объем потребляемой пищи. Начинать терапию лираглутидом NICE (2021 г.) рекомендуют во вторичном звене здравоохранения в рамках специализированной многопрофильной помощи.

В июне 2021 г. FDA утвердила показание для семаглутида: хронический контроль веса у пациентов с индексом массы тела 27 кг/м² или выше, у которых есть хотя бы одно заболевание, связанное с весом, или у пациентов с индексом массы тела 30 кг/м² или выше.

Лираглутид, являясь миметиком инкретина, который, действуя как агонист глюкагоноподобного рецептора пептид-1, обладает потенциалом выступать в роли регулятора метаболизма при НАЖБП. В модели на животных лираглутидная терапия ассоциировалась

с уменьшением стеатоза печени у мышей, которых кормили продуктами с высоким содержанием жира/высоким содержанием фруктозы. Добавление лираглутида или семаглутида к метформину у пациентов с СД 2-го типа в течение 26 недель приводило к снижению веса и уменьшению стеатоза печени и висцеральной жировой ткани. Полученные данные подтверждают использование лираглутида или семаглутида в качестве дополнительной терапии пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа, который неоптимально контролируется метформинном. Продолжаются исследования для оценки эффективности более продолжительного лечения и определения того, приводят ли лираглутид или семаглутид к улучшению гистологических показателей, включая фиброз печени.

Сибутрамин (Редуксин и Голдлайн Плюс) – препарат центрального действия, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Вследствие такого двойного эффекта достигается чувство насыщения и снижается количество потребляемой пищи, увеличивается расход энергии в результате усиления термогенеза. Добавление к сибутрамину микрокристаллической целлюлозы дополняет его эффекты свойствами энтеросорбента. В настоящее время сибутрамин для назначения не рекомендуется, т.к. преимущества сибутрамина для лечения пациентов с ожирением и избыточным весом не перевешивают риски сердечно-сосудистых осложнений.

Во всем мире, так же как и в нашей стране, для снижения веса пациенты продолжают использоваться препараты и методы, которые никогда не проходили проверку в клинических исследованиях (например, лечение травами, гомеопатическими средствами, витаминами, БАД, препаратами, улучшающими метаболизм). Пациенту с НАЖБП не следует рекомендовать использовать БАДы, препараты off-label с целью снижения веса. В том случае если пациент настаивает на их применении или уже применяет, целесообразно ознакомить его с возможными нежелательными эффектами и рекомендовать обратиться за медицинской помощью в случае их появления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные препараты	Механизм действия/дозировка	Комментарии	Уровень доказат.
Венлафаксин 75/150 мг	Антидепрессант. Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина	При ночном приеме пищи	В
Флуоксетин 20 мг	Антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Антидепрессивное действие сочетается у него со стимулирующим. Улучшает настроение, снижает напряженность, тревожность и чувство страха, устраняет дисфорию. Не вызывает ортостатической гипотензии, седативного эффекта, не кардиотоксичен	Для пациентов с ожирением, апноэ во сне, ночными приемами пищи и булимией	В
Метформин 500/1000 мг	Таблетированное сахароснижающее лекарственное средство класса бигуанидов	Для пациентов с ожирением и СД 2-го типа, женщинам с СД 2-го типа ожирением и поликистозом яичников, а также для пациентов с ожирением, получающих антипсихотические средства, приводящие к ИР	В

Учитывая, что пациенты часто задают вопросы о возможности при- менять с целью исключительно снижения веса препараты, зарегистрированные для лечения других заболеваний, считаем необходи- мым осветить и этот вопрос.

Эксперты, участвующие в составлении рекомендаций, считают неце- лесообразным пациентам с НАЖБП применять какие-либо лекарства не по прямому назначению, офлейбл (англ. off-label, от off – «за пре- делами», label – «этикетка, инструкция»)¹², а исключительно исходя только по их потенциальному влиянию на аппетит или на вес.

Но так как значительная доля пациентов с НАЖБП имеет хронические заболевания и вынуждены постоянно принимать препараты для про- филактики осложнений и замедления прогрессирования болезней,

¹² Использование лекарственных средств по показаниям, не утвержденным госу- дарственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по при- менению.

учитывая выявленный у перечисленных ниже лекарственных средств эффект снижения веса, их рекомендуется использовать при коморбид- ной патологии НАЖБП с учетом позитивных и негативных эффектов.

В перечень таких препаратов входят:

- флуоксетин – антидепрессант (для пациентов с ожирением, апноэ во сне, ночными приемами пищи и булимией);
- бупропион (при сочетании лечения ожирения и лечения никоти- новой зависимости);
- венлафаксин (при ночном обжорстве);
- топирамат – противоэпилептический препарат (для пациентов с ожирением и биполярными нарушениями);
- метформин – сахароснижающий препарат (для пациентов с ожи- рением и СД 2-го типа, СД 2-го типа и поликистозом яичников, а также для пациентов, которые страдают НАЖБП и психическими заболеваниями с необходимостью приема антипсихотических средств, приводящих к развитию инсулинорезистентности);
- прамлинтид – противодиабетическое средство, аналог амилина. Ингибирует выработку глюкагона и способствует снижению веса. Возможно, в какой-то степени снижение веса происходит вслед- ствие развития тошноты у 30% больных. Прамлинтид снижает уро- вень HbA1c на 0,5-0,7%.

Пациентам с НАЖБП и сопутствующими заболеваниями рекомендуется назначать препараты, учитывая их возможное влияние на вес тела.

Так, пациентам с АГ, СД 2-го типа в качестве препаратов первой линии рекомендуются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и бло- каторы кальциевых каналов, поскольку они потенциально могут улучшать или по крайней мере не ухудшать чувствительность к инсулину, а не β-адреноблокаторы. Если пациенту с ожирением показаны β-адреноблокаторы, лучше применять карведилол, небиволол (доказано благоприятное действие на углеводный и липид- ный обмен).

При назначении антидепрессантов и антипсихотических препаратов рекомендуется обсудить с пациентом возможное влияние препаратов на печень, вес и принять обоснованное согласованное решение о выборе лекарственного средства. Например, флуоксетин предпочтительнее назначать при депрессиях, протекающих с моторной заторможенностью и гиперсомнией, препарат обладает анорексигенным свойством, показан при нарушениях пищевого поведения – нервной булимии. Венлафаксин может применяться для снижения веса у пациентов с пристрастием к ночному употреблению пищи, рекомендуется для повышения эффекта немедикаментозных методов лечения (малокалорийная диета и физические упражнения).

При назначении контрацептивной терапии женщинам с ИМТ >27 кг/м² и НАЖБП они должны быть информированы о режимах терапии, рисках, преимуществах, вероятности недостаточного контрацептивного эффекта и возможности увеличения веса. Однако убедительных доказательств изменения веса и прогрессирования НАСГ на фоне применения отдельных оральных или инъекционных контрацептивов нет.

Если пациенты нуждаются в проведении курсов антиретровирусной терапии, рекомендуется мониторинг ИМТ и ОТ в связи с риском увеличения веса и необходимостью его своевременной коррекции.

В тех случаях когда пациенту показаны противовоспалительные препараты, предпочтение следует отдавать нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), в связи с тем что кортикостероиды обычно ведут к увеличению веса.

При назначении антигистаминных препаратов следует помнить, что препараты с меньшим воздействием на центральную нервную систему ограничивают риск увеличения веса.

БАРИАТРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ



Бариатрическая хирургия, совсем недавно признанная как один из методов борьбы с ожирением, за короткий период стала одним из важных направлений современной хирургии. Это связано с прогрессивно увеличивающимся количеством пациентов, страдающих НАЖБП с морбидным ожирением. Интерес к бариатрической хирургии усиливается и потому, что сегодня нет эффективных препаратов для консервативного лечения морбидного ожирения, и хорошим результатом является снижение массы тела на 5-10%, но для пациентов с морбидным ожирением это малоэффективный результат. Кроме этого, сегодня задачи бариатрической хирургии определяются не только лечением ожирения, но и возможностью коррекции сопутствующих метаболических нарушений. Современные технологии в хирургии и анестезиологии сделали бариатрическую хирургию более безопасной. Количество бариатрических операций, выполняемых в мире, ежегодно увеличивается, сегодня в год выполняется ~700 тыс. вмешательств.

Бариатрические операции включены в большинство клинических рекомендаций как один из методов лечения выраженного (морбидного) ожирения. В рамках лечения МАЖБП применение бариатрических хирургических вмешательств положительно влияет на морфоструктурные компоненты заболевания, приводя к регрессу гистологических признаков НАСГ у 85% пациента и фиброза у 34%.

В 2020 году Минздравом утверждены национальные клинические рекомендации по ожирению. Согласно этим рекомендациям хирургическое лечение рекомендуется пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18-60 лет при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ >40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ >35 кг/м² и наличии тяжелых заболеваний (НАСГ, СД 2-го типа, заболевания суставов, синдром обструктивного апноэ сна), на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела,

Еще одним важным аспектом применения бариатрической хирургии является подростковое ожирение. По статистике ВОЗ ~ 350 млн подростков страдают ожирением. В связи с низкой эффективностью стандартных методов терапии все чаще появляются упоминания о применении бариатрической хирургии по отношению к подросткам с морбидным ожирением и высокой степенью коморбидности. Около 75% подростков с морбидным ожирением сохраняют его во взрослом состоянии, что ведет к прогрессированию коморбидности и существенно влияет на показатель смертности в популяции. По результатам проведенных систематических обзоров и метаанализа средний показатель снижения ИМТ через год после проведенных операций в подростковом возрасте составляет 13,5 кг/м².

Важно отметить, что после бариатрического вмешательства многократно возрастает риск камнеобразования в желчном пузыре, что требует применения УДХК в качестве метода профилактики. Согласно рекомендациям EALS (2016 г.), в ситуациях, которые связаны с быстрой потерей веса, временный прием УДХК (по крайней мере 500 мг/сут) Урсофальк® может быть рекомендован до стабилизации массы тела.

Пациенты, перенесшие бариатрические вмешательства, в последующем нуждаются в курсовых приемах витаминов группы В, А, Е, К, D

в сочетании с минеральными добавками (железо, фолиевая кислота), препаратов кальция (пожизненно после билиопанкреатического шунтирования). Корректировка доз и назначение других витаминных и минеральных препаратов проводится по результатам анализов.

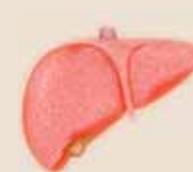
После операций желудочного шунтирования в случае развития раннего демпинг-синдрома рекомендуется прием жидкости перед едой и исключение из рациона продуктов с высоким гликемическим индексом. Учитывая вероятность развития гипогликемий после такого рода операций, необходимо провести соответствующие исследования и при подтверждении внести коррективы в рацион питания и медикаментозного лечения. По показаниям назначается профилактическая противоязвенная терапия.

НАЖБП: КОРРЕКЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Группа препаратов	Механизм действия	Клинические эффекты
Бигуаниды: метформин таб. 500 мг, 850 мг, 1000 мг	<ul style="list-style-type: none"> ↓ глюконеогенез ↓ окисление жирных кислот; ↓ липолиз висцерального жира ↓ всасывание глюкозы из кишечника ↑ чувствительность рецепторов к инсулину ↑ поглощение глюкозы на периферии 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ ИР ↓ активность трансаминаз ↓ ИМТ ↓ холестерин ↓ триглицериды



Снижение инсулинорезистентности



Снижение глюконеогенеза



Снижение всасывания глюкозы



Замедление липолиза

Метформин не рекомендуется в качестве специфического средства для лечения НАЖБП с синдромом ИР, поскольку не оказывает существенного влияния на гистологическую структуру печени.

Прямая взаимосвязь между гиперинсулинемией и развитием НАЖБП обуславливает целесообразность использования ряда гипогликемических средств, влияющих на инсулинорезистентность: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон).

Метформин относится к группе гипогликемизирующих средств – бигуанидов. Он не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови. Метформин улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц, а также приводит к перераспределению висцерального жира, что соответствует его благоприятному воздействию на чувствительность к инсулину и клинические исходы. Спектр положительных эффектов метформина включает также снижение массы тела (за счет центрального аноректического действия), стимуляцию β -окисления жирных кислот, снижение концентрации триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. Однако отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время применение метформина не входит в рекомендации по лечению НАЖБП, за исключением случаев НАСГ у детей, когда возможно применение метформина в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

НАЖБП: КОРРЕКЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Название препарата	Основные механизмы действия
Тиазолидиндиолы (глитазоны): Росиглитазон (Авандия) таб. по 4 мг Пиоглитазон (Актос) таб. по 15,30,45 мг	<ol style="list-style-type: none"> 1. Являются лигандами к PPAR*, регулируют транскрипцию генов, кодирующих пептиды, воздействующие на углеводный, жировой и белковый обмен. 2. Повышают чувствительность тканей к инсулину, снижают инсулинорезистентность: <ul style="list-style-type: none"> • ремоделирование жировой ткани (усиление липогенеза в жировой ткани и уменьшение СЖК в сыворотке, возможно увеличение толщины подкожного жира) • подавление продукции глюкозы в печени • блокада действия альфа-фактора некроза опухоли • повышение активности транспортера глюкозы • повышение уровня ЛПВП • снижение уровня триглицеридов • уменьшение концентрации маркеров сердечно-сосудистого риска (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, СРБ, матриксной металлопротеиназы)

Пиоглитазон показан для лечения морфологически подтвержденного НАСГ, однако его безопасность и эффективность при длительной терапии не доказана.

* Синтетические лиганды ядерных γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом – PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor).

Тиазолидиндионы (глитазоны) – лиганды к PPAR (рецепторы пролиферации пероксисом-альфа), селективный агонист гамма-рецепторов (PPAR-гамма), обнаруживаемых в жировой, мышечной тканях и в печени.

Активация ядерных рецепторов PPAR-гамма модулирует транскрипцию ряда генов, чувствительных к инсулину, участвующих в контроле уровня глюкозы и в метаболизме липидов. Пиоглитазон снижает инсулинорезистентность в периферических тканях и в печени, в результате этого происходит увеличение расхода инсулинозависимой глюкозы и уменьшение продукции глюкозы в печени.

При НАЖБ-ассоциированном СД 2-го типа уменьшение ИР под действием пиоглитазона приводит к снижению концентрации глюкозы в крови, снижению уровня инсулина в плазме и гемоглобине HbA1c (гликированный гемоглобин), снижению уровня ТГ и увеличению уровня ЛПВП, однако уровень ЛПНП и общего холестерина у таких пациентов не изменяется.

Пиоглитазон уменьшает печеночный стеатоз, воспаление с некрозом, может приводить к регрессу фиброза. РКИ с периодом проспективного наблюдения 18 месяцев подтвердили стабильные отдаленные результаты терапии пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут у пациентов с НАСГ, выражающиеся в нормализации гистологических маркеров заболевания. Тем не менее стоит отметить, что при длительном применении данный препарат обладает субоптимальным профилем безопасности. Пиоглитазон способствует увеличению массы тела (на 2,4-4,8 кг), задержке жидкости (поэтому противопоказан при тяжелой сердечной недостаточности), потере костной массы, может увеличивать риск рака мочевого пузыря.

В части пособия по лекарственному лечению ожирения описывались препараты лираглутид, семагдутид, эксенатид – агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа. Метаанализ, включавший РКИ с применением агонистов ГПП-1 у больных НАЖБП, показал значимое снижение ИМТ, уменьшение содержания жира в печени и повышение уровня адипонектина, однако достоверных различий с контрольной группой по активности сывороточных АЛТ и АСТ не получено. Выделен различный конечный эффект при применении

различных препаратов. Так, применение эксенатида обуславливало снижение активности трансаминаз, тогда как лираглутид был ассоциирован со снижением ИМТ и повышением уровня адипонектина.

На сегодняшний день эта группа лекарственных средств рассматривается в качестве терапии выбора у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа и ожирением. Вопрос о назначении больному лекарственных препаратов этой группы и контроль эффективности осуществляет специалист – эндокринолог.

СПЕКТР ЭФФЕКТОВ СТАТИНОВ, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ ЗАДЕЙСТВОВАНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАЖБП



Коррекция липидного профиля у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии, т.к. снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии и ассоциированную с ней смертность. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия являются независимыми предвестниками стеатоза. По данным популяционных исследований, при проведении МРТ стеатоз выявлялся у 60% пациентов со смешанной гиперлипидемией и у 83% со смешанной гиперлипидемией и повышенным уровнем АЛТ.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения, статины могут быть использованы в рамках терапии НАЖБП для коррекции ассоциированной дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Статины, подавляя гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу, ограничивают биосинтез холестерина в гепатоцитах, в результате чего повышается экспрессия рецепторов к ЛПНП в печени, которые удаляют ЛПНП и их предшественники 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%.

Для пациентов с НАЖБП, вероятно наличие иных механизмов действия статинов, которые могут иметь большое значение, но мало изучены. Например, изменение метаболизма холестерина, возможно, воздействует на метаболизм гена sonic hedgehog (sHh) («звуковой ежик»), запускающего синтез сигнальных молекул, управляющих процессом формирования различных органов и тканей в ходе эмбрионального развития. Метаболизм этого гена является стерол-зависимым и влияет на строение тела, прогрессирование фиброза и репаративные механизмы. Ранее опубликованные результаты исследований на грызунах показали, что прямое ингибирование белков гена sonic hedgehog может снижать прирост массы тела, обусловленный диетическими привычками. Данные того же исследования определяют роль sHh как жизнеобеспечивающего аутокринного фактора для звездчатых клеток печени, а также его возможное участие в патогенезе цирроза печени.

Существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR). В культуре клеток многие статины индуцировали активацию PPAR в макрофагах и моноцитах. Активация PPAR_α усиливает экспрессию липопротенинлипазы, тем самым повышая клиренс триглицеридов

плазмы. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что PPAR α подавляют секрецию провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α), а также молекулы адгезии сосудистых клеток. Снижение уровня провоспалительных цитокинов на фоне терапии статинами может оказаться эффективным, т.к. повышение уровня этих маркеров ассоциируется с прогрессированием гистологических изменений печени при НАЖБП.

Статины также могут оказаться эффективными при стеатозе благодаря способности уменьшать доставку свободных жирных кислот в печень или воздействию на сигнальную систему инсулина через изменение обмена адипонектина.

Несколько исследований на животных продемонстрировали влияние статинов на апоптоз. В культуре гепатоцитов крыс правастатин запускал апоптоз большего числа клеток, по-видимому, за счет изменения митохондриальной проницаемости. Однако симваstatин и ловаstatин приводили к торможению апоптоза, ослабляя ответ гена супрессора опухоли p53 в ответ на повреждение ДНК в гепатоцитах крыс.

Плейотропные эффекты статинов на эндотелий сосудов, воспаление, стабилизирующее действие на атеросклеротические бляшки, а также снижение вязкости крови и сывороточных уровней фибриногена вносят дополнительный вклад в снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП.

Данные о том, связана ли терапия статинами (и в какой степени) с повышенным риском гепатотоксичности, остаются предметом споров. Механизмы гепатотоксичности статинов не до конца ясны. Предполагается, что они вызывают активацию каспаз, запускают апоптоз культивируемых гепатоцитов человека, снижают уровень кофермента Q (CoQ10 – это группа коферментов – бензохинонов¹³) и вызывают индукцию окислительного стресса в печени.

Потенциальная токсичность статинов может проявляться при сочетании дисбаланса окислительного стресса с нарушением их печеночного метаболизма. Большая часть статинов метаболизируется

¹³ Кофермент Q принимает участие в реакциях окислительного фосфорилирования, является главным звеном в цепи переноса электронов в митохондриях.

через CYP450, аторвастатин, симвастатин, ловаstatин – через изофермент CYP3A4, розувастатин – через CYP2C9, а метаболизм правастатина не зависит от пути CYP450. Микросомальные цитохромы CYP450 участвуют в метаболизме большого количества лекарственных средств, метаболизм многих из которых связан с ферментом сильнее, чем метаболизм статинов. Препарат, сродство которого к CYP3A4 больше, чем у статина, блокирует связывание статина и ингибирует его метаболизм. Соответственно, одновременное применение лекарственных средств, которые также связываются с этим ферментом, и CYP3A4-зависимого статина может привести к снижению метаболизма статина и увеличению риска токсичности, связанной со статинами.

Результаты метаанализов по изучению гепатотоксичности статинов продемонстрировали, что, во-первых, гипертрансаминаземия наиболее полно отражает повреждение печени статинами, во-вторых, повышение уровня печеночных ферментов не является однородным феноменом классового эффекта, а зависит от типа и дозы статина: различные типы и дозы статинов обладают неодинаковой способностью вызывать повышение трансаминаз.

Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) проанализировали постмаркетинговые данные по оценке риска клинически серьезной гепатотоксичности, связанной со статинами. Количество сообщений о серьезных повреждениях печени в базе данных системы нежелательных явлений оказалось чрезвычайно низким (частота сообщений ≤ 2 на 1 млн пациенто-лет). Серьезные повреждения печени редки и непредсказуемы, т.е. носят идиосинкразический характер.

Установлено, что повышение уровня аминотрансфераз до трех верхних границ нормы (ВГН) возникает \approx у 3% пациентов, более чем в три раза \approx у 1% пациентов. Чаше АЛТ и АСТ повышаются в течение первых 6 месяцев терапии. Частота нарушений печеночной функции при статинотерапии была выше у пациентов с ожирением, СД 2-го типа, более старшего возраста и среди тех, кто получает многочисленные препараты.

В клинических российских рекомендациях по мониторингу печеночных ферментов указано, что контроль ферментов печени (АЛТ) следует проводить с определенной периодичностью:

- до лечения;
- через 8-12 недель после начала терапии или увеличения дозы препарата;
- рутинный контроль АЛТ не рекомендуется во время лечения статинами, за исключением случаев наличия ХЗП.

При повышении АЛТ применяются следующие рекомендации:

- если АЛТ менее трех ВГН, необходимо продолжать терапию с повторным контролем АЛТ через 4-6 недель;
- если АЛТ более трех ВГН, необходимо прекратить терапию или уменьшить дозу, повторить анализ в течение 4-6 недель. В случае нормализации ферментов с осторожностью повторно начать терапию;
- если АЛТ остается повышенной, терапию не продолжать, необходимо выявить другие причины.

НАЖБП: КОМБИНАЦИЯ СТАТИНОВ И УДХК ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ

НАЖБ

Статины: симвастатин 20-40 мг, аторвастатин 20-40 мг, правастатин 10 мг, ловастатин 20 мг, розувастатин 10 мг

Контроль активности трансаминаз с целью мониторинга гепатоксичности не показан

НАСГ АЛТ, АСТ < 3N

Статины в половинной (обычной) дозировке + УДХК, через 3 месяца контроль трансаминаз

При НАЖБП в стадии НАСГ целесообразен прием статина в комбинации с УДХК (Урсофальк®)*

НАСГ АЛТ, АСТ ≥ 3N

УДХК 10-15 мг/кг, через 3 месяца контроль трансаминаз, при нормализации АЛТ, АСТ + статины в обычной дозировке

Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009; (1): 32-36.

Пациенты с НАСГ могут представлять потенциальную группу риска развития гепатотоксических эффектов, связанных со статинотерапией. Если больному показан прием статинов, а уровень печеночных трансаминаз превышает норму в 2-3 раза, патогенетически обосновано в этих случаях назначение УДХК.

Прием статинов в комбинации с урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10-15 мг/кг в сутки длительностью 3 месяца и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП и воспаления, согласно гистологическому исследованию печени. УДХК в содружестве со статинами не только проявляет свои плейотропные эффекты, но и несколько усиливает ожидаемые эффекты статинов. В клинических исследованиях показано, что прием малых доз статинов в комбинации с препаратами УДХК сопровождается более выраженным снижением уровня ХС ЛПНП по сравнению с приемом стандартной или даже удвоенной дозы статинов. Доказано, что такая комбинация предупреждает развитие цитолиза и является весьма перспективной, особенно в отношении пациентов, имеющих НАЖБП, ассоциированную с МС.

Кроме статинов и УДХК, при нарушении липидного обмена у больных НАЖБП рекомендованы: производные фиброевой кислоты (фибраты), никотиновая кислота (ниацин), секвестранты желчных кислот (ионно-обменные смолы). Однако в настоящее время отсутствуют РКИ по использованию их у больных НАЖБП

ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ УДХК



На вопрос, влияет ли УДХК самостоятельно в достаточной степени на дислипидемию, однозначного ответа пока нет.

Гипохолестеринемический эффект УДХК связан с конкурентным подавлением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в гепатоцитах, уменьшением экскреции холестерина в желчь и увеличением экскреции печенью ЛПНП.

Воздействие на липидный обмен обусловлено способностью УДХК влиять на экспрессию фарнезоидного X-рецептора α (FXRα), который, кроме регуляции активности фермента холестерин-7-α-гидроксилазы (CYP7A1), увеличивает количество ядерных пероксисомных пролифератор-активируемых рецепторов альфа (PPARα), рецепторов липопротеидов очень низкой плотности и усиливает активность липопротеидлипазы сыворотки крови. Следует отметить, что УДХК является гораздо более слабым стимулятором экспрессии FXRα, чем первичные желчные кислоты (ЖК). Также можно предположить, что УДХК, увеличивая концентрацию первичных и вторичных ЖК в кишечнике, стимулирует их воздействие на FXRα, поэтому влияние УДХК на уровни липопротеидов может иметь значение только при использовании ее в комбинации с другими липидоснижающими препаратами.

ПРИМЕНЕНИЕ УДХК ПРИ МАЖБП

Клиническая ситуация	Биомаркеры	Комментарии
НАС • нет МС, • нет фиброза • нет холестаза	Стеатоз печени при УЗИ	УДХК при сопутствующей билиарной дисфункции (билиарный сладж, профилактика ЖКБ на этапе снижения веса)
НАС, ассоциированный с МС • нет фиброза • нет холестаза	Стеатоз печени при УЗИ ± СД2 типа ± ↑АД ± гиперхолестеринемия	<ul style="list-style-type: none"> • Потенциальный антифибротический эффект • Гипохолестеринемическое действие • Лечение сопутствующей билиарной дисфункции
НАСГ + МС • нет фиброза • нет холестаза	Стеатоз печени при УЗИ + цитоллиз ± СД2 типа ± ↑АД ± гиперхолестеринемия	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопротективный эффект • Потенциальный антифибротический эффект • Гипохолестеринемическое действие • Лечение сопутствующей билиарной дисфункции
НАСГ с любой стадией фиброза	Стеатоз печени при УЗИ + цитоллиз + фиброз по данным эластографии и/или фибротеста ± СД2 типа ± ↑АД ± гиперхолестеринемия	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопротективный эффект • Доказанный антифибротический эффект • Гипохолестеринемическое действие • Лечение сопутствующей билиарной дисфункции

Все отечественные гайдлайны по лечению НАЖБП рекомендуют применение УДХК с целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента:

1. УДХК рекомендована пациентам во всех стадиях НАЖБП, т.к. снижает основные риски данного заболевания: риск трансформации в цирроз и сердечно-сосудистые риски, неразрывно и доказано ассоциированные с НАЖБП.
2. УДХК может быть применена при всех формах НАЖБП, способствует улучшению гистологической картины и восстановлению печени.
3. УДХК может быть применена при всех формах НАЖБП, в т.ч. на стадии НАСГ и в сочетании с другими диффузными заболеваниями печени.

Международное мультицентровое исследование «УСПЕХ» показало, что использование УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки в течение 24 недель у пациентов с НАЖБП обеспечивает уменьшение активности воспаления в печени, степени ее стеатоза, улучшает

параметры липидного обмена и обладает антиатерогенным действием. У женщин также достоверно снизился показатель толщины интима-медиа каротидных артерий ТКИМ и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013.

Данные международного 15-летнего обзора, в котором рассмотрены результаты ≥ 1500 РКИ по использованию УДХК в качестве лечения НАЖБП с 2004 по 2018 г. ($\geq 15\ 000$ пациентов), убедительно говорят о позитивном влиянии УДХК на течение НАЖБП начиная со стадии стеатоза. Конечные результаты 85% РКИ включают как снижение уровня печеночных трансаминаз, так и улучшение гистологической картины (уменьшение воспаления и степени стеатоза). Сроки наблюдения варьируют от 4 недель до 96 недель. Установлено, что применение высоких доз УДХК (28-30 мг/кг) при МАЖБП способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени в динамике.

Метаанализ результатов 22 РКИ плацебо-контролируемых исследований, включающих 1141 и 1018 участников в группах лечения УДХК и плацебо соответственно, свидетельствует о достоверном снижении сывороточных показателей печени на фоне применения УДХК и подтверждает гепатопротективный эффект УДХК. Диапазон продолжительности лечения составлял от 1 месяца до 36 месяцев. В выбранных исследованиях зарегистрированы пациенты как с НАСГ, так и с алкогольным циррозом, хроническими гепатитами (вирусный, аутоиммунный, алкогольный), ПБХ, ПСХ, билиарными осложнениями после трансплантации печени и здоровые добровольцы. В группах УДХК выявлено достоверное снижение АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубина и ЩФ, что подтверждает высокий гепатопротективный эффект УДХК.

Помимо этого, достоверно доказано, что использование УДХК способствует нормализации маркеров гликемического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин, инсулин), что важно в рамках оптимальной модели лечения МАЖБП.

Длительность терапии должна определяться изначальной степенью воспалительно-некротических и фиброзных изменений в печени, например, для нормализации печеночных ферментов от 1 до 3 месяцев, для профилактики и/или регресса фиброза – 6-12 месяцев и более.

НЕКОТОРЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ УДХК ПРИ НАЖБП

Эффект	Механизм
Антиапоптотический	Снижение концентрации ионизированного Са в клетках → блокада выхода цитохрома С из митохондрий → ингибирование активации каспаз → предотвращение апоптоза гепатоцитов
Цитопротективный	Улучшение текучести фосфолипидного слоя мембраны гепатоцитов → стабилизация и повышение устойчивости к повреждающим факторам
Иммуномодулирующий	Уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости на гепатоцитах и холангиоцитах → предотвращение активации цитотоксических Т-лимфоцитов → уменьшение продукции аутоантител → снижение иммунопатологических реакций
Антиоксидантный	Изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот
Антифибротический	Являются лигандами фарнезоидных ядерных FXR (фактор роста фибробластов) рецепторов
Повышение чувствительности к инсулину	Активация рецептора TGR5 → стимуляция секреции инкретинов L клетками кишечника в ответ на прием пищи → улучшение усвоения глюкозы периферическими тканями

УДХК (3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -холан-24-оевая кислота) – это гидрофильная третичная ЖК, которая, как и другие ЖК, относится к стероидам и способна эмульгировать жиры кишечного содержимого.

В организме человека она синтезируется в весьма незначительных количествах (менее 3-5% пула ЖК, по данным разных авторов). Считается, что основное место ее синтеза в организме – тонкая кишка, в которой УДХК образуется из 7-кето-литохолевой кислоты путем 7 β -эпимеризации при участии нормальной кишечной микрофлоры.

Говоря о фармакокинетических особенностях УДХК, нужно отметить, что как соединение она более гидрофильна в сравнении с основными ЖК. Единственным возможным путем введения УДХК в организм человека является пероральный. Растворимость УДХК напрямую зависит от pH среды: оптимальное ее значение равно 8. Абсорбция УДХК происходит путем пассивной диффузии в проксимальной части тонкой кишки и активной в дистальной части подвздошной кишки. Переносчиками УДХК в кровотоке человека служат альбумин и липопротеины. Метаболизм УДХК, наблюдаемый при первом прохождении через печень, достигает 50%. ЖК захватывается гепатоцитами и конъюгируется с таурином или глицином (соотношение между этими конъюгатами составляет 1 к 3). Эти соединения с помощью специфических переносчиков BSEP

(Bile Salt Export Pump) активно экспортируются в желчные протоки, накапливаются в желчном пузыре, выделяются в кишечник и снова реабсорбируются в систему воротной вены посредством специфических для ЖК натрий-зависимых транспортных белков. Основным органом экскреции препарата УДХК из организма человека служит кишка. Продолжительный период полувыведения УДХК из организма (который, по данным разных авторов, варьирует от 3 до 5 суток и более) объясняют наличием энтерогепатической циркуляции. Выделение УДХК почками с мочой незначительно, но оно приобретает большее значение у пациентов с холестазом, когда концентрация УДХК в плазме увеличивается.

Механизмы действия УДХК многообразны. Наблюдаемые у пациентов в процессе лечения эффекты этого препарата также различны. Накопленные данные позволяют выделить из них следующие:

1. Холеретический: достигается, во-первых, вытеснением пула токсичных гидрофобных ЖК за счет конкурентного захвата в подвздошной кишке; б) стимуляцией экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca^{2+} -зависимой α -протеинкиназы, что ведет к уменьшению концентрации гидрофобных ЖК; в) индукцией бикарбонатного холереза, приводящей к усилению выведения гидрофобных ЖК в кишечник.
2. Антиапоптотический: обеспечивается снижением концентрации ионизированного кальция в клетках, что предотвращает выход цитохрома С из митохондрий и блокирует активацию каспаз.
3. Цитопротективный: образование двойных молекул, взаимодействующих с липофильными мембранными структурами, встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны гепатоцитов и холангиоцитов, что приводит к их стабилизации и повышению устойчивости к повреждающим факторам; уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Ca -зависимой α -протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; образование смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждение их повреждающего действия на клетки за счет уменьшения их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке.

4. Антиоксидантный эффект включает: защиту клеток печени от повреждения токсичными желчными кислотами, увеличение уровня глутатиона в плазме, связывание свободных радикалов, уменьшение патологической активности перекисного окисления липидов, активацию репарации биологических мембран посредством встраивания в них УДХК. Эти механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранной резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний, например сердечно-сосудистой системы. Кроме того, оксид азота является одним из производных УДХК, таким образом, можно предположить, что препарат имеет дополнительный кардиопротективный эффект.
5. Эффект уменьшения инсулинорезистентности включает: активирование рецептора клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также фарнезоидного X-рецептора. УДХК служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Она активирует протеинкиназные пути, представляя собой лиганды для TGR5, и таким образом регулирует собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии.
6. Иммуномодулирующий с уменьшением аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей и подавлением аутоиммунного воспаления включает: снижение пула токсичных желчных кислот, которые при холестазах индуцируют экспрессию антигенов гистосовместимости HLA I на гепатоцитах и HLA II на холангиоцитах, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами; уменьшение образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов и снижение атаки иммунокомпетентных иммуноглобулинов (Ig), в первую очередь IgM, на клетки печени, что уменьшает продукцию аутоантител – оба механизма ведут к снижению иммунопатологических реакций; снижение продук-

ции провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, 2, 6, ФНО- α , ВУА- γ); коррекцию естественной активности клеток-киллеров; влияние на экспрессию дипептидилпептидазы-4, уменьшение повышенного содержания эозинофилов; модулирование активации ядерного рецептора стероидов за счет структурного сходства УДХК со стероидными гормонами.

7. Гипохолестеринемический заключается в уменьшении всасывания холестерина в кишечнике, в умеренном подавляющем действии на синтез холестерина в гепатоцитах за счет торможения активности ГМК-КоА-редуктазы и индукции холестерина 7- α -гидроксилаза, наблюдаются снижение токсичности и уменьшение частоты побочных реакций при использовании статинов за счет индукции СУРЗА4.
8. Литолитический: выражается в понижении литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами ХС, предупреждении образования и растворении холестериновых камней, постпрандиальной сократимости желчного пузыря.

УРСОФАЛЬК® – ЕВРОПЕЙСКИЙ ЭТАЛОН УДХК



1. Производится в Германии с 1979 г.
2. Высокая стабильность действующего вещества (срок хранения 5 лет) обеспечивает надежный и длительный клинический эффект*.
3. Большинство исследований по клинической эффективности УДХК в Европе проводилось с применением оригинального препарата Урсофальк начиная с 1979 г.
4. Среди всех, зарегистрированных в РФ препаратов УДХК, сведения о концентрации УДХК в желчи имеются только для препарата Урсофальк**.
5. Урсофальк® является референтным препаратом УДХК в Евросоюзе.
6. Согласно инструкции может применяться у детей с рождения.

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и Российской Федерации

препарат Урсофальк® (Германия). Эталонный статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки.

Урсофальк® производится на заводах Германии с 1979 г. Субстанция для препарата производится в Италии, а изготовление финальных лекарственных форм осуществляется только в Германии.

Важно отметить, что подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением Урсофалька.

Для всех других УДХК при регистрации в любой стране должны предоставляться доказательства о фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку. Аналоги препарата отличаются от Урсофалька по эффективности, безопасности и вероятности побочных эффектов.

По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии. Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта.

ПРИ ПРИЕМЕ ВЫСОКИХ ДОЗ БОЛЕЕ УДОБНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЕМ ТАБЛЕТОК УРСОФАЛЬК 500 МГ

Таблетка 500 мг по размеру такая же, как капсула 250 мг, типичная доза 1000 мг (по 1 таб. два раза)

1. Двойная доза в меньшем объеме (одна таблетка вместо 2 капсул).
2. Удобство приема (1-2 приема вместо 3-4).
3. Повышение приверженности к лечению.
4. При необходимости таблетка легко разламывается на две части.

Урсофальк® производится в трех лекарственных формах:

- капсулы по 250 мг, которые широко применяются в клинической практике;
- таблетки по 500 мг, которые более удобны для тучных людей, т.к. доза УДХК подбирается по массе тела. Например, пациенту весом 100 кг нужно принять минимум 1000 мг препарата в сутки, а многим и больше, что составляет ≥ 4 капсул в день по 250 мг или 2-3 таблетки Урсофалька по 500 мг. При этом размер таблетки даже чуть меньше размера стандартной капсулы.
- суспензия, содержащая 250 мг УДХК в 5 мл, общий объем флакона 250 мл. Изначально суспензия была разработана для лечения грудных детей, страдающих тяжелыми заболеваниями печени, но она также хорошо подходит для применения у тех пациентов, которые не могут или не хотят по тем или иным причинам глотать таблетки или капсулы.

ДОЗА УРСОФАЛЬКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАЖБП

Доза УДХК зависит от цели и дозируется на кг массы тела пациента

Стартовая терапия НАСГ 12-15 мг/кг в сутки			Высокодозная терапия НАСГ 20-25 мг/кг в сутки		
Масса тела	Капсулы 250 мг	Таблетки 500 мг	Масса тела	Капсулы 250 мг	Таблетки 500 мг
47-62 кг	3	1+1/2	До 70 кг	6	3
63-78 кг	4	2	70-80 кг	7	3+1/2
79-93 кг	5	2+1/2	81-90 кг	8	4
94- 109 кг	6	3	90-100 кг	9	4+1/2
> 109 кг	7	3+1/2	101-120 кг	10	5
			>120 кг	12	6

В ситуациях, которые связаны с быстрой потерей веса (например, при очень низкокалорийной диете, бариатрической хирургии), временный прием УДХК по крайней мере 500 мг/сут) для предотвращения камнеобразования может быть рекомендован до стабилизации массы тела.

Схема применения Урсофальк® при НАСГ: 13-15 мг на 1 кг массы тела, на три приема. В такой дозе УДХК оказывает положительное влияние на биохимические показатели цитолиза и холестаза, умень-

шает выраженность стеатоза. Имеются данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза. Длительность курса лечения определяется индивидуально, но не меньше 6-12 месяцев.

При хорошей переносимости дозу можно увеличить до 25-30 мг на 1 кг массы тела в сутки. Высокие дозы УДХК обеспечивают достоверное снижение маркеров цитолиза и холестаза, способствуют регрессу фиброза печени в динамике без увеличения риска побочных эффектов.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОЛОГИИ

Заболевание	Эссенциальные фосфолипиды	Адеметионин	Силимарин	УДХК
Острые и хронические вирусные гепатиты	-	-	+	+
Лекарственные/токсические поражения печени	+/-	+/-	++	+
Алкогольная болезнь печени	+/-	+	+	+
НАСГ	+/-	-	+/-	++
Холестаз беременных	-	+	+/-	++
Аутоиммунный гепатит и синдром «перехлеста»	-	-	+/-	++
Первичный билиарный цирроз	-	-	-	++
Первичный склерозирующий холангит	-	-	-	++

До настоящего времени отсутствуют окончательные суждения о целесообразности применения, эффективности и безопасности назначения комбинаций гепатопротекторов при МАЖБП, т.к. не имеется отвечающих современным принципам доказательной медицины клинических исследований. Хотя предпринимались как попытки теоретического обоснования таких комбинаций, так и обобщения практического опыта их использования.

Комбинированное применение гепатопротекторов может преследовать цель либо расширения спектра гепатотропного действия,

либо однонаправленного увеличения (аддитивность, суммация, потенцирование) того или иного фармакологического эффекта. Например, преимущественным механизмом действия адеметионина, эссенциальных фосфолипидов и силимарина является уменьшение процессов перекисного окисления липидов в гепатоцитах. В то же время УДХК преимущественно действует за счет вытеснения токсичных гидрофобных ЖК при холестазах, хотя и обладает антиоксидантным эффектом за счет стабилизации мембран митохондрий. Теоретически совместное применение УДХК и любого из вышеперечисленных препаратов в данном случае потенциально может ускорить позитивную динамику при лечении.

Но вопросы о том, насколько рационально может быть комбинирование гепатопротекторов, дает ли это какую-либо клиническую выгоду и не является ли такая тактика шагом к необоснованной полипрагмазии, остаются без четкого ответа. Важно также учитывать стоимость проводимой гепатопротективной терапии с учетом того, что лечение носит, как правило, не курсовой, а длительный характер.

В рекомендациях НОГР& РНМОТ (2020 г.) подчеркивается, что ни клинических, ни экспериментальных доказательств на лабораторных животных повышения эффективности терапии НАЖБП при одновременном использовании нескольких препаратов из группы гепатопротекторов нет, поэтому в практической работе при лечении НАЖБП только при крайней необходимости представляется возможность прибегать к целесообразным и обоснованным комбинациям, напр. УДХК и токоферол, УДХК + адеметионин – при сочетании НАЖБП и алкогольной болезни печени, депрессиях, слабости, LOLA – при гипераммониемии, гидролизат плаценты человека – при гиперферритинемии, тиоктовая кислота – при полинейропатии, силимарин – при лекарственных поражениях печени, таурин или морфолиний метил-триазилил-тиоацетат – при сердечно-сосудистой коморбидности, янтарная кислота в виде комбинированного препарата – при печеночной недостаточности и т.д.

Необходимо также учитывать возможность развития нежелательных эффектов, для чего считаем целесообразным внимательно изу-

чить инструкцию по применению каждого препарата. Так, например, глицирризиновую кислоту (ГК) следует применять с осторожностью при артериальной гипертензии и гиперкортицизме, на фоне введения комбинированных препарата ГК возможны побочные явления: кожная сыпь, зуд, диспепсические явления; препараты УДХК не показаны при остром холецистите и обтурации желчевыводящих путей; эссенциальные фосфолипиды следует с осторожностью применять у пациентов с атеросклерозом (повышение ТМАО вследствие метаболизма ЭФЛ в кишечнике); адеметионин не следует применять в комбинации с другими антидепрессантами и психотропными препаратами, в т.ч. с алкоголем, и нужно учитывать, что при пероральном приеме обладает низкой биодоступностью, потому максимальной выраженности гепатопротективный эффект достигается лишь в том случае, если препарат вводится парентерально; силимарин нельзя применять у пациентов с повышением маркеров холестаза.

НАЖБП: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

	Мишень	Эффекты масляной кислоты
Кишка	Муцин	• Стимулирует синтез муцина бокаловидными клетками
	Антимикробные пептиды	• Блокирует инвазии патогенных бактерий
	Межклеточные контакты	• Активирует белки плотных клеточных контактов (клаудин 1, окклюдин 1) и перераспределение окклюдина, которые усиливают связь между колоноцитами
	Репарация поврежденных колоноцитов	• Нормализует уровень трансглутаминазы, которая усиливает процесс репарации поврежденных клеток
	Колоноциты	• Обеспечивает энергией • Ускоряет клеточную миграцию и созревание клеток
	Иммунная защита	• Подавляет выработку модуляторов воспаления • Снижает гиперактивацию клеток иммунной защиты
Печень	Гепатоциты	• Ингибирует воспаления за счет снижения провоспалительных факторов (MCP-1, ФНО α , ИЛ-1, 2, 6, ИФН-10) и увеличения противовоспалительных (ИЛ-4, 10) • Активирует β -окисления липидов • Повышает чувствительность к ГПП-1

Нарушение состава кишечной микрофлоры имеет важное значение в патогенезе МАЖБП. Установлено, что у экспериментальных животных при МС развивается дисбиоз с уменьшением метаболической активности бутират-продуцирующей флоры. В настоящее время доказано, что масляная кислота играет важную роль в поддержании барьерной функции слизистой оболочки кишечника.

Повышенная проницаемость кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и альтерации муцинового слоя преэпителиальной защиты – один из предполагаемых факторов, связывающих дисбиоз с НАЖБП. Нарушение кишечного барьера вызывает повышенное поступление в кровь эндотоксина.

Установлено, что нормальная микробиота кишечника способствует поддержанию оптимальной продукции гормонов инкретинового ряда в ответ на прием пищи, передачи сигнала по блуждающему нерву и контроля гликемии. Дисбиоз кишечника при МАЖБП приводит к развитию резистентности к рецепторам глюкагоноподобного пептида (ГПП) 1 и 2, что во многом обуславливает последующее нарушение передачи сигнала через блуждающий нерв и инсулинового ответа. В эксперименте по трансплантации фекальных бактерий пациенты с инсулинорезистентностью получали фекальную микрофлору от инсулинчувствительных доноров, что приводило к значительному улучшению чувствительности к инсулину с увеличением количества бактерий, продуцирующих бутират.

Дисбаланс микробиоты также приводит к воспалению, секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО α) и микроциркуляторным поражениям слизистой оболочки толстой кишки.

С целью повышения метаболической активности бутират-синтезирующей флоры пациентам с МАЖБП патогенетически обосновано назначение препарата Закофальк®. Он содержит 250 мг готового бутирата и 250 мг пищевого волокна инулина.

В экспериментальных исследованиях было показано, что бутират стимулирует продукцию защитного муцина (MUC2) и увеличивает экспрессию TFF3, обладающего способностью стабилизировать слизистый барьер и повышать репаративный потенциал слизистой. Помимо этого, было показано, что масляная кислота способствует

восстановлению плотных контактов клеток и снижает бактериальную транслокацию в подслизистый слой на животных моделях.

Протективное действие бутирата в отношении развития и прогрессирования НАЖБП и НАСГ продемонстрировано исследованиями на животных моделях. У мышей с НАС-индуцированным дефицитом метионина-холина, получавших бутират натрия в течение 6 недель, отмечено существенное снижение повреждения гепатоцитов, прогрессирования фиброза печени, провоспалительных цитокинов, улучшение функции кишечного барьера.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что бутират увеличивает секрецию ГПП-1 и PYY. ГПП-1 – гормон желудочно-кишечного тракта, который секретируется в основном энтероэндокринными L-клетками в дистальном отделе кишечника. Он оказывает множество биологических эффектов, включая глюкозозависимое инсулинотропное действие на β -клетки поджелудочной железы, снижение аппетита и замедление опорожнения желудка. Особый интерес представляют данные о том, что масляная кислота улучшает чувствительность гепатоцитов к ГПП-1 и, возможно, предотвращает прогрессирование НАЖБП.

Еще одной возможной мишенью бутирата являются митохондрии гепатоцитов, путем активации окисления жирных кислот, уменьшающей накопление жира и подавления воспаления, – снижение провоспалительных факторов (MCP-1, ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН-гамма) и увеличение противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10).

Таким образом, перспективным подходом, позволяющим повысить эффективность лечения пациентов с МАЖБП, представляется назначение бутирата. Применение бутирата (Закофальк) в комплексной терапии приводит к снижению системного и местного воспаления, регуляции выработки ГПП-1 и ГПП-2, PYY, стимуляции собственной бутират-продуцирующей микробиоты, снижению инсулинорезистентности, улучшению гликемического профиля, восстановлению целостности кишечного барьера и уменьшению эндотоксемии.

1. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии /В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова и др. М.: Мед-пресс-информ, 2016. 176 с.
2. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. Лечащий врач. 2017; 2: 12-18.
3. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016 года// Consilium Medicum.: 2017; 8: 8-13.
4. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: методическое пособие- М.: 4 ТЕ Арт, 2010.
5. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста: пособие- М.: Форте-Принт, 2011, 56 с.
6. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. Теоретические аспекты и возможности клинического применения: пособие – М.: Форте-принт, 2014. с. 64.
7. Бакулин И.Г., Абациева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени// Меди-ко-социальная экспертиза и реабилитация. 2017; 20(2): 107-112.
8. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и НАЖБП: грани сопряженности // Терапевтический архив. 2017; 89 (2): 59-65.
9. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., Дробышева А.Э., Загребина Е.А., Кадникова Н.Г., Калашникова М.А., Лукьянова Е.И., Павлова Л.Н., Плавник Р.Г., Саютина Е.В., Толчий Т.Б., Трунова С.Н., Туаева Е.М., Шустова Н.Ю. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа // Терапевтический архив. 2020; 8: 60-65.
10. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей – М.: Форте-принт. 2012: 56с.
11. Буторова Л.И., Кадникова Н.Г., Калашникова М.А. Лекарственные повреждения печени у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени: новые возможности профилактики и лечения// Медицинские новости. 2014; 8: 41-47.
12. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. 2020 (16); 24: 54-63.
13. Голованова Е.В. Пищевые волокна в коррекции дислипидемии при неалкогольной жировой болезни печени: пособие для врачей – М. Прима-принт. 2015; 52 с.
14. Гриневич В.Б., Мехтиев С.Н., Кравчук Ю.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач 2008; 2: 62-68.
15. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; (7): 4-51.
16. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Зейналова А.А., Фоменко П.Г., Бурка А.А. Поражение печени и желчных путей при коронавирусной инфекции; пособие для врачей- М.: Прима Принт, 2021-52 с.
17. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: 2014 (24); 4: 32-38.
18. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(4): 424-429.
19. Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Баева Т.А. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Медицинский совет. 2018; 3: 54-58.
20. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., Дорохов Г.Ю. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019 (21); 2: 219-222.
21. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГТК. 2015; 6: 31-41.
22. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации.//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 2: 24-42.
23. Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Коморбидный пациент с неалкогольной жировой болезнью печени; пособие- М.: Прима Принт. 2022. 64 с.
24. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Journal of Hepatology. 2016 (64): 1388-1402.
25. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение (2010 г.).
26. Крелевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021 // Доказательная гастроэнтерология. 2021; 10(2): 2735.

27. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1(1): 4-52.
28. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умарова Р.М. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; пособие- М.: Прима Принт. 2021. –72 с.
29. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины; пособие – М.: Прима Принт, 2020. – 68 с.
30. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования; Пособие для врачей – М.: 4ТЕ Арт. 2011; 30.
31. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением //Доказательная гастроэнтерология 2013; 2: 31-37.
32. Трухан Д.И., Билевич О.А. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности урсодезоксихолевой кислоты // Медицинский совет. 2019; 6: 86-94.
33. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука. 2013, 1-2: 21-50.
34. Abenavoli L, Masarone M, Peta V. et al. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. World J Gastroenterol. 2014 Nov 7; 20(41): 15233-15240.
35. Abu-Shanab A., Quigley E.M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 7: 691-701.
36. Alam F, Islam M.A., Mohamed M. et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Sci Rep. 2019; 9(1): 5389.
37. Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. Journal of Lipid Research. 2009; 50 (9): 1721-1734.
38. Aoyama T., Paik Y.H., Watanabe S. et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in experimental liver fibrosis: GKT137831 as a novel potential therapeutic agent. Hepatology. 2012; 56(6): 2316-2327.
39. Ascha M.S., Hanouneh I.A., Lopez R. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010; 51: 1972-1978.
40. Bantel H, Ruck P, Gregor M, et al. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. Eur J Cell Biol. 2001; 80: 230-239.
41. Bataller R., Sancho-Bru P., Gines P. et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. Gastroenterology. 2003; 125: 117-125.
42. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N. et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. Hepatology. 2012; 56: 1751-1759.
43. Bonder A., Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. Curr Gastroenterol Rep. 2014; 16(2): 372.
44. Brunt E.M., Tiniakos D.G. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2010; 16: 5286-5296.
45. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism. 2016; 65(8): 1038-1048.
46. Cacciapuoti F., Scognamiglio A., Palumbo R. et al. Silymarin in nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2013; 5: 109-113.
47. Carey E., Carey W.D. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? Cleve Clin J Med. 2010 Aug; 77(8): 519-527.
48. Castro A.V., Kolka C.M., Kim S.P., Bergman R.N. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58(6): 600-609.
49. Chalasani N., Gorski J.C., Asghar M.S. et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2003; 37: 544-550.
50. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018; 67(1): 328-357.
51. Cusi K., Orsak B., Biri F. et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016; 165(5): 305-315.
52. Dai G., Liu P., Li X. et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(7): e14324.
53. Dajani A., AbuHammour A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview. Saudi J Gastroenterol. 2016; 22(2): 91-105.
54. Dutkowski P., Schlegel A., Slankamenac K. et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. 2012; 256(5): 861-868.
55. Dvorak K., Sritesky J., Petryl J. et al. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice – an exploratory case-control study. PLoS One. 2014; 9(10): e111551.
56. Dyson J.K., Anstee Q.M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. Frontline Gastroenterol. 2014; 5(3): 211-218.
57. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016; 64(6): 1388-1402.
58. Ebinuma H., Saito H., Komuta M., Ojio K., Wakabayashi K., Usui S. et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with FibroScan(R). J Gastroenterol. 2011; 46: 1238-1248.

59. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years follow-up. *Hepatology*. 2015; 61(5): 1547-1554.

60. Fakhry T.K., Mhaskar R., Schwittalla T. et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019; 15(3): 502-511.

61. Fan J.G., Farrell G.C. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol*. 2009; 50: 204-210.

62. Fan J.G., Peng Y.D. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007; 6: 572-575.

63. Feldstein A.E., Wieckowska A., Lopez A.R. et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology*. 2009; 50: 1072-1078.

64. Finelli C., Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2013;19: 802-812.

65. Fischer M.H., Yu N., Gray G.R. et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk). *Carbohydr. Res*. 2004; 339 (11): 2009-2017.

66. Freedman N.D., Everhart J.E., Lindsay K.L. et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009; 50: 5, 1360-1369.

67. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J. Clin. Gastroenterol*. 2010; 44 (Suppl 1): S58-60.

68. Hallsworth K., Fattakova G., Hollingsworth K.G. et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011; 60: 1278-1283.

69. Hannah W.N. Jr., Harrison S.A. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(5): 1365-1374.

70. Harmon R.C., Tiniakos D.G., Argo C.K. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5: 189-200.

71. Harrison S.A., Brunt E.M., Fecht W.J. et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized prospective trial. *Hepatology*. 2009; 49: 80-86.

72. Harrison S.A., Torgenson S., Hayashi P. et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2485-2490.

73. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L. et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57:1441-1447.

74. Hashimoto E., Tokushigie K. Prevalence, gender, ethnic variation, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol*. 2011; 46: 63-69.

75. Haukeland J.W., Konopski Z., Eggesbo H.B. et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44: 853-860.

76. Joka D., Wahl K., Moeller S. et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2012; 55: 455-64.

77. Kahl S., Straßburger K., Nowotny B. et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One*. 2014; 9(4): e94059.

78. Kapuria D., Takyar V.K., Etzion O. et al. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology Commun*. 2018; 2(8): 873-883.

79. Klatsky A.L., Armstrong M.A. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol*. 1992; 136: 1248-1257.

80. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41: 1313-1321.

81. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009; 137: 865-72.

82. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015; 149: 377-388.

83. Laurent A., Nicco C., Tran Van Nhieu J. et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology*. 2004; 39: 1277-1285.

84. Law K., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2010; 14: 591-604.

85. Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010; 42(7): 503-508.

86. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Advances in Medical Sciences*. 2006; 51: 54-59.

87. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatology*. 2013; 58: 1007-1019.

88. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003; 37: 917-923.

89. Marik P.E., Varon J. Omega-3 supplements and the risk of cardiovascular events: A systematic review. *Clin Card*. 2009; 32: 365-372.

90. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk. *Proc. Nutr. Soc*. 2003; 62 (1): 207-209.

91. Mas N., Tasci I., Comert B. et al. Ursodeoxycholic acid treatment improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2008 21; 14(7): 1108-1111.

92. Mazhar S.M., Shiehmorteza M., Sirlin C.B. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: 135-140.

93. McPherson S., Anstee Q.M., Henderson E. et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25: 652-658.

94. McPherson S., Stewart S.F., Henderson E. et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010; 59: 1265-1269.

95. Miele L., Valenza V., la Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 49: 1877-1887.

96. Houghton D., Thoma C., Hallsworth K. et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(1): 96-102.

97. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 2609-2618.

98. Joka D., Wahl K., Moeller S. et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2012; 55: 455-464.

99. Kahl S., Straßburger K., Nowotny B. et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One*. 2014; 9(4): e94059.

100. Kapuria D., Takyar V.K., Etzion O. et al. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology Commun*. 2018; 2(8): 873-883.

101. Klatsky A.L., Armstrong M.A. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol*. 1992; 136:1248-1257.

102. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015; 149: 377-388.

103. Laurent A., Nicco C., Tran Van Nhieu J. et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology*. 2004; 39: 1277-1285.

104. Lazo M., Hernaiz R., Eberhardt M.S. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013; 178: 38-45.

105. Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010; 42(7): 503-508.

106. Musso G., Gambino R., Biroli G. et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 2438-2446.

107. Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 23-28.

108. Nakade Y., Murotani K., Inoue T. et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res*. 2017; 47(13): 1417-1428.

109. Nobili V., Alisi A., Torre G. et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res*. 2010; 156(4): 229-234.

110. Oh H., Jun D.W., Saeed W.K., Nguyen M.H. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2016; 22(3): 327-335.

111. Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y. et al. Fructose consumption as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008; 48: 993-999.

112. Palmeri M.L., Wang M.H., Rouze N.C. et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011; 55: 666-672.

113. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon C.A. et al. Omega-3 supplementation and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012; 56: 944-951.

114. Parnell J.A., Raman M., Rioux K., Reimer R.A. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int*. 2012; 32: 701-711.

115. Paschos P., Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: implications for treatment. *World J Hepatol* 2012; 4: 327-331.

116. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019 Mar; 92: 82-97.

117. Ratziv V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011; 54(5): 1011-1019.

118. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123: 745-750.

119. Said A., Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol*. 2017 Jul-Aug; 16(4): 538-547.

120. Sanyal A.J., Banas C., Sargeant C. et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006; 43: 682-689.

121. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis *N Engl J Med*. 2010; 362(18): 1675-1685.

122. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: rosstalk between the liver and gut. *J. Physiol*. 2012; 590: 447-458.

123. Setiawan V.W., Stram D.O., Porcel J. et al. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*. 2016; 64(6): 1969-1977.

124. Shah A.G., Lydecker A., Murray K. et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty

- liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7(10): 1104-1112.
125. Shanab A.A., Scully P., Crosbie O. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: Association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin. Dig. Dis. Sci. 2011; 56: 1524-1534.
 126. Shen J., Goyal A., Sperling L. The emerging epidemic of obesity, diabetes, and the metabolic syndrome in china. Cardiol Res Pract. 2012; 2012: 178675.
 127. Speliotes E.K., Butler J.L., Palmer C.D., Voight B.F. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. Hepatology. 2010; 52(3): 904-912.
 128. Spitzer A.L., Lao O.B., Dick A.A. et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. Liver Transpl. 2010; 16(7): 874-884.
 129. Staels B., Rubenstrunk A., Noel B. et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2013; 58(6): 1941-1952.
 130. Sumida Y., Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. J Gastroenterol. 2018; 53(3): 362-376.
 131. Szczepaniak L.S., Nurenberg P., Leonard D. et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Feb; 288(2): E462-468.
 132. Tamimi T.I., Elgouhari H.M., Alkhouri N. et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. J Hepatol. 2011; 54: 1224-1229.
 133. Tanwar S., Trembling P.M., Guha I.N. et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2013; 57: 103-111.
 134. Vega G.L., Grundy S.M. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. J Obes. 2013; 2013: 409679.
 135. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34: 274-285.
 136. Wijarnpreecha K., Lou S., Wathanasuntorn K. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Sep 16.
 137. Wong V.W., Wong G.L., Choi P.C. et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. Gut. 2010; 59: 969-199.
 138. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2013; 13: 140.

Сдано в набор 27.06.2022

Подписано в печать 10.08.2022

Формат А5. Бумага мелованная, 115 г/м²

Гарнитура Муриад Pro. Печать офсетная

Тираж 3000 экз. Заказ ДФ455

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

