

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

Заведующая кафедрой: профессор Петрова М.М.

Реферат на тему
« Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых»

Выполнила:
ординатор 1 года обучения
кафедры поликлинической
терапии и семейной
медицины с курсом ПО
Мамонтова М.Н.

Красноярск, 2023

Оглавление

Определение	2
Этиология и патогенез заболевания.	3
Эпидемиология заболевания.	5
Классификация заболевания	6
Клиническая картина заболевания	7
Диагностика заболевания	8
Алгоритм диагностики НАЖБП в группах риска	10
Жалобы и анамнез.....	10
Физикальное обследование	11
Лабораторные диагностические исследования	12
Инструментальные диагностические исследования	13
Иные диагностические исследования	15
Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию.	15
Снижение веса и физическая активность	16
Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности	16
Фармакологическая коррекция гиперлипидемии	16
Медикаментозная терапия НАЖБП.....	17
Хирургическое лечение НАЖБП.....	20
Другие методы лечения.....	20
Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	20
Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	20
Список литературы	21

Определение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (напр., этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокрациномой. Диагноз НАЖБП верифицируется при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5– 10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов.

Согласно представлениям последних лет, НАЖБП включает два различных патологических состояния с различными прогнозами: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), последний может сопровождаться развитием фиброза. Стеатоз, вероятно, может являться начальной стадией с последующим развитием НАСГ, но у большинства пациентов не происходит трансформации одной формы заболевания в другую. НАСГ, согласно определению, предложенному ВОЗ (2018) является клинически прогрессирующей формой НАЖБП с исходами, включающими сердечно-сосудистые события, цирроз или гепатоцеллюлярную карциному.

В 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое адаптивное понятие – МАЖБП: Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease). По мнению авторов консенсуса, предложенная трактовка заболевания позволяет не только подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы (напр., взаимосочетание дисметаболических и алиментарно-токсических), но и персонализировать объемы и направления лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЖБП-ассоциированной коморбидности.

Это предложение основывается в том числе и на результатах эпидемиологического исследования многотысячной китайской популяции, показавшем, что нарушения «циркадного ритма» (CircS) в виде диссомнии, депрессии, когнитивной дисфункции связаны с ключевыми компонентами метаболического синдрома (MetS) - стеатогепатитом, сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показано, что «циркадный синдром» является более сильным предиктором сердечно-сосудистого риска, нежели непосредственно «метаболический синдром».

Этиология и патогенез заболевания.

Этиопатогенез НАЖБП подразумевает сложные взаимодействия между генетическими предпосылками, факторами внешней среды (характер питания и величина физической активности) и гормональными расстройствами и пр.

К эндогенным факторам риска развития НАЖБП относятся: несбалансированное питание с

пере- или недоеданием, низкая физическая активность, синдром избыточного бактериального роста с гиперэндотоксинемией, обуславливающий повышенную проницаемость кишечного слизисто-тканевого барьера, нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и т.д.

Нарушение целостности кишечного барьера является причиной транслокации в печень бактерий, вирусов и патоген-ассоциированных фрагменты молекул (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) - липополисахариды (эндотоксины), бактериальные и вирусные РНК, избыточное количество сигнальных молекул газов – NH_3 - NH_4 , H_2S , NO и т.п. Указанные образования активируют иммунную систему защиты печени – клетки Купфера, клетки ИТО и др., являющееся триггерным механизмом не только для «печеночных» (цирроз, гепатокарцинома), но в большей степени и сердечно-сосудистых рисков.

Одним из основных механизмов развития НАЖБП и метаболического синдрома (МС) лежит нарушение чувствительности и количества рецепторов к инсулину – инсулинорезистентность (ИР), приводящее к нарушению липидного, углеводного и жирового обменов, результатом которого является избыток производства свободных жирных кислот (СЖК).

В основе накопления триглицеридов в виде жировых вакуолей в гепатоците лежит дисбаланс между их поступлением/синтезом и утилизацией. Накопление жира в клетках печени (собственно стеатоз) является следствием: повышения поступления СЖК в печень, снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях, избыточного их синтеза, снижения синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП).

Понимание трансформации стеатоза в стеатогепатит многие годы основывалась на предложенной Day C.P. и James O.F. концепции «двойного удара». Первым этапом поражения печеночной доли является переполнение ее элементов жирами каплями, а вторым – развитие воспаления в силу цитокиновой или токсической перегрузки постоянно проникающими в печень через нарушенный слизисто-тканевой барьер («дырявая кишка») продуктами провоспаления.

Пришедшая на смену теория «множественных ударов» рассматривает многофакторные синергетические воздействия на генетически и эпигенетически предрасположенных к НАЖБП лиц. Это и резистентность к инсулину, и выработка адипокинов, и факторы питания, и микробим кишечника и т.д..

Механизмами трансформации стеатоза в стеатогепатит являются: повышение продукции жировой тканью фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), увеличение концентрации СЖК, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов, активация цитохрома P450, повышение перекисного окисления липидов (ПОЛ), накопление реактивных форм кислорода (оксидативный стресс). Результатом этих патологических реакций является хроническое воспаление (неалкогольный стеатогепатит; НАСГ). Предполагается, что одну из ключевых ролей в переходе стеатоза в стеатогепатит играют изменения кишечного

микробиома и хроническое воспаление в жировой ткани. Постоянная перегрузка защитного барьера печени (клеток Купффера, клеток Ито, *pit* (пестрых) – клеток) стимулирует коллагенообразование и прогрессирование фиброза в печени, делая процесс необратимым.

Фиброз печени развивается у 15–20% пациентов с НАЖБП и стеатозом, и может трансформироваться в цирроз, а и при более длительном течении или воздействии повреждающих факторов - в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Признаки НАЖБП также обнаруживают у 10–15% людей без клинических проявлений МС.

Коморбидность при НАЖБП обусловлена множественными метаболическими нарушениями, такими, как: инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, висцеральное ожирение, поликистоз яичников, метаболические заболевания опорно-двигательного аппарата, фибромиалгии, полинеuropатии и пр.

Доказано, что НАЖБП является независимым предиктором высоких сердечно-сосудистых рисков, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), злокачественных новообразований различной локализации.

Одним из важных патогенетических механизмов развития и прогрессирования НАЖБП и ассоциированных состояний является «кишечно-печеночная ось», представляющая собой функционально тесную двустороннюю связь между кишечной микробиотой и печенью. Повышенная кишечная проницаемость, бактериальная транслокация и изменения состава микробиоты кишечника являются важными патогенетическими элементами развития гепатита, инициации фиброзных изменений, формирования цирроза печени и его осложнений. Метаанализ 10 исследований показал высокую связь между синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке и НАЖБП.

Специфические дисбиотические изменения при НАЖБП показывают преобладание эндотоксин-продуцирующих грамотрицательных микроорганизмов, преимущественно семейства *Enterobacteriaceae* родов *Escherichia* (*Proteobacteria*) и *Bacteroides* (*Bacteroidetes*). Вместе с тем количество таких грамотрицательных бактерий как *Prevotella* (*Bacteroidetes*) при НАЖБП увеличивается, что заставляет предположить их протективное действие. В то же время некоторые грам-положительные микроорганизмы, например род *Ruminococcus*, показывают тесную положительную связь со степенью фиброза при НАЖБП.

Роль генетического полиморфизма в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени.

В ходе полномасштабных генетических исследований был выявлен ряд генов, ассоциированных с развитием НАЖБП и НАСГ. Наиболее значимые ассоциации были выявлены между наличием НАЖБП и/или НАСГ и наличием однонуклеотидных полиморфизмов в следующих генах:

- PNPLA3 (пататин-подобный домен, содержащий 3 фосфолипазу, ген адипонутрина);

- TM6SF2 (трансмембранный белок 6 суперсемейства-2);
- HSD17B13 (17 β -гидроксистероиддегидрогеназа 13);
- GCKR (ген-регулятор глюкокиназы);
- PPAR (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом);
- MBOAT7 (мембрансвязывающий О-ацетилтрансферазу домен, содержащий протеин 7);
- ENPP1 (эктонуклеотид пирофосфатазы-1)»
- NCAN (нейрокан)
- LYPLAL1 (лизофосфолипазоподобный белок 1).

Следует отметить, что мутации в данных генах имеют разнонаправленное влияние на метаболический профиль пациентов.

Наиболее убедительные данные в различных популяциях получены об ассоциации полиморфизма rs738409 в PNPLA3 и rs58542926 TM6SF2 с прогрессирующим течением НАСГ (развитием стеатоза, фиброза и ГЦК). Так, пациенты с аллелью TM6SF2 rs 58542926 T, предрасполагающей к развитию НАЖБП/НАСГ, имели более высокий уровень липополисахарид-связывающего белка (LBP - маркер эндотоксемии).

У пациентов с НАЖБП уровни LBP и эндотоксина коррелировали со степенью долькового воспаления и фиброза, также с фрагментами цитокератина-18 и уровнем жесткости печени. Предполагается, что в отдельных регионах РФ выявленные мутации имеют определенное значение для отечественной популяции.

Исследования последних лет у детей с избыточной массой тела или инсулинорезистентностью указывают на возрастающую роль эпигенетических факторов в развитии «наследуемой» НАЖБП.

Эпидемиология заболевания.

Распространенность НАЖБП в общей популяции в мире колеблется в пределах 6,3 - 33,0%, выявляются во всех возрастных категориях, но значительно чаще у лиц с ожирением (до 62–93%).

Стадия НАЖБП- стеатогепатита выявляют в 18,5–26% случаев, фиброза – в 20– 37%, цирроза печени – в 9–10%. 22% пациентов с НАЖБП не имеют избыточного веса и сахарного диабета (СД), 64% – не соответствуют минимальным критериям МС, в 12% случаев не было выявлено ни одного критерия МС.

Y. Chang и соавт. (2006) показали, что стеатоз печени может развиваться при повышении массы тела, не сопровождающемся повышением индекса массы тела (ИМТ). Предполагается, что даже незначительное увеличение массы тела способствует перераспределению содержания липидов в тканях и нарушению их нормального метаболизма.

В РФ в настоящее время НАЖБП занимает лидирующее место в структуре заболеваний внутренних органов. В России 30% трудоспособного населения имеет избыточную массу тела

и 25% страдает ожирением. По результатам российского исследования DIREG 1 (2007) распространенность НАЖБП у пациентов амбулаторных ЛПУ составляла 27%, при этом у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% – ЦП. Исследование DIREG 2 (2015) показало, что распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной помощью, составила уже 37,3%, показав рост на 10% за 7 лет в сравнении с данными DIREG 1. Число больных с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) увеличилось до 5%. У 90% пациентов с НАЖБП выявляется один компонент МС и более, а у 30% – все составляющие МС. Отмечено, что НАЖБП служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход даже в большей степени, чем исход заболевания печени. Частота НАЖБП у пациентов с СД 2 типа и ожирением, по данным различных исследований, варьирует от 70 до 100%, при этом СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявляют у 10–75%, ожирение – у 30–100%, гипертриглицеридемия – у 20–92%.

НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы. НАЖБП повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза. При этом жировая дегенерация печени у пациентов с НАЖБП может возникнуть задолго до развития МС и создавать существенные предпосылки для развития возможных метаболических нарушений.

Классификация заболевания

По гистологическим признакам выделяют стеатоз, стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени в исходе НАЖБП. Стеатоз печени определяется при наличии накопления жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов. НАСГ характеризуется наличием воспалительной инфильтрации на фоне стеатоза с фиброзом или без фиброза. На стадии ЦП выявляются морфологические признаки цирроза в сочетании с жировой инфильтрацией печени. На поздних стадиях НАЖБП (НАСГ-ЦП) гистологические признаки стеатоза могут исчезать.

Основные морфологические критерии НАЖБП:

- крупнокапельный стеатоз, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, характеризующийся наличием крупных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии дольки;
- баллонная дистрофия гепатоцитов;
- преобладание лобулярного воспаления, представленного полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарами;
- перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса – месте наихудшего кровоснабжения.

Клиническая картина заболевания

В целом для НАЖБП на стадиях стеатоза, стеатогепатита и фиброза характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто в практике врач сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза или признаками изменения структуры паренхимы печени при ультразвуковом ее обследовании. Зачастую пациенты обращаются к врачу по поводу жалоб, обусловленных коморбидными НАЖБП-ассоциируемыми заболеваниями - артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических сосудов, ожирением, СД 2, полиарталгиями, фибромиалгиями и т.п., и тогда НАЖБП становится диагностической находкой.

Основные клинические симптомы у пациентов с НАЖБП:

- астенический синдром: слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна;
- диспепсический синдром: метеоризм, тошнота, нарушения стула;
- болевой синдром: тупые боли и/или тяжесть в правом подреберье;
- Гепато- и/или спленомегалия.

Необходимо учитывать, что интенсивность предъявляемых жалоб и данные лабораторно-инструментального обследования зачастую не коррелируют со степенью поражения печеночной паренхимы.

Показатели биохимического анализа крови общетерапевтического у пациентов на стадии стеатоза печени обычно не превышают границ нормы.

На стадии стеатогепатита выявляют изменения биохимических показателей: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до уровня 4–5 верхних пределов норм, возможно повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), гиперхолестеринемия, гипергликемия (НТГ или СД 2 типа).

Соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) при НАСГ в среднем составляет 0,9 и не превышает 1,3.

Частым спутником НАЖБП является дислипидемия (проатерогенный сывороточный липидный профиль, включающий низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), высокий уровень ТГ, ЛПНП и аполипопротеина В100), развивающаяся независимо от стадии и степени выраженности заболевания и способствующая прогрессированию поражения печени и развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В основе механизма развития сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП системное воспаление в результате нарушенного печеночного метаболизма, абдоминального ожирения, как генератора провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентности. Возрастает продукция проатерогенных липопротеидов, системное высвобождение медиаторов воспаления - провоспалительных цитокинов, прокоагулирующих и профибриногенных факторов, прооксидантных молекул, способствующих формированию атеросклероза и

атеротромбоза. При НАЖБП происходит избирательное накопление жировой ткани в почках, миокарде и перикардальном пространстве. Последнее непосредственно способствует развитию гипертрофии миокарда даже без артериальной гипертензии, как одного из ее патогенетических факторов.

При трансформации фиброза в цирроз печени фиксируется преобладание значений АСТ над АЛТ, а также ослабление белково-синтетической функции печени в виде снижения уровней общего белка, альбумина, ХС, холинэстеразы и протромбина, повышение уровня билирубина, а также и тромбоцитопения, повышение МНО, удлинение АЧТВ.

Наличие фиброза характеризуется изменением сывороточных маркеров: гиалуроновой кислоты, проколлагена III типа, N-терминального пептида проколлагена III, ламинина и др. На этом фоне постепенно формируется портальная гипертензия (расширение воротной и селезеночной вен, варикозное расширение вен пищевода, асцит).

Отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Диагностика заболевания

Критерии установления диагноза:

1. Наличие избыточного количества жировых отложений в печени (определенное гистологическим исследованием или визуализирующими методами);
2. Отрицание в анамнезе хронического употребления алкоголя в токсичных дозах;
3. Исключение других причин жировой инфильтрации печени (гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственное поражение печени).

Основное условие диагностики НАЖБП – установление наличия избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или патолого - анатомического исследований.

Случайно выявленные при инструментальном обследовании признаки или симптомы, либо изменения биохимических показателей сыворотки крови, характерные для НАЖБП, дают основание предполагать наличие данного заболевания и проводить дальнейшее исследование.

Наличие признаков метаболического синдрома, положительные результаты неинвазивных методов (расчетные индексы, методы эластографии) могут быть использованы для выявления лиц с высоким риском развития НАЖБП с прогрессирующим фиброзом печени.

Наличие и стадия фиброза печени при НАЖБП является основным фактором, определяющим прогноз пациента, поэтому при установлении диагноза НАЖБП дальнейшее обследование должно быть направлено на выявление наличия фиброза. Показано, что наличие и стадия фиброза является определяющей для прогноза пациента: продолжительности жизни, развития печеночных осложнений и ССС. Риск неблагоприятных исходов возрастает соответственно стадии фиброза.

- У пациента со случайно выявленными при инструментальном обследовании признаках

стеатоза печени (при отсутствии признаков или симптомов печеночного заболевания и нормальных биохимических показателях) рекомендовано провести оценку метаболических факторов и альтернативных причин возникновения стеатоза.

- Наличие у пациента признаков метаболического синдрома и/или ожирения предполагает высокий риск НАЖБП, в связи с чем рекомендовано плановое скрининговое обследование данной группы пациентов для выявления НАЖБП.

План обследования пациентов с метаболическими нарушениями, обращающихся к врачу по поводу ишемической болезни сердца, СД 2 типа, артериальной гипертензии, гипотиреоза, холелитиаза и т.д.:

1. Сбор анамнеза (наследственность, образ жизни, пищевые привычки, физические нагрузки).
2. Антропометрические измерения (ИМТ, объем талии [ОТ] и бедер [ОБ], индекс ОТ/ОБ).
3. Объективный осмотр (выявление малых печеночных знаков: телеангиоэктазий, пальмарной эритемы, оценка размеров и консистенции печени, размеров селезенки).
4. Мониторинг артериального давления.
5. Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический: ТГ, общего ХС, ХС ЛПВП и ЛПНП, исследование уровня апопротеина А1 в крови, исследование уровня апопротеина В1 в крови.
6. Исследование уровня глюкозы в крови, проведение глюкозотолерантного теста по показаниям;
7. Исследование уровня инсулина плазмы крови натощак.
8. Оценка наличия и выраженности ИР – определение индекса НОМА-IR (НОмеостасис Model Assesment):
9. Общий (клинический) анализ крови (наличие тромбоцитопении).
10. Анализ крови биохимический общетерапевтический - оценка биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, протромбин/МНО, общий белок, альбумин).
11. УЗИ печени и селезенки (размеры и УЗ-характеристики печени и селезенки, наличие и выраженность признаков портальной гипертензии).
12. При выявлении УЗИ признаков стеатоза печени - оценка риска фиброза неинвазивными методами (расчетный индекс FIB-4)
13. Чрескожная биопсия печени (пункционная) – при наличии показаний
 - При отсутствии по результатам скрининга изменений и отсутствии НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом и/или ожирением рекомендовано повторить скрининговое обследование через 3-5 лет в связи с возможностью последующего развития у пациента НАЖБП.
 - Рекомендовано у всех пациентов с подозрением на НАЖБП исключение алкогольной этиологии заболевания, что является одной из первых задач при выявлении признаков

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

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

- опрос пациента и его ближайших родственников пациента;
- апробированные опросники для количественной оценки потребления алкоголя;
- определение лабораторных маркеров злоупотребления алкоголем: определение активности ГГТ, АСТ в крови, соотношения АСТ/АЛТ, среднего объема эритроцитов, качественное и количественное определение карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови методом капиллярного электрофореза и их интерпретация в совокупности с данными анамнеза и других исследований.
- ГГТ может быть повышена у лиц с НАЖБП, не злоупотребляющих алкоголем;
- непатентованные расчетные формулы, таких как индекс ALD/NAFLD index (ANI), включающий следующие показатели: ИМТ, пол, MCV, АСТ, АЛТ, он-лайн калькулятор для расчета - <https://www.mdapp.co/ald-naflld-index-ani-calculator-355>
- патентованные расчетные формулы, такие как диагностическая панель «ФиброМакс» («АшТест»).

Алгоритм диагностики НАЖБП в группах риска

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of NAFLD. 2016

Жалобы и анамнез

- Всем пациентам при подозрении на НАЖБП рекомендован сбор жалоб и анамнеза - необходимый метод для выявления клинических симптомов и наличия факторов риска развития НАЖБП, исключения вторичных факторов развития НАЖБП, а также наличия ассоциированных метаболических заболеваний.

При опросе пациента уточняется наличие и выраженность жалоб, их взаимосвязь с приемом пищи, режимом труда и отдыха, пищевыми привычками, физическими нагрузками. Уточняется наличие сопутствующей патологии, в том числе коморбидной (сахарный диабет 2 типа (СД2), атерогенная дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др.), а также отягощение наследственного анамнеза. В большинстве случаев НАЖБП протекает бессимптомно, иногда пациенты жалуются на слабость, повышенную утомляемость, тяжесть или ноющие боли в правом подреберье. У врача пациент чаще всего оказывается по поводу сопутствующей патологии: ожирения, АГ, ИБС, СД2, желчнокаменной болезни (ЖКБ).

При опросе пациента в обязательном порядке уточняется предшествующий данному

обращению прием лекарственных препаратов (амиодарон, ацетилсалициловая кислота, глюкокортикоиды, дилтиазем, нифедипин, тамоксифен, метотрексат и др.), а также наличие эпизодов парентерального питания, голодания, быстрого снижения массы тела, воспалительных и иммуноопосредованных заболеваний кишечника, любых хирургических вмешательств (особенно проведенных на органах пищеварения - гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тонкой кишки и т.п.).

- У пациентов при подозрении на НАЖБП и при установленном диагнозе рекомендовано оценивать состав рациона и физическую активность.

Факторами риска развития НАЖБП являются нерациональное питание и низкая физическая активность. Выявление дефектов в образе жизни позволяет провести их персонализированную коррекцию.

Физикальное обследование

Физикальное обследование у пациента с подозрением на НАЖБП должно быть направлено на выявление малых печеночных знаков, оценку размеров и консистенции печени, размеров селезенки, выявление желтухи и признаков портальной гипертензии.

У пациентов с хроническим заболеванием печени (ХЗП) могут быть выявлены характерные «малые печеночные знаки» - телеангиэктазии, пальмарная эритема. Признаком ХЗП также является изменение размеров печени (увеличение на доцирротической стадии и уменьшение на стадии цирроза), заострение края, уплотнение паренхимы. У части пациентов увеличивается селезенка. Физикальное обследование может выявить наличие расширенных подкожных вен, асцита, отеков нижних конечностей вследствие формирования портальной гипертензии. На доцирротических стадиях и начальных этапах цирроза печени НАЖБП физикальные изменения со стороны печени могут не выявляться, или ограничиваться незначительной гепатомегалией.

- Рекомендовано проведение физикального обследования у пациента с подозрением на НАЖБП с оценкой антропометрических данных - необходимо провести измерения периметра талии (ОТ) и бедер (ОБ), рассчитать индекс ОТ/ОБ, индекс массы тела (ИМТ). Увеличение периметров талии и бедер в сочетании с повышенным ИМТ является фактором риска развития метаболического синдрома (МС) и НАЖБП.
- Значимыми факторами риска следует считать: у лиц европеоидной расы $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$, периметр талии - для мужчин $\geq 102 \text{ см}$, для женщин $\geq 88 \text{ см}$; у лиц азиатской расы $ИМТ \geq 23 \text{ кг/м}^2$, периметрии талии для мужчин $\geq 90 \text{ см}$ и для женщин $\geq 80 \text{ см}$. Для выявления групп риска стеатоза печени и установления диагноза рекомендуется у всех пациентов с подозрением на НАЖБП в рамках сбора анамнеза и физикального обследования рассчитать индекс стеатоза (St-index) (неинвазивный скрининговый метод оценки риска стеатоза печени).

Лабораторные диагностические исследования

- При подозрении на НАЖБП рекомендовано определение показателей, отражающих функциональное состояние печени:

- определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ в крови, исследование уровня альбумина, общего белка, общего билирубина в крови;
- исследование уровня тромбоцитов в крови,
- выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза).

У пациентов с НАЖБП примерно в 90% случаев уже на стадии стеатоза выявляется повышение уровня ГГТ в среднем до уровня 3-4 верхних пределов нормы (ВПН). При развитии воспаления в печени (НАСГ) выявляются признаки цитолиза с повышением АЛТ и АСТ различной степени выраженности, но чаще всего не превышающие 5-7 уровня ВПН при соотношении АСТ/АЛТ <1,3. Уровень билирубина повышен, как правило, на стадии цирроза печени (ЦП). Отсутствие изменений в лабораторных маркерах состояния печени не исключает наличие НАЖБП.

Лабораторным признаком формирования стадии ЦП и печеночно-клеточной недостаточности является снижение белково-синтетической функции печени, что проявляется тромбоцитопенией, гипербилирубинемией, снижением сывороточных уровней общего белка, альбумина, протромбина (ПТИ), а также факторов свертывания крови, синтезирующихся в печени. При выраженных нарушениях системы гемостаза (снижение ПТИ, удлинение АЧТВ и МНО) диагностируется геморрагический синдром. Ранние стадии цирроза печени не сопровождаются подобными изменениями, поэтому отсутствие изменений в лабораторных параметрах не исключает цирроз печени.

- Так как около 40-50% пациентов с НАЖБП имеют нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии, при подозрении на наличие НАЖБП рекомендуется анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический: ТГ, общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), исследование уровня апопротеина А1 в крови, исследование уровня апопротеина В1 в крови (ЛП).
- Так как не менее 20% пациентов с НАЖБП имеют нарушения углеводного обмена, при подозрении на НАЖБП рекомендуется определение показателей углеводного обмена, например, исследование уровня глюкозы в крови натощак, исследование уровня инсулина плазмы крови натощак, проведение глюкозотолерантного теста.
- При подозрении на НАЖБП рекомендуется оценка наличия и выраженности инсулинорезистентности (ИР) с расчетом индекса HOMA-IR в целях выявления нарушений углеводного обмена.
- При обнаружении у пациентов НАЖБП в сыворотке крови высоких титров аутоантител (антинуклеарный фактор, антигладкомышечные антитела) в сочетании с другими

признаками иммунного воспаления рекомендовано исключение аутоиммунного заболевания.

- Для исключения аутоиммунного гепатита у пациентов с НАЖБП рекомендуется использовать упрощенные критерии Международной Рабочей Группы по Аутоиммунному Гепатиту (Hennes E.M. с сотр., International Autoimmune Hepatitis Group, 2008), использование которых требует: определения аутоантител (определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, антигладкомышечные антитела), исключения вирусных гепатитов, исследования уровня иммуноглобулина G в крови, патолого- анатомического исследования биопсийного (операционного) материала печени

Инструментальные диагностические исследования

- С целью верификации наличия и степени выраженности жировой инфильтрации печени и портальной гипертензии рекомендовано инструментальное обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, а при недостаточной информативности УЗИ - выполнение других инструментальных методик, перечисленных ниже. УЗИ является скрининговым методом выявления стеатоза печени при подозрении на НАЖБП. Наличие признаков стеатоза печени по данным УЗИ после исключения других причин его развития позволяет установить диагноз НАЖБП.
- При необходимости дополнительного подтверждения наличия избытка жира в печени и наличия материально-технической базы рекомендуется использование современной высокопольной МРТ органов брюшной полости или протонной магнитно- резонансной спектроскопии (МР-спектроскопии).
- Компьютерная томография печени имеет малую специфичность в отношении жировой инфильтрации печени, поэтому не рекомендуется для широкого использования именно для диагностики НАЖБП, но рекомендована при подозрении на новообразование печени.
- Оценка контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) рекомендована как дополнительный метод , пациентам с НАЖБП для уточнения степени выраженности стеатоза. Наиболее высокая диагностическая значимость оценки КПЗУ продемонстрирована при определении стеатоза печени первой и третьей степени.
- Для выявления групп риска пациентов с прогрессирующим течением НАЖБП (наличием фиброза) рекомендовано использовать расчетные индексы: как непатентованные (FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD и другие), так и патентованные (Фибротест и другие) формулы. Наибольшую диагностическую точность из непатентованных методов имеет FIB- 4.
- Для исключения поздних стадий заболевания у пациентов с НАЖБП и установления

ориентировочной стадии фиброза печени рекомендуется транзистентная эластометрия печени - измерение эластичности печеночной ткани, основанное на оценке жёсткости нормальной и патологически измененной ткани органа.

- Эластография сдвиговой волны рекомендована для определения выраженности фиброза и исключения ЦП как альтернатива ТЭ.
- Рекомендовано комбинированное применение неинвазивных биомаркеров и эластометрии печени в целях повышения достоверность получаемых результатов.
- Магнитно-резонансная эластография не рекомендуется для рутинного использования в клинической практике в связи с высокой стоимостью.
- В случаях, когда другие методы диагностики не дают возможности убедительно верифицировать заболевание, либо его прогрессирующее течение, рекомендуется проведение чрезкожной (пункционной) биопсии печени с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала печени.
- Биопсия печени с целью дифференциальной диагностики рекомендуется в случае невозможности другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени, при подозрении на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации C282Y в гене HFE.
- Биопсия печени не рекомендуется лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания, нормальных биохимических показателей и отсутствии признаков прогрессирующего течения (фиброза) по данным неинвазивных методов (биомаркеры, эластография).
- Биопсия печени не рекомендуется пациентам с установленным НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения

Иные диагностические исследования

Для определения активности заболевания у всех пациентов с НАЖБП рекомендуется использование шкалы для определения активности НАЖБП (NAFLD activity score, NAS), которая представляет собой комплексную оценку морфологических изменений в баллах и объединяет такие критерии, как стеатоз, лобулярное воспаление и баллонную дистрофию гепатоцитов (Приложение Г11). При сумме баллов менее 3 – НАСГ отсутствует, 3–5 баллов – пограничное значение, более 5 баллов – имеется НАСГ [227]. Аналогичная шкала разработана и рекомендуется для определения стадии фиброза при НАЖБП.

У всех пациентов с НАЖБП рекомендуется оценивать предикторы высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Предикторы высокого риска ССЗ у пациентов НАЖБП:

- Высокие значения индекса стеатоза печени FLI. **При значении FLI 30-60 риск высокий!.**
- Увеличение толщины эпикардального жира, изменение показателей ремоделирования миокарда (увеличение толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, массы миокарда левого желудочка)
- Увеличение толщины комплекса интима-медиа
- Удлинение комплекса QT
- Повышение уровней АЛТ, ГГТП, ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ, снижение уровня адипонектина.

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию.

Для предупреждения развития потенциально летальных осложнений (в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы) необходимо следующее:

1. Скрининг на НАЖБП для пациентов группы риска;
2. Своевременная постановка диагноза;
3. Своевременное проведение эффективной терапии препаратами с высоким профилем безопасности, воздействующими не только на гепатоцит, но и на патогенез развития сердечно-сосудистых осложнений.

Основной целью терапии является уменьшение выраженности стеатоза и предотвращение прогрессирования заболевания в стадии стеатогепатита, фиброза или цирроза, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Основные принципы лечения НАЖБП:

1. снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
2. обязательная отмена потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, кроме случаев, когда польза от их назначения превышает риск;
3. коррекция метаболических нарушений:
 - а. повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);
 - б. коррекция нарушений липидного обмена;
 - с. гипотензивная терапия;
4. лечение окислительного стресса.

Снижение веса и физическая активность

Доказано, что у пациентов с НАЖБП комплексные меры по изменению образа жизни, приводящие к разрешению заболевания, способствуют снижению риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 40%, что сопоставимо с эффективностью медикаментозной

коррекции.

- Пациентам с НАЖБП рекомендованы диетотерапия с постепенным снижением веса и увеличение физической нагрузки, они являются ведущими факторами в лечении НАЖБП. Потеря веса при использовании гипокалорийной диеты или ее сочетание с повышенной физической активностью способствует уменьшению проявлений стеатоза.
- Подбор диеты и выбор типа и объема физической нагрузки рекомендовано адаптировать к индивидуальным предпочтениям пациента
- Пациентам с НАЖБП противопоказано злоупотребление алкоголем, на стадии ЦП рекомендовано воздерживаться от употребления алкоголя и табакокурения

Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности

- Для лечения сопутствующего нарушения толерантности к углеводам и профилактики развития СД 2 типа пациентам с НАЖБП рекомендуется #метформин** в дозе из расчета 20 мг/кг веса пациента /сутки (общая суточная доза 1000-2000 мг, дозу наращивать постепенно, начиная с 500–850 мг/сут) курсами не менее года.
- Метформин не рекомендуется в качестве специфического средства для лечения НАЖБП с синдромом ИР, поскольку не оказывает существенного влияния на гистологическую структуру печени.
- Пиоглитазон в дозе 30 мг в сутки рекомендован как препарат выбора для лечения морфологически подтвержденного НАСГ у пациентов с СД2, однако его безопасность и эффективность при длительной терапии не доказана

Фармакологическая коррекция гиперлипидемии

Гиполипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП, при необходимости — в комбинации с лекарственными препаратами, оказывающими гепатопротекторное действие. Наиболее распространенными и изученными гиполипидемическими препаратами являются ингибиторы ГМК-КоА редуктазы.

- У пациентов с НАЖБП ингибиторы ГМК-КоА редуктазы рекомендованы для коррекции дислипидемии, но с учетом повышенного гепатотоксического риска их применения. Однако, для специфического лечения НАСГ применять ингибиторы ГМК-КоА редуктазы не рекомендуется.
- На фоне лечения ингибиторами ГМК-КоА редуктазы рекомендуется активный мониторинг каждые 3–4 нед в течение первых месяцев терапии:
 - определение сывороточных печеночных тестов (исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы в крови);
 - определение показателей углеводного и липидного обменов (исследование уровня глюкозы,

триглицеридов, холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, инсулина в крови).

- Рекомендован прием #урсодезоксихолевой кислоты на фоне приема ингибиторов ГМК-КоА редуктазы в целях предупреждения развития цитолиза и повышения эффективности снижения повышенного уровня трансаминаз. Прием #урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут на фоне приема ингибиторов ГМК-КоА редуктазы сопровождается более выраженным снижением уровня ХС ЛПНП и рекомендуется для применения в реальной клинической практике.
- Кроме ингибиторов ГМК-КоА редуктазы при нарушении липидного обмена у пациентов НАЖБП рекомендованы как препараты выбора: фибраты, #никотиновая кислота, однако в настоящее время отсутствует достаточное количество РКИ по использованию их у пациентов с НАЖБП.

Медикаментозная терапия НАЖБП

Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, обладающие гепатопротекторным действием (далее- Гепатопротекторы)

Для снижения выраженности повреждения печени (окислительного стресса воспаления, фиброзообразования) применяются препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, обладающие гепатопротекторным действием (далее- гепатопротекторы), способные воздействовать на звенья патогенеза НАЖБП.

Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, обладающие гепатопротекторным действием (Гепатопротектор) – лекарственное средство, предотвращающее или ослабляющее клинико-функциональные и морфологические последствия токсико - метаболических повреждений печени

Клинические эффекты гепатопротекторов делятся на локальные и плейотропные: Локальные:

1. Антистеатозный
2. Противовоспалительный
3. Антиоксидантный
4. Антифибротический
5. Антихолестатический
6. Регенераторный
7. Прочие

Плейотропные:

1. Холеретический
2. Гипоаммониемийный
3. Гиполипидемический
4. Нейротропный

5. Антиастенический
6. Системный цитопротективный
7. Антиинсулинорезистентный
8. Прочие

Предложенная классификация рандомизирует локальные и плеiotропные эффекты гепатопротекторов, что в ситуации НАЖБП-коморбидности позволяет врачу выбрать наиболее рациональную моно- или комбинированную терапию с учетом не только прямых, но и побочных (нежелательных) эффектов каждого препарата.

Монопрепараты - #Альфа-токоферола ацетат

- #Альфа-токоферола ацетат в суточной дозе 800 МЕ у пациентов с НАЖБП, не имеющих СД, улучшает гистологическую картину печени и рекомендован как средство терапии первой линии в качестве антиоксиданта при лечении пациентов с доказанным НАСГ и прогрессирующим фиброзом (F2 и более).
- Назначение альфа-токоферола ацетата не рекомендовано при сочетании НАЖБП и СД, при НАЖБП без НАСГ и фиброза, при подозрении на НАСГ, но без гистологического подтверждения, а также при исходе НАЖБП в ЦП.
- #УДХК** в дозе 10–15 мг/кг/сутки в 2 приема в течение не менее года, иногда до 2-х лет и более, рекомендована:

- при всех формах НАЖБП, особенно с признаками вне- и внутрипеченочного холестаза, сердечно-сосудистой патологией;

- для лечения пациентов с признаками НАСГ [195].

- #ФЛ как препараты выбора рекомендуются для лечения пациентов с признаками стеатоза печени вне зависимости от стадии заболевания (НАЖБП/НАСГ).
- ФЛ рекомендованы у пациентов с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и/или метаболической патологией (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, ожирение) в качестве дополнительной терапии.
- Адеметионин** как препарат выбора рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП.
- Адеметионин** рекомендован пациентам с НАЖБП при наличии повышенной утомляемости (т.н. «циркадный синдром»), а также при сочетании НАЖБП и алкогольного поражения печени.
- Орнитин рекомендован в дозе 6-9 г/сутки перорально для лечения пациентов с НАЖБП и гипераммониемией до нормализации показателей уровней аммиака-аммония, а также регрессии проявлений печеночной энцефалопатии по тесту связи чисел (ТСЧ) .
- Расторопши пятнистой плодов экстракт как препарат выбора рекомендован для лечения пациентов с признаками НАЖБП-стеатоза печени и стеатогепатита, особенно при сопутствующих токсических и лекарственных поражениях печени.
- #Таурин как препарат выбора рекомендован в дозе 1000 мг/сутки, курсами по 3 месяца

2-3 раза в год:

- для лечения пациентов с НАЖБП при сердечно-сосудистой коморбидности;
- для лечения пациентов с признаками НАСГ;
- в лечении пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом 1 и 2 типа, метаболическом синдроме, ишемической болезни сердца.

- #Лаеннек как препарат выбора рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП/НАСГ и гиперферритинемией. Препарат вводится парентерально, по 4,0 мл в/в в 250 мл физ. р-ра, либо при невозможности внутривенного введения - внутримышечно по 4,0 мл через день, курс 20 процедур. Между курсами назначается поддерживающая терапия: 1 раз в 10 дней по 6,0 мл от 3 до 7 мес.
- #Морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат как препарат выбора рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистой коморбидностью. Лечение проводится в два этапа: на первом этапе препарат вводится парентерально, в/в капельно 100 мг (4 мл), курс 5 дней; затем в таблетированной форме 600 мг в сутки (200 мг x 3 раза в день) в течение 14 дней.

Коррекция нарушений функции желчевыводящих путей при НАЖБП

- #Артишока листьев экстракт в составе экстракта из листьев артишока рекомендован в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 4 недель пациентам с НАЖБП при наличии патологии желчевыводящих путей.
- #Артишока листьев экстракт в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 3 месяцев рекомендован для достижения целевых уровней холестерина и триглицеридов на фоне лечения низкими дозами статинов у пациентов с НАЖБП.

Комбинированное применение гепатопротекторов

- С целью достижения максимальной эффективности и безопасности при лечении пациентов с НАЖБП-коморбидностью при принятии решения о назначении комбинированной гепатопротекторной терапии рекомендовано:
 - четко сформулировать целевые промежуточные и конечные точки эффективности лечения;
 - использовать принципы многоцелевой (мультитаргентной) монотерапии и рационального комбинирования;
 - исключить иррациональные комбинации, полипрагмазию и возможность развития нежелательных (побочных) эффектов.
- # Инозин+Меглумин+Метионин+Никотинамид+Янтарная кислота в растворе в виде фиксированной комбинации 400 мл внутривенно капельно со скоростью введения 40—60 капель в минуту, 1 раз в сутки (утром), ежедневно в течение 10 дней рекомендуется как средство инициальной терапии у пациентов с НАЖБП в стадии стеатогепатита.

Хирургическое лечение НАЖБП

- При отсутствии эффекта от немедикаментозных мероприятий и адекватной медикаментозной терапии у лиц с ожирением рекомендовано рассмотреть вопрос о проведении хирургического бариатрического лечения.
- Пациентам с НАЖБП и декомпенсированным циррозом печени либо формированием ГЦК рекомендовано рассмотреть возможность проведения трансплантации печени.

Другие методы лечения

Коррекция дисбиоза

- При выявлении у пациента с НАЖБП печеночной энцефалопатии, в патогенетическую терапию рекомендуется включать рифаксимин в дозе 400 мг три раза в день.
- При принятии решения о выборе биотической терапии пациентам с НАЖБП и признаками дисбиоза рекомендовано руководствоваться рекомендациями Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО).

Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- В качестве методов реабилитации пациентам с НАЖБП рекомендованы санаторно-курортное лечение в санаториях гастроэнтерологического профиля (санатории Кисловодска, Железноводска, Ессентуки и др.), физиотерапевтические методы лечения.

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- В целях профилактики НАЖБП рекомендованы мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, коррекцию пищевых привычек, физическую активность.
- Рекомендовано всем пациентам с НАЖБП мультидисциплинарное диспансерное наблюдение с привлечением всех необходимых специалистов (врач-гастроэнтеролог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-диетолог и т.д.).
- При отсутствии признаков прогрессирующего течения НАЖБП рекомендованы динамическая оценка расчётных шкал активности и фиброза (FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD, Фибротест и др.), эластография печени с интервалом в 2-3 года для исключения формирования фиброза печени у пациентов с НАЖБП.
- При НАЖБП в стадии цирроза печени рекомендуется регулярная эзофагогастродуоденоскопия, направленная на выявление основных проявлений, степени выраженности портальной гипертензии верхних отделов ЖКТ (портальной гастропатии, варикозного расширения вен пищевода и желудка) 1 раз в 1-2 года.

- При НАЖБП в стадии цирроза печени и выраженного фиброза (F2 и более) рекомендован скрининг на гепатоцеллюлярную карциному - выполнение УЗИ печени 1 раз в 6 мес.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения « Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых » 2022г,