

N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine и др.

# Практическое руководство: диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (2012)

В 2012 году эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) опубликовали практическое руководство по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Для характеристики доказательств, приведенных в поддержку сделанных рекомендаций, использовались незначительно модифицированные критерии GRADE (система уровней оценки, разработки и определения степени обоснованности клинических рекомендаций) (табл. 1).

## Дефиниция

Определение НАЖБП требует (а) наличия инструментальных или гистологических доказательств стеатоза печени и (б) отсутствия причин для вторичного накопления жира в печени (значительное употребление алкоголя, применение стеатогенных препаратов, наследственные заболевания) (табл. 2).

НАЖБП гистологически подразделяется на неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) (табл. 3).

## Употребление алкоголя и дефиниция НАЖБП

В соответствии с определением, диагноз НАЖБП правомочен при отсутствии данных о текущем или недавнем употреблении значительных доз алкоголя. Однако точная дефиниция «значительное употребление алкоголя» для пациентов с предполагаемой НАЖБП остается неясной.

## Рекомендация

1. При обследовании пациентов с предполагаемой НАЖБП корректным определением «значительное употребление алкоголя» является текущее или недавнее потребление >21 дозы алкоголя для мужчин и >14 доз для женщин в течение недели (2, С).

## Оценка случайно выявленного стеатоза печени

У части пациентов во время обследования органов грудной или брюшной

полости по причинам, не связанным с заболеванием печени, могут быть выявлены инструментальные или биохимические признаки незаподозренного раннее стеатоза печени. Несмотря на то что этот феномен достаточно часто встречается в клинической практике, клинические особенности и естественное течение НАЖБП у этой популяции пациентов еще не подвергались систематическому изучению.

## Рекомендации

2. Если у пациентов с незаподозренным стеатозом печени, обнаруженным при инструментальном обследовании, имеются клинические признаки заболевания или патологические отклонения в биохимии печени, то таких пациентов необходимо расценивать как больных с подозреваемой НАЖБП и соответственно обследовать (1, А).

3. У пациентов с незаподозренным стеатозом печени, выявленным при инструментальном обследовании, без клинических проявлений заболевания с нормальными показателями биохимии печени целесообразно определить наличие метаболических факторов риска (ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии) и других причин стеатоза, таких как злоупотребление алкоголем или прием медикаментов (1, А).

4. Биопсия печени не может быть рекомендована пациентам с незаподозренным стеатозом печени при инструментальном обследовании и не имеющим клинических проявлений заболевания с нормальными показателями биохимии печени (1, В).

## Скрининг

### Рекомендации

5. В настоящее время не рекомендуется проводить скрининг НАЖБП взрослым, обратившимся в амбулатории первичной медицинской помощи, или

пациентам из групп высокого риска, посещающим семинары для больных СД/ожирением, по причине неточности диагностических тестов и методов лечения, недостатка сведений о долгосрочной пользе, стоимости и эффективности скрининга (1, В).

6. В настоящее время не рекомендуется проведение скрининга НАЖБП родственникам больных с такой патологией (1, В).

## Первоначальная оценка Рекомендации

7. При обследовании пациента с предполагаемой НАЖБП необходимо исключить иную этиологию стеатоза и сопутствующее хроническое заболевание печени (1, А).

8. Устойчиво высокий уровень сывороточного ферритина и увеличение насыщения железом сыворотки крови, особенно в контексте гомозиготной или гетерозиготной мутации C282Y гена HFE, является основанием для проведения биопсии печени (1, В).

9. Высокий титр сывороточных антител в совокупности с другими особенностями, свидетельствующими об аутоиммунной патологии печени (очень высокий уровень аминотрансфераз, высокая концентрация глобулинов), являются основанием для проведения более полного обследования с целью исключения аутоиммунного заболевания печени (1, В).

## Неинвазивная оценка тяжести стеатогепатита и выраженности фиброза

Естественное течение НАЖБП двойственно: НАЖГ протекает, как правило, доброкачественно, тогда как НАСГ может прогрессировать в цирроз, печеночную недостаточность и рак печени. Известно, что биопсия печени является наиболее надежным методом диагностики стеатогепатита и фиброза у больных НАЖБП, в то же время проведение этого исследования ограничено стоимостью и погрешностью метода, а также заболеваемостью и смертностью, ассоциированными с выполнением биопсии. Невозможно точно определить наличие стеатогепатита и фиброза по уровню сывороточных аминотрансфераз и данным ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ), поэтому пристальное внимание уделяется разработке клинических предикторов и неинвазивных

биомаркеров для диагностики стеатогепатита у больных НАЖБП.

Строгим предиктором наличия стеатогепатита при НАЖБП является метаболический синдром; его выявление может использоваться для более точного отбора пациентов с персистирующими патологическими изменениями биохимии печени, которым было бы диагностически и прогностически оправдано проведение биопсии печени.

Среди неинвазивных методик, предназначенных для оценки выраженности фиброза у больных НАЖБП, особое внимание уделяют индексу фиброза НАЖБП (NAFLD Fibrosis Score), панели Enhanced Liver Fibrosis (ELF) и транзитной эластографии. Индекс фиброза НАЖБП основан на определении шести показателей (возраста, индекса массы тела – ИМТ, гипергликемии, количества тромбоцитов, альбумина, соотношения АСТ/АЛТ); его значения рассчитываются при помощи опубликованной формулы (<http://naflscore.com>). В метаанализе 13 исследований с общим количеством пациентов 3064 человека значение AUROC (площадь под ROC-кривой) для прогнозирования выраженного фиброза (мостовидный фиброз или цирроз) при помощи индекса фиброза НАЖБП составило 0,85; значение шкалы <-1,455 с чувствительностью 90% и специфичностью 60% позволяло исключить выраженный фиброз, тогда как значение шкалы >0,676 давало возможность диагностировать выраженный фиброз с чувствительностью 67% и специфичностью 97%. ELF панель основана на определении плазменных концентраций трех белков ремоделирования матрикса (гиалуриноновой кислоты, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 и пропептида проколлагена III типа); с ее помощью диагностируют выраженный фиброз печени при значении AUROC 0,90 с чувствительностью 80% и специфичностью 90%.

Изучаются новые биомаркеры для диагностики стеатогепатита, один из которых – уровень циркулирующих в крови фрагментов цитокератина-18 (СК18). В недавно опубликованном метаанализе указывается, что определение плазменной концентрации СК18 для диагностики стеатогепатита у больных НАЖБП обладает высокой чувствительностью (78%) и специфичностью (87%) (Gambino R. и соавт., 2011). Несмотря на весьма обнадеживающие результаты, этот метод исследования еще не доступен для приобретения.

Транзитная эластография, которая позволяет неинвазивно измерить жесткость печени, была успешно использована для определения выраженного фиброза у больных вирусным гепатитом В и С.

Таблица 1. Критерии GRADE

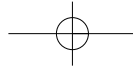
Критерии	
Сила рекомендаций	
Сильная (1)	Факторы, влияющие на силу рекомендации, включают качество доказательств, предполагаемое улучшение результатов лечения, стоимость
Слабая (2)	Рекомендация сделана менее уверенно, она дорогостоящая или требует привлечения значительных ресурсов
Качество доказательств	
Высокое (А)	Последующие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке клинического эффекта
Умеренное (В)	Последующие исследования, возможно, изменят нашу уверенность в оценке клинического эффекта
Низкое (С)	Весьма вероятно, что последующие исследования сильно повлияют на уверенность в оценке клинического эффекта

Таблица 2. Причины вторичного стеатоза печени

Макровезикулярный стеатоз	Микровезикулярный стеатоз
<ul style="list-style-type: none"> <li>Избыточное употребление алкоголя</li> <li>Гепатит С (3 генотип)</li> <li>Болезнь Вильсона</li> <li>Липодистрофия</li> <li>Парентеральное питание</li> <li>Абеталипопротеинемия</li> <li>Медикаменты (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Синдром Рейе</li> <li>Медикаменты (вальпроаты, антиретровирусные препараты)</li> <li>Острая жировая дистрофия печени беременных</li> <li>HELLP-синдром</li> <li>Врожденные нарушения метаболизма</li> </ul>

Таблица 3. Дефиниции НАЖБП

НАЖБП	Охватывает весь спектр жирового поражения печени (от стеатоза печени к стеатогепатиту и циррозу) у лиц, не злоупотребляющих алкоголем
НАЖГ	Наличие стеатоза печени без гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов или фиброза; риск прогрессии в цирроз и развития печеночной недостаточности минимален
НАСГ	Наличие стеатоза печени и воспалительного повреждения гепатоцитов (баллонная дистрофия) с/без фиброза; может прогрессировать в цирроз, печеночную недостаточность и редко – в рак печени
Цирроз в исходе НАСГ	Наличие цирроза печени с имеющимся или предшествующим гистологическим доказательством стеатоза или стеатогепатита



Хотя недавний метаанализ показал высокую чувствительность и специфичность эластографии в диагностике фиброза при НАЖБП (Gambino R. и соавт., 2011), этот метод имеет значительный процент диагностических ошибок при обследовании пациентов с высоким ИМТ.

#### Рекомендации

10. Поскольку метаболический синдром является предиктором наличия стеатогепатита у больных НАЖБП, его выявление может быть использовано для отбора пациентов с целью проведения биопсии печени (1, В).

11. Определение индекса фиброза НАЖБП (NAFLD Fibrosis Score) является клинически целесообразным для идентификации больных НАЖБП с вероятным мостовидным фиброзом и/или циррозом печени (1, В).

12. Несмотря на то что определение сывороточной/плазменной концентрации СК18 является перспективным биомаркером диагностики стеатогепатита, несколько преждевременно рекомендовать его использование в рутинной клинической практике (1, В).

#### Когда проводить биопсию печени у больных НАЖБП?

Биопсия остается золотым стандартом определения состояния печени у больных НАЖБП, в то же время биопсия – достаточно дорогой метод исследования, сопровождающийся незначительным риском заболеваемости и смертности.

#### Рекомендации

13. Целесообразность проведения биопсии печени должна быть рассмотрена у больных НАЖБП, имеющих высокий риск развития стеатогепатита и выраженного фиброза (1, В).

14. Наличие метаболического синдрома и индекс фиброза НАЖБП могут быть использованы для идентификации пациентов, имеющих высокий риск развития стеатогепатита и выраженного фиброза (1, В).

15. Необходимо рассмотреть возможность выполнения биопсии печени у тех пациентов с предполагаемой НАЖБП, у которых иная этиология стеатоза и сопутствующее хроническое заболевание печени не могут быть исключены без проведения этого исследования (1, В).

#### Лечение

Лечение больных НАЖБП состоит как из терапии патологии печени, так и из коррекции сопутствующих метаболических нарушений (ожирения, гиперлипидемии, инсулинорезистентности, СД 2 типа). Поскольку больные НАЖБП без стеатогепатита имеют наилучший прогноз, лечение, направленное на улучшение состояния печени, должно быть рекомендовано только больным НАЖБП.

#### Модификация образа жизни

В ряде исследований было показано, что модификация образа жизни может снизить уровень аминотрансфераз и уменьшить выраженность стеатоза печени по данным УЗИ, МРТ или спектроскопии.

Эффективность комбинации орлистата (ингибитора кишечной липазы) с модификацией образа жизни исследовалась в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). В исследовании, проведенном Ziegler-Sag и соавт. (2006), орлистат уменьшал уровень АЛТ и выраженность ультразвуковых признаков стеатоза. В то же время в исследовании Harrison и соавт. (2009) этот препарат не уменьшал массу тела и

не улучшал гистологическую картину печени.

#### Рекомендации

16. Снижение массы тела, достигнутое благодаря только гипокалорийной диете или комбинации диеты с увеличением физической активности, приводит к уменьшению выраженности стеатоза печени (1, А).

17. Снижение массы тела хотя бы на 3-5% необходимо для уменьшения выраженности стеатоза, но для ослабления интенсивности некроза и воспаления может понадобиться более значительное сокращение веса (более 10%) (1, В).

18. Увеличение физической нагрузки в виде монотерапии взрослых больных НАЖБП может уменьшить выраженность стеатоза, но пока остается не известным, улучшаются ли при этом другие гистологические показатели печени (1, В).

#### Сенсилайзеры инсулина

##### Метформин

Недавний метаанализ показал, что прием метформина на протяжении 6-12 месяцев в комбинации с модификацией образа жизни не влиял на уровень аминотрансфераз или гистологическую картину печени по сравнению с изменением привычного образа жизни, независимо от дозы метформина или наличия СД (Verpon G. и соавт., 2011).

#### Рекомендация

19. Метформин не влияет на гистологическую картину печени, этот препарат не рекомендуется для лечения патологии печени у взрослых больных НАЖБП (1, А).

#### Тиазолидинионы

Метаанализ результатов пяти РКИ показал, что пиоглитазон уменьшает выраженность стеатоза печени (отношение шансов 4,05; 95% доверительный интервал 2,58-6,35), воспаления (ОШ 3,53; 95% ДИ 2,21-5,64), но не влияет на фиброз (ОШ 1,40; 95% ДИ 0,87-2,24).

#### Рекомендация

20. Пиоглитазон может использоваться для лечения гистологически верифицированного стеатогепатита. Следует отметить, что большинство больных, участвовавших в клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность пиоглитазона в терапии НАЖБП, не страдали СД; безопасность и эффективность длительного приема пиоглитазона больными НАЖБП не изучена (1, В).

#### Витамин Е

Окислительный стресс является ключевым механизмом гепатоцеллюлярного повреждения и прогрессирования заболевания у больных НАЖБП. Витамин Е обладает антиоксидантными свойствами, которые используются в лечении НАЖБП.

Существует некоторая осторожность в отношении витамина Е, обусловленная противоречивыми данными о его способности влиять на показатели общей летальности. В некоторых метаанализах показан рост общей летальности при приеме высоких доз витамина Е (Miller E.R. и соавт., 2005; Bjelakovic G. и соавт., 2007), однако другие исследования (Berry D. и соавт., 2009; Gerst J. и соавт., 2009; Dietrich M. и соавт., 2009) не подтвердили эти данные. Кроме того, в одном недавно опубликованном РКИ было показано, что прием витамина Е в дозе 400 МЕ/сут сопровождается увеличением риска рака простаты у относительно здоровых мужчин.

#### Рекомендации

21. Витамин Е (α-токоферол) в дозе 800 МЕ/сут улучшает гистологическую

картину печени у взрослых с гистологически верифицированным диагнозом НАЖБП, не имеющих СД, поэтому витамин Е должен быть рекомендован таким пациентам в качестве препарата первой линии фармакотерапии (1, В).

22. До появления новых данных, доказывающих эффективность витамина Е, этот препарат не рекомендуется использовать для лечения НАЖБП у больных СД, гистологически неverified цирроза или цирроза, развившегося в исходе НАЖБП (1, С).

#### Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), омега-3 жирные кислоты

В некоторых исследованиях, изучавших эффективность УДХК, было показано уменьшение уровня аминотрансфераз и выраженности стеатоза у больных НАЖБП, а также улучшение гистологии печени при НАЖБП. Однако все эти исследования, за исключением одного, представляли собой предварительные испытания клинической эффективности препарата с небольшим количеством пациентов и/или суррогатными конечными точками. Единственное крупное многоцентровое РКИ убедительно показало, что УДХК не улучшает гистологическую картину печени у больных НАЖБП по сравнению с плацебо.

#### Рекомендации

23. УДХК не рекомендуется для лечения НАЖБП или НАЖБП (1, В).

24. Несколько преждевременно рекомендовать омега-3 жирные кислоты для специфического лечения НАЖБП или НАЖБП, но они могут использоваться в качестве препаратов первой линии для коррекции гипертриглицеридемии у больных НАЖБП (1, В).

#### Бариатрическая хирургия

Большинство пациентов, перенесших бариатрическое хирургическое вмешательство, имели сопутствующую НАЖБП, поэтому бариатрическая хирургия рассматривается в качестве возможного метода коррекции НАЖБП.

Влияние бариатрической хирургии на гистологическую картину печени у больных НАЖБП анализировалось в двух метаанализах. Так, метаанализ, выполненный Mumtaz и соавт. (2008), показал, что после перенесенной бариатрической хирургии выраженность стеатоза, стеатогепатита, фиброза значительно уменьшается или эти состояния полностью разрешаются. Однако в недавно опубликованном Кокрановском обзоре указывается, что небольшое количество РКИ или псевдо-РКИ не позволяет точно оценить пользу и вред бариатрической хирургии в качестве метода лечения НАЖБП (Chavez-Tapia N.C. и соавт., 2010).

#### Рекомендации

25. Бариатрическая хирургия не противопоказана тучным больным, страдающим НАЖБП или НАЖБП (без верифицированного цирроза) (1, А).

26. Тип, безопасность, эффективность бариатрической хирургии у тучных пациентов, страдающих НАЖБП-индуцированным циррозом, еще не изучены (1, В).

27. Несколько преждевременно рассматривать бариатрическую хирургию в качестве возможной альтернативы специфическому лечению НАЖБП (1, В).

#### Употребление алкоголя при НАЖБП, НАЖБП

Злоупотребление алкоголем является фактором риска развития хронической патологии печени, поэтому больные НАЖБП и НАЖБП должны избегать

употребления больших доз алкоголя. Недавно опубликованные перекрестные исследования (Moglia A. и соавт., 2011; Cotrim H.P. и соавт., 2009) продемонстрировали некоторые положительные эффекты малых доз алкоголя (менее одной стандартной порции в сутки) на наличие и тяжесть НАЖБП.

#### Рекомендации

28. Больные НАЖБП не должны употреблять большое количество спиртных напитков (1, В).

29. Нельзя дать никаких рекомендаций больным НАЖБП относительно употребления малых доз алкоголя (1, В).

#### Применение статинов у больных НАЖБП, НАЖБП

##### Рекомендации

30. Учитывая недостаточность доказательств о возрастании риска развития тяжелого лекарственно-индуцированного поражения печени у больных НАЖБП и НАЖБП при приеме статинов, эти препараты могут использоваться для лечения дислипидемии при НАЖБП или НАЖБП (1, В).

31. До появления результатов РКИ с гистологическим контролем эффективности лечения статинами эти препараты не рекомендуется использовать для лечения НАЖБП (1, В).

#### НАЖБП у пациентов с другими хроническими заболеваниями печени

Высокая распространенность факторов риска НАЖБП и НАЖБП делает эту патологию часто встречающейся среди пациентов с другими хроническими заболеваниями печени. Сопутствующий стеатоз печени характерен для вирусного гепатита С и ассоциирован с более тяжелым течением заболевания. В одном исследовании высокая распространенность стеатоза (40,5%) и стеатогепатита (15%) была зафиксирована среди больных первичным билиарным циррозом, хотя некоторые случаи стеатоза и стеатогепатита в этом исследовании могли быть обусловлены употреблением алкоголя (Vason B.R. и соавт., 2011).

#### Рекомендации

32. В случае если стеатоз и стеатогепатит выявлены у пациентов с другими заболеваниями печени, необходимо определить наличие метаболических факторов риска и выявить альтернативные причины стеатоза печени (1, В).

33. Нет доказательств целесообразности назначения больным с другими видами хронических заболеваний печени и сопутствующей НАЖБП и НАЖБП витамина Е или пиоглитазона для улучшения состояния печени (1, В).

#### Смешанные рекомендации

34. Пациентам с циррозом, развившимся в исходе НАЖБП, должен быть проведен скрининг варикозно расширенных вен пищевода и желудка в соответствии с практическим руководством AASLD/ACG (1, В).

35. Больным циррозом, развившимся в исходе НАЖБП, необходимо провести скрининг на гепатоцеллюлярную карциному в соответствии с практическим руководством AASLD/ACG (1, В).

36. Имеющиеся в настоящее время данные не рекомендуют рутинное повторение биопсии печени больным НАЖБП или НАЖБП (2, С).

Статья напечатана в сокращении.

Hepatology. 2012; 55 (6): 2005-2023.

Перевела с англ. Лада Матвеева

