Диагностика неалкогольной жировой болезни печени в современной клинической практике

Е.И.Кузнецова, Д.Н.Андреев
ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает твердые позиции в числе наиболее распространенных заболеваний печени в мире, приобретая характер пандемии. В качестве каузативного фактора такой тенденции лежит неуклонный рост заболеваемости такими предикторами НАЖБП, как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет и метаболический синдром [1]. Сама нозология является собирательным понятием и содержит в себе несколько патологических состояний, сменяющих друг друга по мере прогрессирования заболевания. К ним относятся жировой стеатоз (гепатоз), являющийся доброкачественным состоянием (при грамотно подобранной терапии с коррекцией образа жизни возможно его обратное развитие), а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), также являющийся обратимым состоянием, однако возникающий ввиду прогрессирования жирового стеатоза и присоединения воспалительного компонента генеза. Вследствие прогрессии НАСГ развиваются цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [1–3]. Исходя из последних эпидемиологических данных, полученных в странах Западной Европы, Северной Америки и Азии, около 10–20% популяции этих регионов страдают НАЖБП [4–7]. В России НАЖБП диагностируется у 26,1% населения, из которых у 79,9% обнаружен стеатоз печени, у 17,1% – стеатогепатит, а у 3% – цирроз печени [8].

Говоря о НАЖБП, нельзя не остановиться на важном аспекте – необходимости исключения злоупотребления алкоголем пациентом. Употребление алкоголя допускается только в том случае, если в пересчете на этанол количество его не превышает 20 г/сут для женщин и 30 г/сут для мужчин [3, 9, 10].

Ввиду нарастающей распространенности данной нозологии с неуклонной тенденцией к прогрессирующему течению крайне актуальным является вопрос о ранней, эффективной и широкодоступной диагностике. В связи с высокой распространенностью НАЖБП, а также потенциалом к прогрессирующему течению чрезвычайно актуальным представляется вопрос о доступной, эффективной и ранней диагностике этой патологии. Целью данной статьи является освещение известных на сегодняшний день применяющихся в России и за рубежом инструментальных и лабораторных методов диагностики НАЖБП.

Клиническая картина

НАЖБП у 48–100% пациентов протекает бессимптомно [11, 12]. Только в единичных случаях встречаются жалобы на слабость, чувство дискомфорта, слабо выраженные боли в правом подреберье. В связи с этим диагноз ставится лишь на основании совокупности данных лабораторных и инструментальных исследований [9, 13].

При физикальном обследовании на себя может обратить внимание невыраженная гепатомегалия, однако ее выявление может быть затруднено при наличии у пациента ожирения. А выявление таких признаков, как асцит, спленомегалия и малые печеночные знаки (гинекомастия, пальмарная эритема, телеангиоэктазии), будет уже свидетельствовать о развитии цирроза печени (табл. 1) [10].

Биопсия печени

В связи с тем, что прогностически важным являются выявление и дифференцировка у пациента стадии поражения печени в рамках НАЖБП и выраженности патологических изменений (стеатоза, фиброза, степени печеночно-клеточного повреждения), большинство специалистов считают биопсию печени «золотым стандартом» диагностики этой патологии. Однако так как биоптат представлен лишь ограниченным участком ткани печени, обоснование патоморфологических данных может быть недостаточно точным и объективным, и вопрос о том, насколько данный метод является «золотым стандартом», остается дискутабельным [11, 14].

В пользу диагноза НАЖБП говорят такие гистологические изменения, как макровезикулярный стеатоз, баллонная дистрофия гепатоцитов с лобулярным воспалением и возможным присутствием телец Маллори [15, 16]. На начальном этапе в гепатоците

Таблица 1. Симптомы, данные физикального обследования и лабораторные критерии НАЖБП [3]

Симптомы	Данные физикального обследования	Лабораторные критерии
Часто встречающиеся признаки		
Отсутствие симптоматики (у 48–100% пациентов)	Умеренная гепатомегалия	Повышение уровня АЛТ и АСТ в 2–4 раза Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)<1 Незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы у 1/3 пациентов Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время в пределах нормы Повышенный уровень сывороточного ферритина
Редко встречающиеся признаки		
Незначительная боль в правом подреберье Недомогание, слабость	Телеангиоэктазии Пальмарная эритема Гинекомастия Спленомегалия Асцит	Низкий титр антинуклеарных антител

выявляют интрацитоплазматические накопления триглицеридов в виде вакуолей (липосом). В процессе прогрессирования размер вакуолей увеличивается, а ядро смещается к периферии [16]. Признаком воспалительной реакции при НАСГ является мононуклеарно-нейтрофильная внутридольковая инфильтрация (рис. 1) [17]. В ранней стадии преобладает перицеллюлярный и перисинусоидальный фиброз печени, который позже трансформируется в «мостовидный» с образованием соединительнотканных септ [14]. Для стандартизации множества патоморфологических маркеров НАЖБП были разработаны особые гистологические критерии. Из существующих на данный момент наиболее часто применяют индекс гистологической активности NAS (табл. 2) [18]. При суммарном количестве баллов 5 и более, при наличии стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов можно говорить о достоверном диагнозе НАСГ. Хотя у некоторых пациентов возможен НАСГ и при меньшем количестве баллов по шкале [10].

Однако существенным недостатком биопсии печени является высокая опасность развития такого осложнения, как массивное кровотечение (в связи с особенностями кровоснабжения органа). Ввиду этого биопсию печени следует использовать в трудных дифференциально-диагностических случаях как метод, дополняющий комплекс неинвазивных методов исследования [19].

Лабораторная диагностика

В рутинной клинической практике после изучения анамнеза и результатов клинического обследования дифференцировать форму НАЖБП помогают методы лабораторной диагностики. Наличие цитолитического синдрома говорит о воспалительном процессе, который свидетельствует о НАСГ, в свою очередь, его отсутствие может трактоваться в рамках жирового стеатоза при наличии других признаков НАЖБП.

Также стоит отметить, что НАЖБП – диагноз исключения, в связи с чем требуется при первичном обращении пациента исключить такие заболевания, связанные с нарушением обмена микроэлементов, как болезнь Вильсона–Коновалова (нарушение обмена меди) и гемохроматоз (нарушение обмена железа). При значении насыщения трансферрином железа 45% и более следует провести генетическое исследование на исключение наследственного гемохроматоза. А в случае превышения насыщения трансферрином железа на 10% можно говорить о синдроме перегрузки железом, который в 50% случаев выявляется у пациентов с НАЖБП. В рамках исключения других патологий печени целесообразно провести серологическую и ПЦР-диагностику на маркеры вирусных гепатитов В и С. Поскольку в 23–36% случаев у пациентов с НАЖБП выявляются низкие титры антител к гладкой мускулатуре или антинуклеарных антител, необходимо проводить дифференциальную диагностику с аутоиммунным гепатитом [2].

Как уже было указано выше, при наличии цитолитического синдрома следует предполагать переход из стеатоза печени в НАСГ, который ассоциируется с наличием фиброза печени. Особенно хочется отметить, что при НАСГ цитолиз постоянный, в отличие от заболеваний печени иного генеза [20]. Его активность коррелирует с изменениями значений печеночных трансаминаз (при НАЖБП не превышают 2–4 нормы) [11, 13]. В крайне редких случаях печеночные трансаминазы могут увеличиваться в 10 раз, в таком случае нужно проводить дифференциальную диагностику с острыми вирусными гепатитами. В отличие от алкогольного гепатита при НАЖБП повышение аланинаминотансферазы (АЛТ) более характерно, нежели аспартатаминотрансферазы (АСТ) [21, 22]. Что касается таких биохимических показателей, как уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время, то они не являются необходимыми в по-

Рис. 1. Гистологический препарат печени пациента с НАСГ (окраска гематоксилином и эозином, ув. 100) [2].

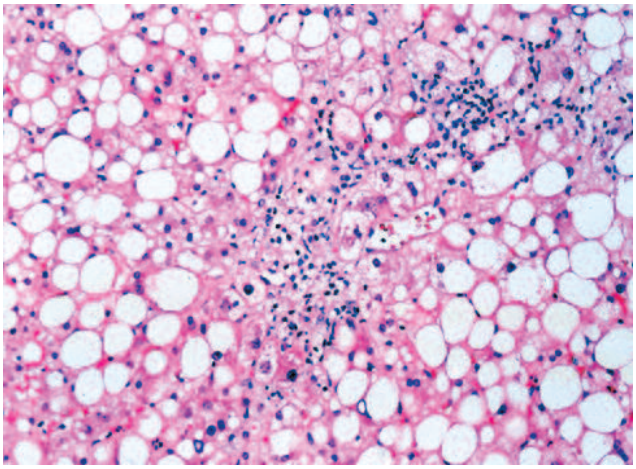

Таблица 2. Индекс гистологической активности NAS [18]

Гистологический признак	Баллы	Интерпретация
Стеатоз	0	<5%
	1	5–33%
	2	34–66%
	3	>66%
Баллонная дистрофия	0	Отсутствует
	1	Небольшое количество гепатоцитов
	2	Большая часть гепатоцитов
Лобулярное воспаление	0	Отсутствует
	1	1–2 очага в поле зрения ×200
	2	2–4 очагов поле зрения ×200
	3	>4 очагов в поле зрения ×200

Расчет активности (0–8 баллов)

0–2 балла: скорее всего, не НАСГ
3–4 балла: промежуточный результат
5–8 баллов: скорее всего, НАСГ

Таблица 3. Корреляция значений непрямой эластометрии с фиброзом печени по классификации METAVIR [3]

Стадия фиброза печени по METAVIR	Стандартные значения, kPa	Скорректированные значения для НАЖБП/НАСГ, kPa
F0	1,5–5,8	<7,0
F1	5,9–7,2	
F2	7,3–9,5	≥7,5
F3	9,6–12,5	≤10
F4	>12,5	≥14

становке диагноза НАЖБП, поскольку, как правило, не превышают границ референсных значений [3]. Единственной необходимостью определения альбумина, холинэстеразы, протромбинового индекса является наличие или подозрение на цирроз печени для установления степени тяжести.

Инструментальная диагностика

Диагностика стеатоза печени

Рутинным методом диагностики стеатоза печени является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Данный метод завоевал популярность в клинической практике ввиду своей доступности и низкой стоимости [22]. Чувствительность метода при диагностике НАЖБП составляет 60–94%, а специфичность – 66–97% [23]. Но стоит отметить, что у пациентов с морбидным ожирением (2–4-я степень) чувствительность и специфичность метода снижаются. Ультразвуковыми критериями НАЖБП являются:

- умеренное увеличение размеров печени;
- снижение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой» печени);
- обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка;
- «затухание» ультразвукового луча (рис. 2).

Однако несмотря на ряд специфических особенностей картины УЗИ данный метод не дает права поставить окончательный диагноз НАЖБП. Он может быть установлен лишь при совокупности анамнестических данных, объективного обследования и результатов лабораторных исследований [13].

Детекция стеатоза также возможна при применении компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). По данным разных авторов, при КТ чувствительность составляет 33–93% с положительной предсказательной ценностью 62–76% [2, 24]. Для увеличения информативности можно использовать КТ с болюсным усилением. Интенсивность контрастирования возрастает при НАЖБП, поэтому паренхима печени визуализируется темнее, чем селезенки (см. рис. 2). При исследовании без контрастирования плотность печени серьезно снижена вплоть до минусовых чисел в единицах HU (норма 50–70 HU). Что касается МРТ, то для диагностики средне выраженного стеатоза данный метод обладает большей чувствительностью в сравнении с УЗИ органов брюшной полости [25, 26]. Так, при определении легкой степени стеатоза специфичность метода МРТ достигает 100%, а чувствительность – 85%. Для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степеней специфичность составляет 95%, а чувствительность – 80%. При проведении исследования в Т1-взвешенном режиме у пациентов с НАЖБП определяется эффект «яркой» печени (рис. 3).

Диагностика фиброза печени

Исходя из того, что НАЖБП обладает прогрессирующим течением с формированием фиброза и цирроза печени, в прогностическом плане клиницисту необходимо располагать методиками, позволяющими установить степень и выраженность фиброза.

Рис. 2. УЗИ органов брюшной полости пациента с НАЖБП.

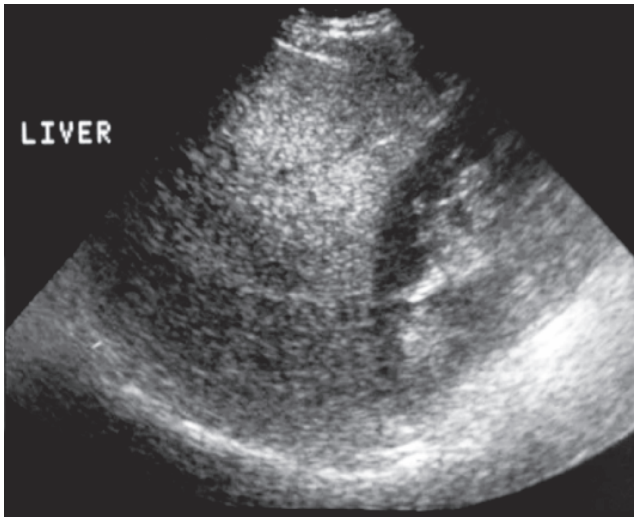

Рис. 3. КТ пациента с НАЖБП.

Рис. 4. МРТ в Т1-взвешенном режиме пациента с НАЖБП.

На сегодняшний день помимо лабораторных методов возможно использование ряда неинвазивных способов, характеризующихся рядом положительных и отрицательных свойств (рис. 4). Одним из таких методов является непрямая эластометрия (транзиентная эластография) печени, позволяющая быстро установить степень выраженности фиброза печени. Идея методики заключается в изменении скорости распространения механической волны в зависимости от плотности среды [27, 28]. Плотность паренхимы печени повышается в случае формирования участков фиброза, эти изменения выражаются в более высоких показателях эластичности в kPa (табл. 3). Хочется отметить, что непрямая эластометрия является одним из наиболее точных методов диагностики степени фиброза печени на настоящий момент. Чувствительность метода составляет 70%, а специфичность – 84% [29]. В рамках диагностики фиброза печени в мировой практике также применяются такие методы, как акустическая импульсно-волновая эластография и магнитно-резонансная эластография. Высокая точность данных методик была валидирована на популяциях пациентов с хроническими заболеваниями печени, однако в России эти диагностические процедуры широкого распространения пока не получили [30, 31].

Выводы

Таким образом, на сегодняшний день в руках у клинициста есть множество инструментов для диагностики такого «незаметного», но весьма серьезного заболевания, ассоциированного с прогрессирующим паттерном поражения печени, как НАЖБП. Эти инструменты включают в себя как методы серологической диагностики, так и более высокоспециализированные инструментальные исследования. В совокупности с анамнестическими данными эти методики помогают верифицировать диагноз НАЖБП с высокой точностью.

Литература

1. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and liver disease.10th edition. 2015.
2. Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review. Editor-in-chief S.C.Hauser; associate editors A.S.Oxentenko, W.Sanchez. 5th edition. 2015.
3. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 20–7.
4. Park S, Jeon WK, Kim SH et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. J Gastroenterol Hepatol. 2006; 21: 138–43.
5. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. J Hepatol 2009; 50: 204–10.
6. Hashimoto E, Tokushigie K. Prevalence, gender, ethnic variation, and prognosis of NASH. J Gastroenterol 2011; 46: 63–9.
7. Wong VW, Chu WC, Wong GL et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. Gut 2012; 61 (3): 409–15.
8. Ivashkin V, Drapkina O. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. Gut 2009; 58: 1207.
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. Мед. вестн. МВД. 2012; 61 (6): 35–40.
10. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. Frontline Gastroenterol 2014; 5 (3): 211–8.
11. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 837–58.
12. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. Semin Liver Dis 2004; 24: 349–62.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2012; 2: 36–9.
14. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. World J Hepatol 2015; 7 (11): 1450–9.
15. Law K, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2010; 14: 591–604.
16. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2010; 16: 5286–96.
17. Harmon RC, Tiniakos DG, Argo CK. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 5: 189–200.
18. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005; 41: 1313–21.
19. 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: 1751–9.
20. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению. Фарматека. 2003; 10.
21. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2014.
22. Dvorak K, Stritesky J, Petrtyl J et al. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice – an exploratory case-control study. PLoSOne. 2014; 9 (10): e111551.
23. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. J Hepatology 2013; 58: 1007–19.
24. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123: 745–50.
25. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A et al. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. World J Gastroenterol 2010; 16: 4784–91.
26. Mazhar SM, Shiehmorteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 135–40.
27. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003; 29: 1705–13.
28. Bonder A, Afdhal N. Utilization of Fibro Scan in clinical practice. Curr Gastroenterol Rep 2014; 16 (2): 372.
29. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? Cleve Clin J Med 2010; 77 (8): 519–27.
30. Ebinuma H, Saito H, Komuta M et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with FibroScan®. J Gastroenterol 2011; 46: 1238–48.
31. Rustogi R, Horowitz J, Harmath C et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. J Magn Reson Imaging 2012; 35: 1356–64.