

О.С. Хухліна

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, епідеміологія, етіологія, клініка, прогноз.

## НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: ЕТІОЛОГІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ

**Резюме.** В огляді викладено сучасні дані про епідеміологічні, етіологічні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки, клінічні особливості її перебігу та прогресування.

### АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

На початку XXI ст. особливої актуальності у медицині набула проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, інсулінорезистентністю (ІР), гіперліпідемією та атеросклерозом. НАЖХП — це клініко-патологічний синдромокомплекс, який включає стеатоз печінки (накопичення триацилгліцеролів у печінці більше 5% її маси), стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів) та фіброз, які можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки (ЦП) (Хазанов А.И., 2005; Adams L.A. et al., 2005b). НАЖХП відповідає шифру K76.0 за МКХ 10-го перегляду і разом із алкогольною входить до рубрики «Жирова хвороба печінки» (Фадеев Г.Д., 2003; Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О., 2004).

На щорічному засіданні Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver/EASL) у Женеві 3–6 липня 2003 р. головними темами для розгляду були «Вірусний гепатит» та «Неалкогольна жирова хвороба печінки». У передмові президента Асоціації EASL на тему «Неалкогольна жирова хвороба печінки: від «байдужого свідка» до прогресуючого фіброзу та цирозу» («Non-alcoholic fatty liver disease: from innocent bystander to progressive fibrosis and cirrhosis») підкреслено актуальність проблеми. З часу описання J. Ludwig та співавторами (1980) гістологічних змін у печінці, подібних за морфологічною картиною до алкогольного стеатогепатиту (АСГ), у пацієнтів, які не вживали алкоголь у токсичних дозах, введений у практику термін «неалкогольний стеатогепатит» (НАСГ) зайняв чільне місце у низці основних діагнозів і причин ураження печінки та дозволив суттєво зменшити частку «криптогенних» гепатитів (Буеверов А.О., 2004). Для позначення цього стану як самостійної нозологічної форми впродовж тривалого часу використовували різні терміни: неалкогольна хвороба Лаеннека, «жирова печінка», жирова дистрофія печінки, діабетична гепатопатія чи гепатоз, «псевдоалкогольний гепатит» тощо (Salt W.B. 2nd, 2004). Однак впроваджене

нині формулювання НАСГ, запропоноване J. Ludwig, найбільш повно характеризує суть цього захворювання.

### ЕТІОЛОГІЯ

Неалкогольний стеатогепатит характеризують як поліетіологічний, дифузний запальний та дисметаболічний процес, який триває більше 6 міс і передбачає гістіолімфолейкоцитарну інфільтрацію печінкових часточок, гіперплазію перисинусоїдальних зірчастих клітин, жирову дистрофію гепатоцитів та фіброз із збереженням архітектоники печінки (Brunt E.M., 2004). Розрізняють два види НАСГ: первинний і вторинний, які зумовлені ендегенними та екзогенними етіологічними чинниками (Younossi Z.M. et al., 2005).

Первинний ендегенний НАСГ найчастіше пов'язаний із метаболічним синдромом або станом, що його зумовлюють: ожирінням, ЦД 2-го типу та гіперліпідемією, вродженими дефектами β-окиснення жирних кислот; а також із дефіцитом α<sub>1</sub>-антитрипсину, ідіопатичним гемохроматозом, хворобою Вільсона — Коновалова, ліподистрофією (Маевская М.В., 2003; Буеверов А.О., 2004; Фадеев Г.Д. и соавт., 2005; Cua I.N., George J., 2005).

До вторинних ендегенних етіологічних чинників НАСГ належать синдром мальабсорбції, який виникає внаслідок хірургічного лікування при ожирінні (ілеоєюнальне шунтування), накладання біліарно-панкреатичної стоми, гастропластики, резекції тонкої кишки, синдром надлишкового бактеріального росту (дисбіоз товстої кишки, ендотоксинемія) (Bedogni G., Bellentani S., 2004; Kral J.G. et al., 2004; Day C.P. et al., 2005).

До екзогенних первинних факторів належать швидке зменшення маси тіла при лікуванні ожиріння, повне тривале парентеральне живлення (не збалансоване за вмістом вуглеводів та ліпідів), до вторинних — тривале застосування лікарських препаратів (аміодарон, ізоніазид) та вплив гепатотоксичних хімічних речовин (промислові отрути) (Marchesini G. et al., 2004; Paquot N., Delwaide J., 2005).

**ЕПІДЕМІОЛОГІЯ**

Оскільки верифікація діагнозу НАЖХП потребує гістологічного підтвердження, дані про її поширеність істотно відрізняються і в багатьох випадках можуть не відповідати дійсності. НАЖХП — найпоширеніше хронічне захворювання печінки, яке виявляють у популяціях різних країн у 10–24% випадків і яке не залежить від віку та расової належності (Карнейро де Мур, 2001; Angulo P., 2002; Jonas V.V., 2004; Huber D.A., 2004; Portincasa P. et al., 2005). У США поширеність НАЖХП серед захворювань печінки вийшла на перше місце і становить 20–30% (Adams L.A. et al., 2005a). За наявності декількох етіологічних факторів, наведених вище, ризик захворюваності досягає майже 100% (Angulo P., 2002; Angulo P. et al., 2004).

Поширеність НАСГ серед пацієнтів, у яких тривало зберігаються ознаки цитолізу «невідомого походження», становить 20–32% (Ивашкин В.Т. (ред.), 2004; Одинцова А.Х., Киясов А.Л., 2005; Marchesini G. et al., 2005). Частота виявлення НАСГ у західних країнах серед хворих, яким проводили біопсію печінки, становить 7–9% (Harrison S.A. et al., 2003; Brunt E.M. et al., 2004). До 40% ЦП невірусної етіології пов'язано із НАСГ, декомпенсація якого стала причиною 5–8% виконаних у США та країнах ЄС трансплантацій печінки (Friedman S.L., 2003; Iredale J.P., 2003; Pinzani M., Rombouts K., 2004).

Перше місце серед причин розвитку НАЖХП та прогресування її до ЦП займає синдром ІР, або метаболічний синдром (Poynard T., Ratziu V., 2002; Poynard T. et al., 2004; Stein C.J., Colditz G.A., 2004; Ratziu V. et al., 2005). Поширеність НАЖХП на фоні синдрому ІР у світовому масштабі може становити до 10%, тобто 600 млн людей (Poynard T., Ratziu, V., 2002). НАСГ найчастіше (34–88%) виникає за прогресуючого перебігу ЦД 2-го типу та метаболічного синдрому — у 20–81% випадків (Корнеева О.Н. и соавт., 2005; Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю., 2005).

Ожиріння, ЦД 2-го типу та гіперліпідемія окремо чи в поєднанні найчастіше спричиняють розвиток НАЖХП, оскільки усі ці патологічні стани об'єднують синдром ІР (Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А., 2001; Мітченко О.І., 2003; Тронько М.Д. та співавт., 2005). За останню чверть століття кількість хворих із тяжкими формами ожиріння та ЦД 2-го типу подвоїлася (Целуйко В.И. и соавт., 2002). НАЖХП у хворих на ожиріння виявляють у 4,6 разів частіше, ніж у популяції (Marchesini G. et al., 2004). Неалкогольний стеатоз печінки діагностують у 70% пацієнтів з ожирінням (хоча деякі автори (Festi D. et al., 2004) зазначають значно більшу (аж до 95%) частку випадків) і у 35% худих пацієнтів (Amargarurkar D.N., Patel N.D., 2004), а НАСГ — у 18,5% пацієнтів з ожирінням і у 2,7% — з недостатньою масою тіла (Карнейро де Мур М., 2001; Adams L.A. et al., 2005a). Згідно з іншими даними НАСГ виявляють у 60–80% хворих на ожиріння (Ивашкин В.Т. (ред.), 2004). Водночас серед контингенту хворих на

НАСГ найбільшу частку (50–100%) становлять пацієнти з ожирінням, 20–72% — з ЦД 2-го типу, 20–92% — із гіперліпідемією (Хазанов А.И., 2004; Bugianesi E. et al., 2004). Проте ожиріння, ЦД та гіперліпідемія не виявлені у 20–30% хворих на НАСГ (Cortez-Pinto N., Camilo M.E., 2004).

Частота виникнення НАЖХП у хворих з ЦД становить, за даними різних авторів, від 24 до 88% (Хворостинка В.М., Мойсеєнко Т.А., 2002; Соломенцева Т.А., 2004). Згідно з даними S. Chitturi та J. George (2003) у 75% хворих на ЦД 2-го типу — одна з форм НАЖХП.

У той час як алкогольна жирова хвороба печінки спостерігається переважно у чоловіків, серед хворих на НАЖХП переважають жінки (65–83%) (Kunde S.S. et al., 2005). У більшості з них надлишкова маса тіла, що на 10–40% перевищує нормальну, а в 25–75% — ЦД 2-го типу (Diehl A.M., 2004; Каминский А., 2005). Гіперліпідемію (ІІБ або ІV типу) діагностують у 20% пацієнтів, а за наявності ожиріння — більше ніж у 50% (Kelley S.S. et al., 2005). Середній вік хворих на момент діагностики НАСГ становить 50 років, а ЦП на фоні синдрому ІР — 58–61 рік (Mager D., Koberts E., 2005).

Результати проведеного Т. Poynard та V. Ratziu (2002) аналізу статистичних даних з метою визначення місця НАСГ у структурі захворюваності та поширеності основних захворювань печінки у світовій популяції вперше продемонстрували однаково поширеність АСГ та НАСГ, яка в обох випадках становить 10% (600 млн осіб), при цьому хронічний НВВ-гепатит виявляють у 5% популяції (300 млн осіб), хронічний НСВ-гепатит — у 3% (180 млн осіб), а гемохроматоз — у 0,5% (30 млн осіб). Оскільки на сьогодні конкретних даних про частоту розвитку ЦП внаслідок НАСГ немає, враховуючи частоту криптогенних ЦП — приблизно 5–15% (Adams L.A. et al., 2005a), можна припустити, що НАСГ займає істотну частину цієї етіологічної ніші.

У цілому в Україні за 5 років захворюваність на стеатогепатит різної етіології підвищилася на 76,6%, ЦП — на 75,6%, поширеність НАСГ за цей період — у 2,2 рази, а ЦП — на 59,6% (Вірстюк Н.Г., 2002).

**КЛАСИФІКАЦІЯ ТА КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ**

Основні клініко-морфологічні форми НАЖХП наведено у класифікації J. Ludwig, згідно з якою розрізняють: 1) макровезикулярну жирову хворобу печінки, без фіброзу, з мінімальними запальними змінами, для якої прогресування не характерне; 2) мікровезикулярну жирову хворобу печінки з помірними центролобулярними змішаними запальними інфільтраціями та наявністю у 3-й зоні помірного фіброзу, для якої характерне повільне прогресування, однак у частині випадків вона може призвести до стеатогенного ЦП; 3) підгострий (субфульмінантний) НАСГ, при якому спостерігається жирова хвороба печінки (частіше за макро-мікровезикулярним типом) із розвитком субмасивних,

центрально-центрально-мостоподібних некрозів зі змішаними запальними інфільтраціями (Lefkowitz J.H., 2005). Остання (порівняно рідкісна форма) може призвести до печінковоклітинної недостатності та смерті протягом декількох місяців (Буєверов А.О., 2004).

У більшості випадків перебіг НАЖХП відбувається за непрогресуючим або повільно прогресуючим варіантом (Ratziu V. et al., 2005). Проте автор відзначає також і частий розвиток підгострих форм НАСГ. Упродовж десятиліть Я.С. Циммерман (2004) спостерігав всього 5 випадків НАСГ, які за клінічними ознаками нагадували описану J. Ludwig та співавторами (1980) субфульмінантну форму захворювання. На момент діагностики вік хворих становив 41, 44, 59, 55 та 61 рік. У термінальний період у кожного з 5 хворих відзначали яскраву жовтяницю і печінкову кому. На розтині у всіх виявляли різко виражену жирову дистрофію печінки з поширеними некрозами та дифузний фіброз печінкової тканини, у 2 хворих — формування вираженої циротичної перебудови печінки.

Е.М. Brunt запропонувала морфологічну класифікацію НАСГ за ступенями (градаціями) і стадіями процесу (Brunt E.M. et al., 1999; Brunt E.M., 2004). Ступінь ураження печінки визначають за вираженістю стеатозу та некрозу, стадію — за поширеністю фіброзу. Згідно з цією класифікацією розрізняють три ступені гістологічної активності НАСГ: 1-й — помірний, 2-й — середньої тяжкості, 3-й — тяжкий. 1-й ступінь характеризується стеатозом гепатоцитів менше 33% площі або 33–66% площі печінкової тканини, з мінімальними проявами балонної дистрофії та лобулярними некрозами менше 33% площі. 2-й ступінь характеризується стеатозом гепатоцитів більше 33% площі печінкової тканини, з наявністю балонної дистрофії гепатоцитів у 3-й зоні, а також лобулярних та порталних некрозів від 33 до 66% площі печінкової тканини. 3-й ступінь характеризується стеатозом понад 66% площі печінкової тканини, з помірними та вираженими проявами балонної дистрофії у 3-й зоні, а також наявністю лобулярних та порталних некрозів понад 66% площі тканини.

Розрізняють чотири стадії НАСГ за Е.М. Brunt. I стадія означає розвиток перичелюлярного, перисинусоїдального, фокального чи екстенсивного фіброзу 3-ї зони з відсутністю порталного та мостоподібного типів фіброзу. II стадія — це розвиток перичелюлярного, перисинусоїдального, фокального чи екстенсивного фіброзу 3-ї зони з фокальним або екстенсивним порталним фіброзом. III стадія — розвиток мостоподібних септ у 3-й зоні та вираженого порталного фіброзу. IV стадія — об'єднання трьох зон септами, заміщення порталних трактів полями фіброзу та септами, поширений мостоподібний фіброз із циротичною перебудовою печінкової тканини. Запропоновані Е.М. Brunt морфологічні класифікаційні критерії НАСГ знайшли в останні роки широке практичне застосування.

## КЛІНІКА. ДІАГНОСТИКА

Згідно з даними літератури клінічні особливості НАЖХП передбачають олігосимптомний, латентний чи м'який перебіг, який при невчасному діагностуванні може призвести до первинної діагностики на стадії ЦП (Фадєєнко Г.Д., 2003). У більшості пацієнтів (48–100%) клінічні симптоми, характерні для захворювань печінки, відсутні (Соломенцева Т.А., 2004). Найчастіше виявляють невизначений дискомфорт, відчуття тяжкості, ниючий біль у правій підреберній ділянці, прояви астеничного, диспепсичного синдромів (Мансуров Х.Х. и соавт., 2005). При дрібнокраплинному стеатозі можливий розвиток епізодів непритомності, артеріальної гіпотензії, що може бути зумовлено впливом гіперпродукції фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (Богомолів П.О., Шульпекова Ю.О., 2004).

Пацієнти з раніше не діагностованим НАСГ нерідко звертаються до лікаря з приводу ЦД, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, гіпотиреозу, холелітіазу тощо і при обстеженні у них виявляють відхилення від норми функціональних печінкових проб (Циммерман Я.С., 2004). Діагностика первинного НАСГ потребує виключення тривалої дії ліків, що здатні індукувати вторинний НАСГ. При огляді у 75% хворих на НАСГ виявляють гепатомегалію, збільшення селезінки — у 10–25%; жовтяницю, асцит, «печінкові знаки» виявляють рідко (Буєверов А.О., 2004). Індекс маси тіла понад 28 кг/м<sup>2</sup> вважають незалежним фактором оцінки ступеня ІР та прогнозування НАЖХП (Fernandez-Real J.M. et al., 2003).

Серед біохімічних маркерів найчастіше виявляють підвищення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) (у 2–8 разів) та аланінамінотрансферази (АлАТ) (у 2–10 разів порівняно з нормою) у сироватці крові (Ratziu V. et al., 2004). Оцінка співвідношення АсАТ/АлАТ не дозволяє знайти відмінності між АСГ та НАСГ. Співвідношення АсАТ/АлАТ, що перевищує 3, виявляють приблизно у 32% пацієнтів з НАСГ, більше 1 — у 40% пацієнтів (Hookman P., Barkin J.S., 2003).

Гіпербілірубінемію (у межах 30–60 мкмоль/л) виявляють у 12–17% випадків, значно частіше вміст білірубину зберігається в межах норми (Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю., 2005). Активність лужної фосфатази (ЛФ) та  $\gamma$ -глутамілтрансферази ( $\gamma$ -ГТ) підвищена у 40–70% пацієнтів. Незначне порушення білоксинтезуючої функції печінки спостерігають у 5–7% хворих на НАСГ (Dufour D.R., et al 2000).

При дрібнокраплинному стеатогепатиті можливе зниження протромбінового індексу (ПТІ) (1–2%), хоча правилом при НАСГ, за умов ІР, є зростання ПТІ у межах 17–25% від належних (Мансуров Х.Х. и соавт., 2005).

Маркери мезенхімально-запального синдрому при первинному НАСГ означають гіпер- $\gamma$ -глобулінемію (у 30–40% випадків), підвищення тимолової

проби (у 25–30%). Згідно з даними деяких авторів у 4% хворих на НАСГ можливе виявлення антитіл до ядерного антигену у титрах 1:40–1:320. Антитіла до гладких м'язів у 100% випадків відсутні (Hookman P., Barkin J.S., 2003).

Серед важливих діагностичних маркерів НАСГ, що розвинувся на фоні ІР, є показники, що свідчать про порушення вуглеводного обміну та відносно інсулінової недостатності (Мансуров Х.Х. і соавт., 2005). Зокрема гіперглікемію натще виявляють у 55–70% хворих, порушення толерантності до глюкози — у 85–100% хворих, і з цієї ж частотою виявляють гіперінсулінемію, підвищення вмісту в крові С-пептиду, підвищення  $HbA_{1c}$ , а також зменшення співвідношення глюкоза/інсулін.

Гіперліпідемію виявляють у 50–60% хворих (Пасиешвили Л.М. і соавт., 2002). У пацієнтів з надмірною масою тіла порушення ліпідного обміну (гіперліпідемію ІV типу) виявляють більше ніж у 80% випадків. Гіпер- та дисліпідемія у хворих на НАСГ характеризується підвищенням вмісту загальних ліпідів, загального холестеролу, триацилгліцеролів, вмісту ліпопротеїнів низької та дуже низької густини, зниженням вмісту ліпопротеїнів високої густини (Медведева І.В. і соавт., 2003). Причиною зазначених розладів автори вважають істотну гіперінсулінемію, гіперлептинемію та явища інсуліно- та лептинорезистентності.

Підвищення вмісту лептину в крові та насичення трансферину залізом у хворих на НАСГ позитивно корелюють з вираженістю фіброзу печінки (Hsiao T.J. et al., 2004; D'Souza R.F. et al., 2005).

Ультрасонографічними ознаками стеатозу печінки є гепатомегалія, гіперехогенність («яскравість») паренхіми внаслідок дифузної жирової інфільтрації, дрібно- чи середньозернисте ущільнення, дорзальне затухання ультразвукового сигналу (Ataseven H. et al., 2005). При проведенні комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії виявляють ділянки паренхіми печінки з низьким коефіцієнтом поглинання (Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; Thomas E.L. et al., 2005). За даними радіонуклідного сканування з колоїдом сірки з  $^{99m}Tc$  можна визначити вогнищевий стеатоз за зниженим накопиченням ізотопу (Буеверов А.О., Маевская М.В., 2003).

Гістологічні зміни в печінці об'єднують ознаки жирової дистрофії гепатоцитів і лобулярного стеатонекрозу (Буеверов А.О., Маевская М.В., 2003). У більшості випадків виявляють макровезикулярний стеатоз, переважно в третій зоні (центролобулярно), що характеризується наявністю великих поодиноких ліпідних крапель, «пустих» вакуолей у цитоплазмі гепатоцитів із зсувом ядра до периферії клітини (Brunt E.M., 2004). При макровезикулярному стеатозі в гепатоцитах виявляють безліч дрібних ліпідних крапель, ядро розташовується в центрі клітини (Dixon J.V. et al., 2004). Виявляють також гепатоцити у стані балонної дистрофії (Dam-Larsen S. et al., 2005). З різною частотою виявляють галінові тільця Меллорі, ультраструктура яких

схожа з такою при АСГ. Фокальні центролобулярні некрози частіше виникають при макровезикулярному стеатозі. Запальний інфільтрат містить лімфоцити та нейтрофільні гранулоцити (Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О., 2004; Циммерман Я.С., 2004). Фіброз характеризується раннім перицелюлярним, перисинусоїдальним («колагенізація, що повзе») та перивенулярним поширенням у третій зоні. При прогресуванні процесу виявляють приєднання до вищезазначених ознак портального, перипортального та септального типів фіброзу. Переважання м'яко та помірно виражених фіброзних змін реєструють у 76–100% пацієнтів; виражених — у 15–50% (Abrams G.A. et al., 2004; Brunt E.M., 2004). ЦП виявляють у 7–16% дорослих пацієнтів (Gramlich T. et al., 2004). Іноді НАСГ супроводжується накопиченням заліза в печінці, його вміст у 50% корелює із стадією фіброзу печінки (Di Sario A. et al., 2004).

Згідно з даними літератури клініко-біохімічні маркери НАСГ є недостатньо специфічними. Програма обстеження пацієнта, спрямована на виключення інших захворювань печінки, що зумовлюють розвиток хронічного стеатогепатиту іншої етіології або вторинного НАСГ: персистування вірусів гепатиту В, С, хвороби Коновалова — Вільсона; природженої недостатності  $\alpha_1$ -антитрипсину; ідіопатичного гемохроматозу; аутоімунного гепатиту (Фадеевко Г.Д., 2003). Основою діагностики НАСГ є морфологічне дослідження печінки (Brunt E.M., 2004). Проте без урахування даних анамнезу (виключення щоденного вживання пацієнтом алкоголю в гепатотоксичній дозі — понад 30 мл етанолу/добу) за гістологічною картиною неможливо знайти відмінність від АСГ.

## ПРОГНОЗ

Перебіг макровезикулярного стеатозу печінки з явищами стеатогепатиту відносно доброякісний (Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., 2000). При макровезикулярному стеатозі темпи прогресування ураження печінки вищі, прогноз більш серйозний (Буеверов А.О., Маевская М.В., 2003). У зв'язку із обмеженням можливості довготривалого спостереження пацієнтів із проведенням серії морфологічних досліджень печінки результати цих досліджень досить варіабельні. Спонтанне покращення гістологічної картини печінки через 3–5 років спостереження відзначено у 3% хворих, прогресування запальних змін і фіброзу печінки — у 5–38%, декомпенсація печінкової функції — у 0–2% пацієнтів (Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю., 2005). Прогресування до стадії ЦП відзначено в 0–15% випадків (для порівняння: при АСГ — у 38–50% пацієнтів за той же період). У хворих на НАСГ 5- та 10-річне виживання становить 67 та 59% відповідно (38 і 15% — для пацієнтів з АСГ) (Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., 2000).

У сучасній літературі висвітлена незначна кількість досліджень, у яких порівнюють темпи розвитку ЦП на фоні НАСГ та АСГ. S. Dam-Larsen та співавтори (2005) вивчали частоту виникнення ЦП

у 417 пацієнтів із жировою хворобою печінки. При спостереженні протягом 19,9 року розвиток ЦП у осіб із НАСГ встановлено в 0,6% випадків, при спостереженні протягом 12,8 року за пацієнтами з АСГ перехід у ЦП зареєстровано у 22% пацієнтів. При повторних пункціях печінки з інтервалом 4–5 років В.Р. Васон (2004) у 50% хворих на НАСГ відзначав підвищення стадії фіброзу, в іншій половині картина залишалася стабільною. Р. Angulo (2002) наводить дані досліджень, що свідчать про прогноз НАСГ, який розвинувся на фоні ЦД 2-го типу: при спостереженні 257 хворих упродовж 3,5–11 років у 13% виявлено поліпшення, у 59% — не виявлено будь-яких симптомів прогресування чи зворотного розвитку, у 28% — істотне прогресування ураження печінки та прогресуючий фіброз. А за результатами іншого дослідження 36% хворих з НАСГ померли впродовж терміну спостереження тривалістю 8,3 року, і серед причин смерті після злоякісних новоутворень друге місце займав ЦП.

Наведені у літературі дані про частоту розвитку ЦП у хворих на НАСГ та АСГ дозволяють оцінити спільні та відмінні риси ступеня їх цирозогенності. Окремі автори вважають, що вкрай низька частота підгострих (субфульмінантних) форм НАСГ, що за клініко-морфологічними даними подібні до гострого АСГ, істотно зменшує можливість їх швидкого прогресування в ЦП. Авторі відзначають, що це є однією з причин нижчої частоти виникнення ЦП при НАСГ порівняно з АСГ (Pinzani M., Rombouts K., 2004). Результати порівняльного аналізу літературних даних про характер перебігу стеатогепатиту алкогольної та неалкогольної етіології свідчать, що у 20% хворих на АСГ спостерігають високу активність запального процесу, яка часто нагадує гострий АСГ, однак у 80% хворих все ж переважає м'яка та помірна активність запального процесу (Буеверов А.О., Маевская М.В., 2003). Водночас перебіг НАСГ у 75% випадків із 1-м та 2-м ступенем активності за Е.М. Brunt, тобто м'якої та помірної активності, у 25% випадків — із 3-м ступенем, і менше 0,3% — за підгострим типом за J. Ludwig (Brunt E. M. et al., 2004). Темпи прогресування АСГ у 80% випадків повільні, у 20% — швидке прогресування (Циммерман Я.С., 2004). У 99% випадків НАСГ прогресує повільно, і лише в 1% — швидко. Частота розвитку ЦП у  $\frac{4}{5}$  хворих на АСГ незначна, і лише у  $\frac{1}{5}$  — високий ступінь цирозогенності (Буеверов А.О., Маевская М.В., 2003; Маевская М.В., 2003). Незважаючи на малоактивний повільно прогресуючий перебіг НАСГ, за даними інших авторів співвідношення низького та високого ризику цирозогенності відповідає такому при АСГ: 80/20% або 75/25% (Мансуров Х.Х. і соавт., 2005).

Т. Poynard та V. Ratziu (2002) наводять дані про те, що саме НАСГ у світовому масштабі займає разом із АСГ перше місце серед причин розвитку фіброзу та ЦП, залишаючи позаду такі поширені цирозогенні захворювання, як хронічний вірусний гепатит В та С, автоімунний гепатит, гемохроматоз тощо. Цей

висновок автори обґрунтовують також, наводячи дані про середній вік хворих, у яких вперше діагностовано ЦП: при хронічному HBV-гепатиті чоловіки мають 65 років, жінки — 67; при хронічному HCV-гепатиті чоловіки — 69 років, жінки — 74; при гемохроматозі чоловіки — 66 років, жінки — 78; при АСГ чоловіки — 61 рік, жінки — 61; при НАСГ чоловіки — 58 років, жінки — 61. Зрозуміло, що ступінь цирозогенності зростає при поєднаному впливі токсичних доз алкоголю та вірусного ураження (Solis-Herruzo J.A. et al., 2005). Поєднання НАСГ та вірусної інфекції також відрізняється прискореним прогресуванням патологічних змін у печінці (Sud A. et al., 2004; Goldstein N.S. et al., 2005).

Більшість авторів пов'язують розвиток стеатогенного алкогольного ЦП зі ступенем активності патологічного процесу в печінці та тривалістю зловживання етанолу (Буеверов А.О., Маевская М.В., 2003; Маевская М.В., 2003). Водночас тривала абстиненція (3–12 міс), як правило, сприяє зворотному розвитку стеатозу та фіброзу печінки у хворих на АСГ навіть без медикаментозного лікування (Махов В.М., 2004). Суперечливими є дані щодо зворотного розвитку НАСГ: окремі автори зазначають цю можливість за умов раціонального зменшення маси тіла та компенсації вуглеводного обміну, включаючи заходи щодо зниження ІР (Albanis E. et al., 2003; Huang M.A. et al., 2005), однак більшість дослідників заперечують можливість зворотного розвитку стеатозу та ФП у хворих на НАСГ (Fallowfield J.A., Iredale J.P., 2004).

Таким чином, дані літератури щодо епідеміології, етіології, вірогідності факторів ризику НАЖХП та ймовірності її зворотного розвитку є поодинокими, у більшості суперечливими, і переважно стосуються аналізу зазначених показників у популяції країн Заходу. Потребує подальшого удосконалення розробка методів ранньої діагностики неалкогольного стеатозу і стеатогепатиту, прогнозування їх перебігу та лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

- Богомолів П.О., Шульпекова Ю.О.** (2004) Неалкогольна жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол., 3: 20–23.
- Буеверов А.О.** (2004) Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия. В кн.: В.Т. Ивашкин (ред.) Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение. Методическое пособие. М-Вести, Москва, с. 32–43.
- Буеверов А.О., Маевская М.В.** (2003) Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол., 3: 2–7.
- Вірстюк Н.Г.** (2002) Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки, диференційовані методи лікування. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Івано-Франківськ, 44 с.
- Ивашкин В.Т.** (ред.) (2004) Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение. Методическое пособие. М-Вести, Москва, 72 с.
- Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О.** (2000) Неалкогольный стеатогепатит. Болезни органов пищеварения, 2(2): 41–45.
- Каминский А.** (2005) Ожирение: эпидемиология, риск для здоровья, классификация и формы распределения жировой ткани. Ліки України, 2: 37–41.

- Карнейро де Мур М.** (2001) Неалкогольный стеатогепатит. Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол., 2: 12–15.
- Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буевров А.О., Ивашкин В.Т.** (2005) Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол., 4: 21–24.
- Маевская М.В.** (2003) Алкогольная болезнь печени: от понимания патогенеза к успехам в лечении. В кн.: Новое в изучении патогенеза и лечения алкогольной болезни печени. Материалы симпозиума, Москва, с. 13–15.
- Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х.** (2005) Клинико-морфологические особенности неалкогольного стеатогепатита. Клини. медицина, 83(4): 37–40.
- Махов В.М.** (2004) Алкогольная болезнь печени и поджелудочной железы. Практикующий врач, 1: 22–26.
- Медведева И.В., Дороньева В.Ф., Пугачева Т.А.** (2003) Особенности липидного профиля плазмы крови у больных с метаболическим синдромом и манифестным нарушением углеводного обмена. Тер. архив, 75(10): 21–23.
- Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А.** (2001) Ожирение и инсулинорезистентность — факторы риска и составная часть метаболического синдрома. Тер. архив, 73(12): 5–8.
- Мітченко О.І.** (2003) Метаболічний синдром та дисліпідемія. Нова медицина, 4: 42–44.
- Одинцова А.Х., Киясов А.Л.** (2005) Неалкогольный стеатогепатит. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол., 1: 20–24.
- Пасишвили Л.М., Бобров Л.Н., Шапкин В.Е.** (2002) Варианты поражения гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом. Врачебная практика, 1: 36–38.
- Соломенцева Т.А.** (2004) Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение. Сучасна гастроентерол., 6: 25–29.
- Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю.** (2005) Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на проблему. Мистецтво лікування, 3: 58–63.
- Трощко М.Д., Лучицкий С.В., Паньків В.І.** (2005) Эндокринні аспекти метаболічного синдрому. Поліграфіст, Київ—Чернівці, 185 с.
- Фадеев Г.Д.** (2003) «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение. Сучасна гастроентерол., 3: 9–16.
- Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В.** (2005) Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита. Сучасна гастроентерол., 3: 88–95.
- Хазанов А.И.** (2004) Эволюция этиологических факторов циррозов печени по результатам 58-летних наблюдений за больными в крупном многопрофильном стационаре. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт., 14(3): 66–72.
- Хазанов А.И.** (2005) Возможность прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт., 15(2): 26–32.
- Хворостинка В.М., Мойсеев Т.А.** (2002) Патогенетичні аспекти уражень печінки у хворих на цукровий діабет. Врачебная практика, 3: 61–65.
- Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т.** (2002) Метаболический синдром Х. Гриф, Харьков, 247 с.
- Циммерман Я.С.** (2004) Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты. Клини. медицина, 82(7): 9–14.
- Шерлок Ш., Дули Дж.** (2002) Заболевания печени и желчных путей (Пер. с англ.). ГЭОТАР-МЕД, Москва, 864 с.
- Abrams G.A., Kunde S.S., Lazenby A.J., Clements R.H.** (2004) Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 40(2): 475–483.
- Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D.** (2005a) Nonalcoholic fatty liver disease. CMAJ, 172(7): 899–905.
- Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P.** (2005b) The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J. Hepatol., 42(1): 132–138.
- Albanis E., Safadi R., Friedman S.L.** (2003) Treatment of hepatic fibrosis: almost there. Curr. Gastroenterol. Rep., 5(1): 48–56.
- Amarapurkar D.N., Patel N.D.** (2004) Prevalence of metabolic syndrome in non-diabetic and non-cirrhotic patients with non-alcoholic steatohepatitis. Trop. Gastroenterol., 25(3): 125–129.
- Angulo P.** (2002) Nonalcoholic fatty liver disease. N. Engl. J. Med., 346(16): 1221–1231.
- Angulo P., Alba L.M., Petrovic L.M. et al.** (2004) Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. J. Hepatol., 41(6): 943–949.
- Ataseven H., Yildirim M.H., Yalniz M. et al.** (2005) The value of ultrasonography and computerized tomography in estimating the histopathological severity of nonalcoholic steatohepatitis. Acta Gastroenterol. Belg., 68(2): 221–225.
- Bacon B.R.** (2004) Treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Curr. Gastroenterol. Rep., 6(1): 9.
- Bedogni G., Bellentani S.** (2004) Fatty liver: how frequent is it and why? Ann. Hepatol., 3(2): 63–65.
- Brunt E.M.** (2004) Nonalcoholic steatohepatitis. Semin. Liver Dis., 24(1): 3–20.
- Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M. et al.** (1999) Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am. J. Gastroenterol., 94(9): 2467–2474.
- Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A., Oliver D. et al.** (2004) Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. Hum. Pathol., 35(9): 1070–1082.
- Bugianesi E., Zannoni C., Vanni E. et al.** (2004) Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? Dig. Liver Dis., 36(3): 165–173.
- Chitturi S., George J.** (2003) Interaction of iron, insulin resistance, and nonalcoholic steatohepatitis. Curr. Gastroenterol. Rep., 5(1): 18–25.
- Cortez-Pinto H., Camilo M.E.** (2004) Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 18(6): 1089–1104.
- Cua I.H., George J.** (2005) Non-alcoholic fatty liver disease. Hosp. Med., 66(2): 106–111.
- D'Souza R.F., Feakins R., Mears L. et al.** (2005) Relationship between serum ferritin, hepatic iron staining, diabetes mellitus and fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Aliment. Pharmacol. Ther., 21 (5): 519–524.
- Dam Larsen S., Franzmann M.B., Christoffersen P. et al.** (2005) Histological characteristics and prognosis in patients with fatty liver. Scand. J. Gastroenterol., 40(4): 460–467.
- Day C.P., da Silva N.F., Harte A.L. et al.** (2005) Chronic endotoxemia in NAFLD: a potential role in the development of insulin resistance/diabetes and in liver disease progression? J. Hepatol., 42(Suppl. 2): 25 [Abstract #58].
- Di Sario A., Felicangeli G., Bendia E., Benedetti A.** (2004) Diagnosis of liver fibrosis. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 8(1): 11–18.
- Diehl A.M.** (2004) Fatty liver, hypertension, and the metabolic syndrome. Gut, 53(7): 923–924.
- Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R., O'Brien P.E.** (2004) Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology, 39(6): 1647–1654.
- Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S. et al.** (2000) Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. Clin. Chem., 46(12): 2050–2068.
- Fallowfield J.A., Iredale J.P.** (2004) Reversal of liver fibrosis and cirrhosis — an emerging reality. Scott. Med. J., 49(1): 3–6.
- Fernandez-Real J.M., Broch M., Vendrell J., Ricart W.** (2003) Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. Diabetes Care, 26(5): 1362–1368.
- Festi D., Colecchia A., Sacco T. et al.** (2004) Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. Obes. Rev., 5(1): 27–42.

- Friedman S.L.** (2003) Liver fibrosis — from bench to bedside. *J. Hepatology*, 38(Suppl. 1): S38–S53.
- Goldstein N.S., Hastah F., Galan M.V., Gordon S.C.** (2005) Fibrosis heterogeneity in nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus needle core biopsy specimens. *Am. J. Clin. Pathol.*, 123(3): 382–387.
- Gramlich T., Kleiner D.E., McCullough A.J. et al.** (2004) Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum. Pathol.*, 35(2): 196–199.
- Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P.H.** (2003) The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathologic study. *Am. J. Gastroenterol.*, 98(9): 2042–2047.
- Hookman P., Barkin J.S.** (2003) Current biochemical studies of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis suggest a new therapeutic approach. *Am. J. Gastroenterol.*, 98(9): 2093–2097.
- Hsiao T.J., Chen J.C., Wang J.D.** (2004) Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 28(1): 167–172.
- Huang M.A., Greenon J.K., Chao C. et al.** (2005) One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am. J. Gastroenterol.*, 100(5): 1072–1081.
- Huber D.A.** (2004) Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) syndrome. *Gastroenterol. Nurs.*, 27(2): 55–58.
- Iredale J.P.** (2003) Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. *BMJ*, 327(7407): 143–147.
- Jonas M.M.** (2004) Nonalcoholic fatty liver disease. *Adolesc. Med. Clin.*, 15(1): 159–173.
- Kelley D.E., McKolanis T.M., Hegazi R.A. et al.** (2003) Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 285(4): E906–E916.
- Kral J.G., Thung S.N., Biron S. et al.** (2004). Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*, 135(1): 48–58.
- Kunde S.S., Lazenby A.J., Clements R.H., Abrams G.A.** (2005) Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology*, 42(3): 650–656.
- Lefkowitz J.H.** (2005) Morphology of alcoholic liver disease. *Clin. Liver Dis.*, 9(1): 37–53.
- Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J.** (1980) Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.*, 55(7): 434–438.
- Mager D., Roberts E.** (2005) Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*, 173(7): 735.
- Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al.** (2004) Non-alcoholic steatohepatitis in patients cared in metabolic units. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 63(2): 143–151.
- Marchesini G., Marzocchi R., Agostini F., Bugianesi E.** (2005) Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.*, 16(4): 421–427.
- Paquot N., Delwaide J.** (2005) Fatty liver in the intensive care unit. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, 8(2): 183–187.
- Pinzani M., Rombouts K.** (2004) Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig. Liver Dis.*, 36(4): 231–242.
- Portincasa P., Grattagliano I., Palmieri V.O., Palasciano G.** (2005) The emerging problem of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Rom. J. Gastroenterol.*, 14(1): 43–51.
- Poynard T., Munteanu M., Imbert-Bismut F. et al.** (2004) Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Chem.*, 50(8): 1344–1355.
- Poynard T., Ratziu V.** (2002) Prevention of hepatocellular carcinoma. In: M. Farting, P. Malferheiner (Eds.) *Basic mechanisms of digestive diseases: the rationale for clinical management and prevention*. Eurotext, Paris, pp. 115–124.
- Ratziu V., Charlotte F., Heurtier A. et al.; LIDO Study Group** (2005) Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 128(7): 1898–1906.
- Ratziu V., Imbert-Bismut F., Messous D., Poynard T.** (2004) The elusiveness of «normal» ALT in fatty liver. *Hepatology*, 39(4): 1172–1174.
- Salt W.B. 2nd** (2004) Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a comprehensive review. *J. Insur. Med.*, 36(1): 27–41.
- Solis-Herruzo J.A., Perez-Carreras M., Rivas E. et al.** (2005) Factors associated with the presence of nonalcoholic steatohepatitis in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.*, 100(5): 1091–1098.
- Stein C.J., Colditz G.A.** (2004) The epidemic of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89(6): 2522–2525.
- Sud A., Hui J.M., Farrell G.C. et al.** (2004) Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology*, 39(5): 1239–1247.
- Thomas E.L., Hamilton G., Patel N. et al.** (2005) Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*, 54(1): 122–127.
- Younossi Z.M., Baranova A., Ziegler K. et al.** (2005) A genomic and proteomic study of the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 42(3): 665–674.

## НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ

О.С. Хухлина

**Резюме.** В обзоре изложены современные данные об эпидемиологических, этиологических аспектах неалкогольной жировой болезни печени, клинических особенностях ее течения и прогрессирувания.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, эпидемиология, этиология, клиника, прогноз.

## NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, FEATURES OF CLINICAL COURSE, DIAGNOSIS, PROGNOSIS

O.S. Khukhlina

**Summary.** Review article represents modern data on the epidemiological and etiological aspects of nonalcoholic fatty liver disease, as well as features of its clinical course and progression.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic hepatic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, epidemiology, etiology, clinical features, prognosis.

### Адреса для листування:

Хухліна Оксана Святославівна  
58000, Чернівці, пл. Театральна, 2  
Буковинський державний медичний університет,  
кафедра внутрішньої медицини, клінічної  
фармакології та професійних хвороб