

Воробьев С.В., Аллахвердиева Я.С.

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: способы выявления и контроля патологических процессов в печени

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Ростов-на-Дону

Vorobyev S.V., Allahverdieva Ja.S.

Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: ways to identify and control pathological processes in the liver

Резюме

В обзорной статье подчеркивается, что на современном этапе наблюдается рост числа пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа. Два заболевания усугубляют течение друг друга. Целью работы явилось обобщить современные диагностические возможности при выявлении НАЖБП, определении активности и течения заболевания у больных СД 2 типа и контроля за состоянием печени в динамике лечения. В статье отражена диагностическая значимость клинических, лабораторных, морфологических и инструментальных методов исследования с акцентом на возможности методов визуальной диагностики, включая магнитно-резонансную терапию, магнитно-резонансную спектроскопию и эластографию.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет, диагностика, магнитно-резонансная томография

Summary

In the review, it is considered in detail that at the present stage there is an increase in the number of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the background of type 2 diabetes mellitus (DM). Two diseases exacerbate the flow of each other. The aim of the work was to generalize the modern diagnostic capabilities in detecting NAFLD, determining the activity and course of diseases in patients with type 2 diabetes and monitoring the state of the liver in the dynamics of treatment. The article reflects the diagnostic significance of clinical, laboratory, morphological and instrumental research methods with an emphasis on the possibilities of visual diagnostics, including magnetic resonance therapy, magnetic resonance spectroscopy and elastography.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus, diagnosis, magnetic resonance imaging

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из самых распространенных хронических заболеваний печени в европейских странах и США, которое предусматривает наличие гистологических признаков жировой болезни печени при отсутствии злоупотребления алкоголем в анамнезе (менее 20 г алкоголя в день) [1]. НАЖБП включает спектр заболеваний печени, начиная от стеатоза (жировой инфильтрации печени без воспаления) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), характеризующегося наличием воспаления, некроза и фиброза печени на фоне переполнения гепатоцитов жиром [2]. Частота НАЖБП при СД колеблется от 34 до 74%, а при сочетании СД с ожирением достигает 100% [3,4]. Если ранее НАСГ рассматривался как доброкачественный процесс, то в ходе последних исследований установлено, что

данное заболевание приводит к циррозу печени (ЦП) [5], а в отдельных случаях и к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2,6]. Среди больных НАЖБП на момент установления диагноза 50% имеют НАСГ, 19% – ЦП [7]. Прогрессирование процесса от стеатоза к НАСГ вплоть до ЦП, а у некоторых пациентов до ГЦК занимает многие годы. Прогноз ухудшается с каждой последующей стадией заболевания [8].

Предикторами тяжелого течения НАЖБП являются сахарный диабет (СД) 2 типа и метаболический синдром (МС) [2]. НАЖБП и СД 2 типа имеют общие патогенетические характеристики: связь с ожирением и инсулинорезистентностью (ИР), ассоциированных с МС [9]. Установлено, что сочетание СД 2 типа и НАСГ в 2-2,5 раза увеличивает риск развития ЦП и ГЦК [10]. В ре-

зультате ряда исследований сделано заключение, что СД 2 типа является причиной прогрессирования фиброза и повышенной смертности у пациентов с НАЖБП [11]. Оба этих заболевания усугубляют течение друг друга [11]. В последние годы наблюдается рост количества пациентов с НАЖБП на фоне СД [12], в связи с чем особую актуальность приобрела проблема поиска приоритетных направлений диагностики данного заболевания. Целью работы явилось изучить современные диагностические возможности выявления НАЖБП, определения активности и течения заболевания у больных СД 2 типа и контроля за состоянием печени в динамике лечения.

На лабораторном этапе диагностики НАЖБП первоначально по специфическим маркерам исключаются специфические гепатиты и аутоиммунный гепатит; недостаточность антитрипсина α -1; болезнь Вилсона–Коновалова; злокачественные поражения печени; гепатические инфекции и билиарная патология [13].

Важным облигатным фактором для верификации НАЖБП является исключение алкогольной причины поражения печени. Существуют лабораторные маркеры употребления алкоголя (повышение уровней сывороточной γ -глутамилтрансферазы и аспарагиновой трансминазы; соотношение АСТ/АЛТ более 1; изменение уровня триглицеридов, среднего объема эритроцитов, уровня митохондриальной АСТ, уровня углеводдефицитного трансферрина). Однако наиболее значимым считается отрицательный результат при многократном тесте на алкоголь в крови [14].

Идеология использования неинвазивных методов диагностики НАЖБП нашла реализацию в разработке специальных биохимических анализов крови, на основании результатов которых делаются вычисления, позволяющие судить о наличии различных стадий НАЖБП [15]. Согласно данным метаанализа Guha I.N. и соавт., для этой цели используются возраст, пол, вес, рост, а также соотношение АСТ/АЛТ, гемоглобин, \square макроглобулин, аполипротеин А1, билирубин, гамма-глутамилтрансфераза, холестерин, триглицериды, тощаковая гликемия, гиалуриновая кислота сыворотки, НОМА индекс, гомоцистеин плазмы, адипонектин [16,17].

Определение активности печеночных трансаминаз – АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, а также щелочной фосфатазы и билирубина позволяет разграничить жировой гепатоз печени и НАСГ. Развитию НАЖБП сопровождается увеличением содержания печеночных ферментов [18], активность которых тесно связана с плазменными уровнями ингибитора активатора плазминогена 1 [19]. Наиболее характерным лабораторным проявлением НАСГ является умеренное повышение (не более 4 раз от верхней границы референсного интервала) АЛТ и/или АСТ. Однако уровни трансаминаз не позволяют определить стадию и степень активности заболевания [20]. В то же время существует мнение, что сывороточные биомаркеры позволяют установить диагноз НАЖБП в 75–80% случаев без проведения биопсии [13].

При прогрессировании НАЖБП отмечаются лабораторные признаки, характерные для цирроза печени: гипобуминемия, гипербилирубинемия, тромбоцитопения.

Развитие НАЖБП сопровождается также повышением уровня триглицеридов и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [21].

Состояние инсулинорезистентности подтверждают определением глюкозы и инсулина натощак с последующим расчетом ИР (Homeostasis model assessment: insulin resistance - HOMA IR) [22].

У пациентов с СД 2 типа обследование печени с применением широкого спектра визуальной и инвазивной диагностики инициируют при превышении активности печеночных трансаминаз в крови относительно нормы [9]. Для скрининга больных с СД 2 типа и признаками патологии печени с последующим формированием заключения о необходимости пункционной биопсии печени используют несколько общепринятых шкал.

Одним из таких подходов является шкала HAIR (Hypertension, ALT and Insulin Resistance). У больных при превышении индекса массы тела (ИМТ) 35 кг/м² включительно, оценивается наличие артериальной гипертензии, определяется уровень аланинаминотрансфераз (АЛТ) в крови, рассчитывается ИР. Выявление артериальной гипертензии, превышение АЛТ в крови более 40 ммоль/л, ИР более 5,0, в каждом случае ранжируется как 1 балл, баллы суммируются. Если сумма баллов 2, то вероятность НАЖБП составляет 80% (специфичность 89%), при сумме баллов 3 – 100% [23].

Другой шкалой, которая используется у пациентов с СД 2 типа и отклонением печеночных трансаминаз от нормы, является шкала BAAT (BMI, Age, ALT). При этом оценивают ИМТ, возраст, АЛТ крови, уровень триглицеридов крови. Превышение ИМТ более 28 кг/м², возраста более 50 лет, триглицеридов более 1,7 ммоль/л, включительно, двукратное возрастание уровня АЛТ в крови, ранжируется как 1 балл, баллы суммируются. Если сумма 0–1 балл, то исключают септальный фиброз или ЦП с высокой степенью достоверности, имеется 100% негативное предиктивное значение для НАЖБП [10].

Индекс стеатоза печени (FLI - fatty liver index) рассчитывается по формуле, разработанной G. Bedogni и соавт. [24]:

$$FLI = (e^{(0,953 \times \ln(TG) + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \ln(GTTP) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745)}) / (1 + e^{(0,953 \times \ln(TG) + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \ln(GTTP) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745)}) * 100\%$$

где ИМТ - индекс массы тела, ГТТП - гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ – окружность талии, ТГ - триглицериды.

При значении индекса от 30 до 60 формируется заключение о высокой вероятности наличия НАЖБП [24].

Группа ученых предложили улучшить индекс FLI путем учета пробы с сахарной нагрузкой и наличия генного полиморфизма rs738409 C>G в гене PNPLA3, который кодирует синтез белка адипонитрила. Модифицированный индекс позволяет не только с большей вероятностью диагностировать НАЖБП, но и предсказывать эффективность снижения содержания жира в гепатоцитах при изменении образа жизни [25].

Таблица 1. Классификация печеночно-клеточной недостаточности [27,28]

Цифровой эквивалент, баллы	Билирубин, мг/дл	Альбумин, г/л	Протромбиновое время, ссек	Печеночная энцефалопатия, стадия	Асцит
1	Менее 2	Более 35	1-4	Нет	Нет
2	2-3	28-35	4-6	1-2	Мягкий
3	Более 3	Менее 28	Более 6	3-4	Тяжелый

Шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени. Индекс по шкале NAFLD рассчитывают по формуле [26]:

$$-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \text{гипергликемия натощак (или 1 при наличии одного из вариантов нарушения углеводного обмена)} + 0,99 \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \text{ альбумин (г/дл)},$$

где ИМТ - индекс массы тела, АСТ - аспаратамино-трансфераза, АЛТ - аланинаминотрансфераза.

Если индекс фиброза 1,455 и ниже, то данный факт позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени. Если показатель более 0,676, то это свидетельствует в пользу F3 стадии фиброза [26].

Существует несколько разновидностей расчетных тестов, которые для удобства оценки их клинической значимости сгруппированы в комплексы [14]. ФиброТест (FibroTest), включающий АктиТест (ActiTest): диагностируется фиброз печени с отображением стадии фиброза (F0-4) и степени некровоспалительного процесса (A0-3) по международной системе METAVIR; 2) СтеатоТест (SteatoTest): диагностируется жировая дистрофия печени (стеатоз печени) преимущественно вследствие нарушения содержания АЛТ и ГГТП; 3) АшТест (AshTest): диагностируется АСГ у лиц; злоупотребляющих алкоголем; 4) НешТест (NashTest): диагностируется НАСГ у пациентов с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, сахарным диабетом или гиперлипидемией [14].

Результаты тестов оцениваются в цифровых значениях и координируются с широко используемыми шкалами гистологических индексов, используемых для оценки выраженности патологического процесса. Перечисленные тесты рекомендованы экспертами некоторых стран в качестве тестов первой линии [14].

Для оценки печеночно-клеточной недостаточности используется шкала, предложенная А. Chaild (1964) и R.H. Pugh (1973) (табл. 1).

Согласно приведенной шкале, сумма 5-7 баллов соответствует первой степени тяжести, 8-10 - второй, 11 и выше - третьей [27,28].

Благодаря генетическим исследованиям, выделены 4 группы генов, экспрессия которых прямо или косвенно приводит к формированию НАЖБП. Это гены, отвечающие за развитие и прогрессию стеатоза, окисление жирных кислот, окислительный стресс и экспрессию фактора некроза опухоли- α (TNF- α): PNPLA3, GSKR, TM6SF2, APOC3 [29].

Визуальная диагностика НАЖБП включает ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), магнито-резонансную томографию (МРТ).

УЗИ органов брюшной полости является самым распространенным методом диагностики НАЖБП. Ультразвуковыми признаками НАЖБП являются гетерогенная структура паренхимы, гепатоспленомегалия, гиперэхогенность паренхимы печени, превышающая эхогенность почек, относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой, нечеткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхосигнала, косвенные признаки формирования портальной гипертензии [30-34]. Если содержание жира в печени более 30%, то УЗИ характеризуется высокой диагностической точностью: специфичность составляет 89-100%, чувствительность 83-93% [35]. Ультразвуковой метод диагностики при НАЖБП имеет ряд недостатков: 1) с его помощью невозможно определить стадию НАЖБП; 2) точность обследования зависит от квалификации врача УЗ-диагностики; 3) у лиц с выраженным ожирением визуализация органов может быть затруднена [36].

Современным подходом в определении стеатоза печени является метод оценки контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) (англ. Controlled Attenuation Parameter — CAP) [37]. КПЗУ — недавно разработанный неинвазивный метод, базирующийся на технологии эластографии на основе контролируемой вибрации, встроенной в фиброскан. КПЗУ позволяет измерить степень ослабления в жировой ткани ультразвукового сигнала, излучаемого вибрационным зондом с частотой 3,5 МГц. Таким образом, метод КПЗУ основан на свойстве ультразвуковых сигналов «затухать» в тканях, содержащих жир, при этом ослабление сигнала происходит пропорционально степени стеатоза. Результаты выражаются в децибелах на метр (дБ/м) и ранжируются от 100 до 400 дБ/м с определением степени стеатоза: S0 — стеатоз менее 10% гепатоцитов, S1 — стеатоз более 10%, S2 — стеатоз более 33%, S3 — стеатоз более 66% гепатоцитов [38]. Максимальная диагностическая точность была показана для стеатоза S2 и S3 — 82,1% и 81,6% соответственно, при S1 — 76,1% [38].

Ограничением метода эластографии для диагностики гепатостеатоза является превышение ИМТ более 28 кг/м² [39]. У больных с ожирением при эластографии фиброз может быть ошибочно принят за стеатоз. Кроме того, разрешение эластографии недостаточно, чтобы обнаружить изменения фиброза в течение долгого времени или после лечения.

При проведении компьютерной томографии на наличие НАЖБП указывают следующие признаки:

- снижение рентгенологической плотности печени на 3-5 HU;

- снижение рентгенологической плотности печени относительно плотности селезенки;

- повышение плотности внутривенных сосудов по сравнению с плотностью печеночной ткани.

При диагностике НАЖБП чувствительность и специфичность компьютерной томографии по сравнению с биопсией печени составляют 82% и 100%, соответственно [40] и незначительно превосходят возможности УЗИ брюшной полости. Данное обстоятельство, а также то, что больные при КТ получают рентгенологическую нагрузку, не дает преимуществ КТ по сравнению с УЗИ органов брюшной полости.

МРТ обладает высокой специфичностью и чувствительностью в количественной оценке содержания жира печени [41]. Существуют различные методики МРТ, которые могут быть использованы для этой цели. Наиболее изученной является методика высокопольной МРТ с двойным градиентным эхо в фазу и противофазу. Молекулы воды и жира имеют разные резонансные частоты и их спины могут находиться в состоянии фазы и противофазы по отношению друг к другу в разный момент времени. Артефакты, связанные с эффектом такого химического сдвига, бывают двух видов: первого типа – на границе раздела жир/мяжкотканый компонент в виде наличия темной полосы с одной стороны и светлой полосы с другой стороны включения, и второго типа – в виде темного канта, называемого «индийскими чернилами» («india ink artifact») на границе раздела жир/жидкость или жир/мышечная ткань [42].

На современном этапе практически все высокопольные томографы оснащены возможностью проведения последовательностей с двойным градиентным эхо в фазу и противофазу (dual gradient echo in-phase and opposed phase) [43]. Преимуществами последовательностей с «двойным градиентным эхо» является скорость сканирования, широкая доступность, относительно невысокая чувствительность к неоднородности магнитного поля и, соответственно, возможность использования при рутинных исследованиях органов брюшной полости [43].

Последовательности с химическим сдвигом позволяют выявить характерную инверсию МР-сигнала в случае содержания в структуре образования жирового компонента [44]. Сферой применения последовательностей с химическим сдвигом является возможность определения содержания жира при гепатозе не только качественно, но и количественно. Качественное определение жирового гепатоза происходит на основании принципа инверсии МР-сигнала от паренхимы печени в противофазу [45].

Количественная оценка содержания жира в печени производится на основе метода Диксона [46]. Для оценки используются последовательное двойное градиентное эхо в фазу и противофазу (dual gradient echo in-phase/out-of-phase). В этой методике используются показатели интенсивности сигнала от паренхимы печени и селезенки в соответствующих зонах на изображениях в фазу и противофазу и последующие простейшие вычисления по формуле:

$$\text{Жировая фракция} = (\text{SIP} - \text{SOP}) / 2 * (\text{SIP}),$$

где SIP – отношение сигнала печени к сигналу селезенки на изображениях в фазу; SOP – отношение сигнала печени к сигналу селезенки на изображениях в противофазу.

Принята следующая градация гепатоза печени в зависимости от процента содержания жира [47]:

0 степень – отсутствие жирового гепатоза (содержание жира менее 5%). 1 степень – жировой гепатоз легкой степени (содержание жира 5-33%). 2 степень – умеренный жировой гепатоз (содержание жира 33-66%). 3 степень – жировой гепатоз тяжелой степени (содержание жира более 66%).

Чувствительность и специфичность определения процентного содержания жира в печени на основе программы «двойное градиентное эхо» в фазу и противофазу определялась по данным мета-анализа и имела показатели 90% и 91% соответственно для печени с содержанием жира более 5% [48].

Таким образом, высокопольную магнитно-резонансную томографию, и в частности, последовательности с «двойным градиентным эхо» в фазу и противофазу можно считать важным и достаточно доступным диагностическим инструментом при выявлении жирового гепатоза печени.

Высокочувствительным методом визуализации и количественной оценки стеатоза печени является протонная 1H-магнитно-резонансная спектроскопия, с помощью которой можно определить наличие стеатоза при вовлечении 5% гепатоцитов и более. Однако ее высокая стоимость и отсутствие общепризнанной стандартизации не позволяют использовать данный метод в рутинной клинической практике [49]. Чувствительность и точность диагностики стеатоза печени находится в диапазоне от 87% до 100% и от 80% до 85%, соответственно [46]. Протонная 1H-магнитно-резонансная спектроскопия успешно применяется для измерения в печени жира у больных с НАСГ до и после медикаментозного лечения [50]. В настоящее время протонная 1H-магнитно-резонансная спектроскопия является наиболее точным методом для динамичного определения содержания жира при вовлечении гепатоцитов менее 10% [42].

Магнитно-резонансная эластография является эффективным дополнением к магнитно-резонансной спектроскопии при неинвазивном определении содержания жира и соединительной ткани в печени. Показатель чувствительности H1-MPC печени при оценке степени стеатоза паренхимы составляет 95–98%, а специфичности — 94–96% [45,51]. Получены первые результаты исследований совместного применения двух методик наряду с лабораторными тестами (печеночные трансаминазы, тромбоциты крови) для определения стадии НАЖБП [52,53]. Однако, в связи с технической сложностью и недостаточным широким их распространением из-за дороговизны исследования, научных данных о диагностических возможностях такой комбинации методов, недостаточно.

Annelocs E.Bohte et al. на основании анализа 46 опубликованных печатных статей сравнили значение ультра-

Таблица 2. Особенности методов неинвазивной визуальной диагностики у больных с НАЖБП

Признак	УЗИ	КТ	МРТ	МРС	МР-эластография	Эластометрия (УЗИ)
Оценка	Качественная	Качественная и количественная	Качественная и количественная	Качественная и количественная	Качественная и количественная	Качественная и количественная
Стоимость	Низкая	Средняя	Высокая	Высокая	Высокая	Низкая
Точность	ДЧ: 60-96% ДС: 84-100% Ограничения: ограниченность врач подготовки	ДЧ: 82% ДС: 100% Ограничения: зонированная радиация	ДЧ: 100% ДС: 90,4% ППЦ: 50%	ДЧ: 87-100% ДС: 100% ДТ: 80-85%	Не определена	ДЧ: 81-85% ДС: 74-78% Ограничения: ИМТ > 28 кг/м ²
Время исследования	5-20 мин	До 5 мин	10-15 мин	10-15 мин	10-15 мин	До 5 мин
Доступность	В большинстве больниц	В большинстве больниц	Программное обеспечение не во всех лабораториях МРТ исследований	Программное обеспечение не во всех лабораториях МРТ исследований	Программное обеспечение не во всех лабораториях МРТ исследований	Не распространено
Порог детекции	Содержание жира в печени более 20%	Содержание жира в печени более 30%	1 степень гепатостеатоза (5-30%)	1 степень гепатостеатоза (5-30%)	1 степень гепатостеатоза (5-30%)	Фиброз
Дифференциальный диагноз между НАЖБП и НАСГ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Примечание: ДЧ - диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность, ДТ - диагностическая точность, ППЦ - положительная прогностическая ценность.

звукового исследования, КТ, МРТ и МР- спектроскопии в диагностике стеатоза печени. По данным гистологического исследования при биопсии было оценено наличие стеатоза у четырех групп больных по следующим показателям: 1 подгруппа: количество жира 0-5%; 2 подгруппа: стеатоз 10-20%; 3 подгруппа: стеатоз 25-33%; 4 подгруппа: стеатоз 59-66%. Чувствительность лучевых методов для подгрупп больных была равна для УЗИ 73,3-90,5%, КТ - 46,1-72,0%, МРТ - 82,0-97,4%, МР-спектроскопии - 72,7-88,5%. Специфичность методов составила для УЗИ 69,6-85,2%, КТ - 88,1-94,6%, МРТ - 76,1-95,3% и для МР-спектроскопии 92,0-95,7% [35]. Общая ценность МРТ и МР-спектроскопии была выше, чем значимость УЗИ и КТ во всех подгруппах с выраженным различием в подгруппах 1 и 2 [54].

Сравнительный метаанализ методов неинвазивной визуальной диагностики у больных с НАЖБП обобщен в таблице 2.

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является пункционная биопсия. Данный метод позволяет определить стадию заболевания, степень активности НАСГ и определить прогноз заболевания. Инвазивный характер процедуры ограничивает широкое использование пункционной биопсии печени. К числу показаний к биопсии печени относят: наличие периферических стигм хронических болезней печени; признаки фиброза печени по данным эластометрии; отсутствие положительной динамики печеночных проб, несмотря на успешное снижение массы тела у лиц с ожирением; аномалии метаболизма железа, немотивированная слабость у пациентов с признаками жирового гепатоза, СД или морбидное ожирение в возрасте моложе 45 лет. [55].

Морфологические признаки НАЖБП условно делят на «необратимые признаки» или компоненты первого порядка; «обычно присутствующие, но не обязательные признаки» или компоненты второго порядка, «могут присутствовать, но не обязательны для диагностики» или компоненты третьего порядка (табл. 3) [56,57].

В 2005 г. на основе консенсуса экспертов (CRN) морфологов, для оценки НАЖБП, предложена Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS), которая является модификацией используемых ранее шкал E. Vrnut и Matteoni и позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза.

В 2014 г. была предложена еще одна шкала — SAF - для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП, которая включает такие характеристики как выраженность стеатоза (S, steatosis), баллонную дистрофию и лобулярное воспаление (A, activity) и стадию фиброза печени (F, fibrosis). В настоящее время шкала SAF широко используется в практике, однако, еще не вошла в официальные международные практические руководства и рекомендации.

На современном этапе разработаны характеристики, позволяющие оценить индекс активности НАЖБП с уче-

Таблица 3. Морфологические критерии НАЖБП

Признаки	Характеристика
Необходимые признаки (компоненты 1-го порядка)	Стеатоз (крупно- и мелкокапельный) с максимумом в 3-й зоне ацинуса. Смешанное, мягкое лобулярное воспаление. Рассеянная инфильтрация нейтрофилами и мононуклеарами. Баллонная дистрофия гепатоцитов, более выраженная в гепатоцитах 3-й зоны с признаками жировой инфильтрации.
Обычно присутствующие, но необязательные признаки (компоненты 2-го порядка)	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса. Гликогеноз ядер 1-й зоны. Липогранулемы в дольках. Ацидофильные тельца или PAS-позитивные глобулы в клетках Купфера. Жировые кисты
Могут присутствовать, но не обязательны для диагностики (компоненты 3-го порядка)	Отложения железа в гепатоцитах 1-й зоны или рассеянные вдоль синусов. Мегамитохондрии в гепатоцитах. Тельца Мэллори в гепатоцитах с баллонной дистрофией преимущественно в 3-й зоне ацинуса (в 1-й зоне ацинуса при СД 2-го типа или в результате приема амниодарона).

том индекса стеатоза по системе, предложенной Вright, индекса гистологической активности и индекса фиброза печени по шкале METAVIR [58].

Таким образом, при диагностике НАЖБП используется три критерия: 1) гистологическая картина стеатогепатита; 2) достоверные сведения о неупотреблении или употреблении минимальных доз алкоголя (< 40 г в неделю); 3) отсутствие серологического подтверждения вирусной этиологии гепатита и других специфических поражений печени. Также существуют четко определенные критерии активности патологического процесса и степени выраженности фиброза [26].

Регулярное проведение биопсии печени и инвазивное определение маркеров фиброза печени являются основными исследованиями для определения объективного прогноза заболевания [59].

Итак, комбинированная диагностика НАЖБП с применением клинических, лабораторных, морфологических, инструментальных методов

исследования позволяет выявить и контролировать патологические процессы в печени. Требуется накопление большего количества наблюдений с последующим анализом диагностической точности различных подходов с целью использования комбинации диагностических методов при контроле динамики состояния печени. ■

Воробьев Сергей Владиславович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. Аллахвердиева Янина Сергеевна – аспирант кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. Автор, ответственный за переписку – Аллахвердиева Я.С., г.Ростов-на-Дону. 344022 г.Ростов-на-Дону пер. Нахичеванский 29. Тел. (863)250-40-48. E-mail: alald@inbox.ru

Литература:

- 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. –Vol.34. –P.274-285.
- Драпкина О.М, Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. // *Российские медицинские вестн.* –2010. –№ 2.–С. 72–78.
- Тишковский С.В., Давыдчик Э.В., Никонова Л. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа - звенья одного процесса. // *Журнал Гродненского медицинского университета.* –2016. –№1. –С.92-98.
- Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. // *Journal of hepatology.* –2010. –Vol.53. –P.713–718.
- Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. // *Hepatology.* –2006. –Vol.43(2 Suppl 1). S99–S11.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2014. – Т. 24. – № 4. – С. 32–38.
- Dunn W., Xu R., Wingard D.L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. // *Am. J. Gastroenterol.* –2008. –Vol.103. –P.2263–2271.
- Chen S.H., He F., Zhou H.L. et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. // *Journal of digestive diseases.* –2011. – Vol.12. –P.125–130.
- Goh G.B., Pagadala M.R., Dasarathy J., Unalp-Arida A. et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients // *BBA Clin.* –2015 Jun. –N3. –P.141–145.

10. Ratziu V., Giral P., Charlotte F., Bruckert E. et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. – 2000. – Vol.118. – P.1117-1123.
11. Nakahara T., Hyogo H., Yoneda M., Sumida Y. et al. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. // *J. Gastroenterol.* – 2014 Nov. – Vol. 49(11) . – P.1477-1484.
12. Silaghi C.A., Silaghi H., Colosi H.A., Craciun A E. et al. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease as defined by the fatty liver index in a type 2 diabetes population // *Clujul Medical* . – 2016 . – Vol. 89 . –N1 . –P. 82-88.
13. Мохорт Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: аспекты патогенеза, диагностики и лечения // *Медицинские новости* . – 2014 . – №4 . – С.4-10.
14. Аметов А.С., Прудникова М.А. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом типа 2: современный взгляд на проблему // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. -2016. -№3, 2016. –С.37-45.
15. Martinez S.M., Crespo G., Navasa M., Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis // *Hepatology*. – 2011. – Vol.53(1). – P.325–335.
16. Guha I.N., Parkes J., Roderick P.R., et al. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P.1650-1660.
17. Anty R., Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2011 – Vol.35, suppl. 1. – P:S10–20.
18. Luyckx F.H., Lefebvre P.J., Scheen A.J. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. // *Diabete Metab.* – 2000. – Vol.26. – P.98–106.
19. Asplund-Carlson A., Hamsten A., Wiman B., Carlson L.A. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and VLDL triglyceride concentration, insulin levels and insulin sensitivity: studies in randomly selected normo- and hypertriglyceridaemic men. // *Diabetologia*. -1993. – Vol.36. – P.817–825.
20. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Под редакцией академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина. –Москва, – 2015. – 32с.
21. Кропова О.Е., Шиндина Т.С., Максимов М.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: факторы риска и патогенетическая терапия // *ПМЖ*. – 2016. – №26. – С. 1801-1804.
22. Корнеева О.Н., Драккина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // *Клин. персп. гастроэнтерол. гепатол.* – 2005. – № 4. – С. 21–24.
23. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol.121 (1). – P.91–100.
24. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // *BMC Gastroenterology* . – 2006 . –Vol. 6 . – P. 33–38.
25. Smagris E., BasuRay S., Li J., Huang Y., Lai K-M.V., Gromada J. et al. Pnpla31148M knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. // *Hepatology* . – 2015. –Vol.61 . –P.108-118.
26. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. // *Hepatology*. – 2007 Apr . – Vol.45(4) . –P.846-854.
27. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension // *The liver and portal hypertension*. — Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1964. — P. 50.
28. Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Danson J.L. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices // *Brit. J. Surg.* — 1973. — Vol. 60. — № 8. — P. 646—648.
29. Miele L., Beale G., Patman G. et al. The Kruppel-like factor 6 genotype is associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. // *Gastroenterology* . – 2008 . –Vol. 135. – P.282–291.
30. Roldan-Valadez E., Favila R., Martinez-Lopez M. et al. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. // *Ann. Hepatol.* – 2008. –N7. –P.212–220.
31. Dasarathy S., Dasarathy J., Khyami A. et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. // *J. Hepatol.* – 2009. –Vol.51. – P.1061–1067.
32. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. // *Gastroenterology*. – 2002. –Vol.123. –p.745–750.
33. Palmentieri B., de Sio I., La Mura V. et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. // *Dig. Liver Dis.* – 2006. –Vol.38. –P.485–489.
34. Mancini M., Prinster A., Annuzzi G. et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with [1]H magnetic resonance spectroscopy. // *Metabolism*. – 2009. –Vol.58. –P.1724–1730.
35. Anneloes E., Bohte-Jochem R., Werven V. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. // *Eur Radiol.* –2011. – Vol. 21. – P. 87–97.
36. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. // *Dig. Liv. Dis* . – 2010 . – Vol.42 (4) . – P.272–282.

37. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Кейян В. А., Винницкая Е. В. и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? // Доктор. Ру. Гастроэнтерология. – 2015. – № 12 (113). – С. 57–64.
38. Sasso M., Beaugrand M., de Ledinghen V., Douvin C. et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes // *Ultrasound Med. Biol.* – 2010. – Vol. 36. – N 11. – P. 1825–1835.
39. Fukuzawa Y., Ohashi T., Matsumoto E.J. et al. Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantification by liver elasticity measurement in NASH—comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol.130. – A-79.
40. Park Sh., Kim Pn., Kim K.W. et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. // *Radiology.* – 2006. – Vol.239. – P.105–112.
41. Machann J., Thamer C., Schnoedt B. Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized 1H-MR spectroscopy. // *Magn. Reson.* – 2006. – Vol.55. – P. 913–917.
42. Bohte A.E., van Werven J.R., Bipat S. et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. // *Eur. Radiol.* – 2011. – Vol.21. – P.87–97.
43. Merkle E.M., Nelson R.C.. Dual gradient-echo in-phase and opposed-phase hepatic MR imaging: A useful tool for evaluating more than fatty infiltration or fatty sparing. // *Radiographics.* – 2006. – Vol.26. – P.1409–1418.
44. Lupsor M., Badea R. Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy // *Rom J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol.14. – P.419–425.
45. Cowin G.J., Jonsson J.R., Bauer J.D. et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. // *Magn. Reson Imaging.* – 2008. – Vol.28. – P. 937–945.
46. Kim H., Taksali S.E., Dufour S. et al. Comparative MR study of hepatic fat quantification using single-voxel proton spectroscopy, two-point Dixon and three-point IDEAL. // *Magn. Reson. Med.* – 2008. – Vol.59. – P.521–527.
47. 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. – Vol.41. – P.1313–1321.
48. Cassidy F.H., Yokoo T., Aganovic L. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. // *Radiographics.* – 2009. – Vol. 29. – P. 231–260.
49. Schwenzer N.F., Springer F., Schraml C., Stefan N. et al. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol.51. – N3. – P.433–445.
50. Schwimmer J.B., Middleton M.S., Deutsch R. et al. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric nonalcoholic steatohepatitis. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol.21. – P.871–879.
51. Lee S.S., Park S.H. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol.20 (23). – P.7392–7402.
52. Tahan V., Canbakan B., Balci H. et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. // *Hepatogastroenterology.* – 2008. – Vol.55. – P.1433–1438.
53. Gulizia R., Ferraioli G., Filice C. Open questions in the assessment of liver fibrosis using real-time elastography. // *Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol.190. – W370–371.
54. Singh S., Venkatesh S.K., Wang Z., Ehman R. Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Elastography in Staging Liver Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – Vol.13. – N3. – P.440–451.
55. 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. – Vol.41. – P.1313–1321.
56. Brunt E.M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – N7. – P.195–203.
57. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A. et al. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-clinopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. // *Hepatology.* – 2009. – Vol.49. – P.809–820.
58. Dyson J. K., Anstee Q. M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging // *Frontline Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 5. – N 3. – P. 211–218.
59. Hojo M., Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. // *Hepatol. Res.* – 2011. – Vol.41(3). – P.209–216.