

УДК 616.36-003.826-052-055.2-053.81

ББК p413.51

Л.В. ТАРАСОВА, Е.И. БУСАЛАЕВА, К.В. ИЛЛАРИОНОВА

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ
У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ
(клинический случай)**

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является весьма распространенной патологией. Каждый третий пациент, обратившийся к врачу общей практики, имеет НАЖБП. Причем, по данным последних исследований, за последнее десятилетие увеличилась доля стеатогепатита в рамках НАЖБП. Раннее выявление и своевременное лечение данной патологии, особенно на стадии гепатоза, показывают хорошие результаты, что демонстрирует описанный клинический случай.

L. TARASOVA, E. BUSALAEVA, K. ILLARIONOVA

THE NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE OF A YOUNG PATIENT (CLINICAL CASE)

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, acidum ursodeoxycholicum.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a widespread pathology. A third of the patients who turn to the therapist has a non-alcoholic fatty liver disease. Moreover, according to recent studies, over the last decade, the proportion of steatohepatitis in the framework of NAFLD. Early detection and treatment of this disease, especially at the stage of steatosis, showing good results, which demonstrates the described clinical case.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя спектр клиничко-морфологических изменений печени хронического течения, представленных стеатозом (жировая дистрофия), стеатогепатитом (воспалительная инфильтрация на фоне жировой дистрофии гепатоцитов) и циррозом печени [2]. Это последовательные стадии одного патологического процесса. В ряде случаев конечная стадия НАЖБП представлена гепатоцеллюлярной карциномой.

В настоящее время именно НАЖБП вышла на лидирующие позиции в структуре хронических заболеваний печени, составляя 71,6% от общего числа [2].

Ключевым звеном патогенеза НАЖБП выступает феномен инсулинорезистентности [5,8]. При этом нарушается усвоение глюкозы инсулинзависимыми тканями, происходит повышенная активация липолиза, свободные жирные кислоты в большом количестве поступают в печень. В печени снижается скорость их окисления, избыточное количество жира накапливается в гепатоцитах и развивается стеатоз. Свободные жирные кислоты запускают перекисное окисление липидов (ПОЛ), возникает окислительный стресс, образуются провоспалительные цитокины. Продукты ПОЛ запускают процессы воспаления, некроза и апоптоза гепатоцитов, формируя стеатогепатит [9]. В последующем происходят активация звездчатых клеток, коллагенообразования и развитие фиброза печеночной ткани, который по мере своего нарастания нарушает архитектонику печеночной балки и трансформируется в цирроз печени. До 80% криптогенных циррозов печени обусловлены именно НАЖБП [7].

По данным исследования DIRECT в 2007 г., каждый третий взрослый пациент, посетивший врача общей практики, имел НАЖБП. В большинстве случаев (80,3%) она проявлялась в виде стеатоза, значительно реже были документированы стеатогепатит (16,8%) и цирроз (2,9%). Причем осведомлены о своем состоянии были всего лишь около 1% респондентов [2, 3]. Результаты исследования DIRECT 2, проведенного в период с 2013 г. по 2015 г. среди пациентов врачами общей практики, продемонстрировали рост распростра-

ненности НАЖБП до 37,1%, при этом распространенность стеатогепатита возросла с 16,8 до 24,4% [4].

Этот факт можно считать закономерным, учитывая распространенность ожирения и метаболического синдрома среди населения России. У пациентов с избыточной массой тела, особенно с абдоминальным типом ожирения, НАЖБП наблюдается в 40-90% случаев, а при индексе массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м² – более чем в 90% [1, 6]. При сахарном диабете 2-го типа НАЖБП встречается в 70%, причем у каждого второго больного в виде стеатогепатита. Цирроз печени становится причиной смерти у этой категории больных в 6,3% у мужчин и 2,6% у женщин [1]. Тесная связь НАЖБП с ИМТ дает основание рассматривать это заболевание как печеночный компонент метаболического синдрома. Учитывая частое сочетание ожирения с НАЖБП, ряд исследователей предлагают использовать показатель ИМТ в качестве скринингового метода диагностики НАЖБП.

Частота развития НАЖБП прямо пропорциональна количеству имеющих факторов риска, тяжесть поражения печени возрастает с повышением степени ожирения и выраженностью нарушения толерантности к глюкозе. У подавляющего большинства больных с НАЖБП выявляется дислипидемия, причем характерна большая связь с гипертриглицеридемией, нежели с гиперхолестеринемией [6].

Известно, что не у всех пациентов с НАЖБП развивается стеатогепатит. Выявление заболевания на обратимом этапе стеатоза является важной задачей. В качестве скрининга предполагается выявление пациентов с метаболическим факторами, особое внимание при этом необходимо обратить на ИМТ. Обследование, направленное на выявление НАЖБП, в обязательном порядке должно быть проведено лицам с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, дислипидемией, метаболическим синдромом. Проводятся биохимический анализ крови, который может выявить изменение показателей функции печени (трансаминазы, ГГТП, щелочная фосфатаза и билирубин), определяется липидный спектр. Из инструментальных методов широко используется ультразвуковое исследование (УЗИ), которое имеет высокую чувствительность (89%) и специфичность (93%), если содержание жира в печени превышает 30% [2]. Могут быть использованы компьютерная и магнитно-резонансная томография. Ряду пациентов при наличии выраженного фиброза по данным эластометрии, отсутствию снижения печеночных ферментов в сыворотке крови на фоне нормализации массы при ожирении, болезненной при пальпации печени и выраженной слабости может дополнительно понадобиться проведение пункционной биопсии [2].

Для верификации диагноза необходимо исключить злоупотребление алкоголем, аутоиммунные, токсические и вирусные поражения печени. Учитывая сходство морфологической картины НАЖБП и алкогольной болезни печени (АБП), особое внимание следует уделить уточнению алкогольного анамнеза, выявлению стигм систематического избыточного приёма алкоголя; а в ряде случаев для прояснения ситуации возможно применение специализированных опросников (CAGE, AUDIT), полезна также беседа с родственниками больного. Важным критерием, отличающим НАЖБП от АБП, является отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксических дозах. АБП развивается при употреблении алкоголя в количестве более 40 г чистого этанола в день для женщин и более 60 г чистого этанола в день для мужчин [2].

Лечение НАЖБП в большинстве случаев проводится амбулаторно. Основные направления лечения включают в себя изменение образа жизни (рациональное питание и физическая активность), снижение массы тела всеми доступными средствами. Немедикаментозные методы не вызывают возражений и под-

держиваются всеми специалистами. В то же время нет единого общепринятого стандарта лечения данной патологии ввиду гетерогенности заболевания. Медикаментозная терапия НАЖБП призвана к реализации двух основных целей лечения: повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени. Для лечения НАЖБП могут быть использованы инсулиносенситайзеры (метформин, глитазоны), урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Эссенциальные фосфолипиды в достаточной дозе и при продолжительном (не менее 12 недель) приеме также могут быть применены при отсутствии противопоказаний. Патогенетически обосновано использование адеметионина, однако пока доказательная база при НАЖБП невелика. Гиполипидемические средства (статины, фибраты) могут быть использованы для коррекции липидных нарушений. Для усиления липидснижающего эффекта и с целью гепатопротекции рациональной можно считать комбинацию статин+ УДХК [2,4].

Прогноз при НАЖБП в большинстве случаев благоприятный. Стеатоз печени может претерпевать обратное развитие при нормализации массы тела [2].

В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Пациентка Б, 28 лет. Жалоб не предъявляет. При активном расспросе удалось выяснить, что периодически беспокоит тяжесть в правом подреберье и горечь во рту по утрам, что связывает с употреблением жирной и жареной пищи, повышенная утомляемость, слабость. При прохождении диспансеризации были выявлены изменения при проведении УЗИ органов брюшной полости в виде повышения эхогенности и обеднения сосудистого рисунка печени, билиарный сладж (в виде мелкодисперсной взвеси и хлопьев). В биохимических анализах крови уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) превышал нормальные значения на 2 ЕД/л, остальные показатели функции печени не изменены. При объективном осмотре отмечено: наличие избыточной массы тела (при росте 162 см масса тела составляла 84 кг, ИМТ = 31,2 кг/м², что соответствует I степени ожирения), абдоминального ожирения (объем талии 92 см). При пальпации отмечалась чувствительность в проекции желчного пузыря, печень не выступает из-под края реберной дуги. Так называемый синдром малых печеночных признаков выявлен не был. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст.

Из анамнеза выяснено, что всегда была «полненькой», а течение последних 8 лет (после рождения ребенка) стала нарастать масса тела и общая прибавка составила 24 кг. Указаний на возможный токсический генез поражения печени (лекарственный, алкогольный) выявлено не было.

В процессе проведения дифференциальной диагностики были исключены вирусные и аутоиммунные поражения печени.

Из дополнительных лабораторных и инструментальных исследований следует отметить признаки нарушения липидного обмена (повышение липопротеидов низкой плотности до 4,2 ммоль/л и снижение липопротеидов высокой плотности – 0,9 ммоль/л). По данным амбулаторной карты, в течение последних 1,5 лет отмечалась гипергликемия натощак (5,9-6,0 ммоль/л), но уровень гликированного гемоглобина был в пределах референсных значений. Расчетные показатели распространенности фиброза (NAFLD fibrosis score, BARD) [7] и результаты эластометрии печени (степень фиброза F₂) свидетельствовали о невысокой степени распространенности фиброзных изменений печеночной ткани.

С учетом проведенной дифференциальной диагностики, наличия компонентов метаболического синдрома у пациентки диагностирована НАЖБП на стадии стеатоза.

Пациентке разъяснена суть заболевания, даны рекомендации по изменению образа жизни. Поскольку помимо стеатоза печени у больной имелись билиарный сладж и

дислипидемия, то помимо немедикаментозных методов была назначена урсодезокси-холевая кислота (УДХК) из расчета 10 мг/кг/сут. В данном случае помимо нормализации физико-химических свойств желчи и ликвидации билиарного сладжа мы рассчитывали и на ряд других плеотропных эффектов УДХК, в том числе на статиноподобное действие и способность уменьшать инсулинорезистентность. Также в качестве инсулиносенситайзера был рекомендован метформин с титрацией, доза от 500 до 1500 мг/сут.

Пациентка начала посещать занятия в школе по снижению массы (1 раз в неделю, всего 5 занятий с последующими «контрольными» встречами), расширила физическую нагрузку (ежедневная ходьба пешком не менее 30 мин в день и занятия аква-аэробикой 2 раза в неделю), что в сочетании с рекомендованной медикаментозной терапией привело к хорошим результатам. За год масса тела снизилась на 20 кг, объем талии уменьшился на 28 см и составил 64 см. При проведении УЗИ в динамике через 6 и 12 месяцев исчез билиарный сладж, эхогенность печени стала нормальной, сосудистый рисунок прослеживается до периферии. Нормализовался липидный профиль: уровень липопротеидов низкой плотности составил 2,0 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,0 ммоль/л.

Таким образом, представленный случай демонстрирует благоприятное течение НАЖБП на ранних, потенциально полностью обратимых, стадиях, когда высокая мотивация пациента, сочетание немедикаментозных и лекарственных методов позволяют добиться хороших результатов. УДХК обладает рядом плеотропных эффектов, полезных при НАЖБП – снижение инсулинорезистентности, нормализация липидного спектра, уменьшение выраженности стеатоза и эффектов липотоксичности. Хорошая переносимость препарата и широкий терапевтический диапазон ставят УДХК на ведущие позиции в лечении НАЖБП.

Литература

1. Богомолов П.О., Цодиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Consilium medicum*. 2006. № 1. С. 7–8.
2. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: клинические рекомендации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов и др.; под ред. В.Т. Ивашкина; РОПИП. М.: МЕД-пресс-информ, 2015. 32 с.
3. Драккина 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. № 4. С. 32–38.
4. Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Маев И.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. № 6. С. 31–41.
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. № 1. С. 4–13.
6. Мехтиев С. Н. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной болезни печени // *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 2. С. 50.
7. Хазанов А.М. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005. № 2. С. 26–32.
8. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., Grundy S.M., Hobbs H.H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 2004, vol. 40, pp. 1387–1395.
9. Leuschner U., Lindenthal B., Herrmann G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with high dose ursodeoxycholic acid (UDCA). A randomized, prospective, placebo-controlled multicenter study. *Hepatology*, 2010, vol. 52, p. 35.

References

1. Bogomolov P.O., Tsodikov G.V. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni* [Non-alcoholic fatty liver disease]. *Consilium medicum*, 2006, no. 1, pp. 7–8.
2. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. *Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni (klinicheskie rekomendatsii)* [Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (clinical recommendations)]. Moscow, 2015, 32 p.
3. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. *Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya nablyudeniya DIREGL 01903)* [Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective study of the observation DIREGL 01903)]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2014, no. 4, pp. 32–38.
4. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. *Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni u patsientov ambulatorno – poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2* [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2015, no. 6, pp. 31–41.
5. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V. *Lipotoksichnost' i drugie metabolicheskie narusheniya pri ozhireniy* [Lipotoxicity and metabolic disorders at obesity]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2010, no. 1, pp. 4–13.
6. Mekhtiev S. N. *Sovremennyy vzglyad na perspektivy terapii nealkogol'noi bolezni pecheni* [The modern view of the prospects for treatment of non-alcoholic liver disease]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy], 2011, no. 2, p. 50.
7. Khazanov A.M. *Vozmozhnosti progressirovaniya alkogol'nogo i nealkogol'nogo steatogepatita v tsirroze pecheni* [The risk of progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis to liver cirrhosis]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2005, no. 2, pp. 26–32.
8. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbin R., Horton J.D., Cohen J.C., Grundy S.M., Hobbs H.H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 2004, vol. 40, pp. 1387–1395.
9. Leuschner U., Lindenthal B., Herrmann G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with high dose ursodeoxycholic acid (UDCA). A randomized, prospective, placebo-controlled multicenter study. *Hepatology*, 2010, vol. 52, p. 35.

ТАРАСОВА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА – доктор медицинских наук, главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Чувашской Республики, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tlarisagast18@mail.ru).

TARASOVA LARISA – Doctor of Medical Sciences, Chief Specialist Gastroenterologist of the Chuvash Republic Health Ministry, Head of Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

БУСАЛАЕВА ЕЛЕНА ИСАКОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (busa-elena@yandex.ru).

BUSALAEVA ELENA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ИЛЛАРИОНОВА КРИСТИНА ВАЛЕРЬЕВНА – аспирантка кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (illarionovakristina@yandex.ru).

ILLARIONOVA CHRISTINA – Post-Graduate Student, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
