



Библиотека  
врача-специалиста

Гастроэнтерология

Ч.С. Павлов, Е.А. Кузнецова,  
Ю.О. Шутьпекова, М.Ч. Семенистая

# Неалкогольная жировая болезнь печени

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.28 «Гастроэнтерология»

Регистрационный номер рецензии 687 от 18 апреля 2019 года



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2020

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений . . . . .	4
Предисловие . . . . .	5
Определение и распространенность неалкогольной жировой болезни печени . . . . .	6
Клинико-морфологические формы неалкогольной жировой болезни печени . . . . .	10
Гистологическая оценка неалкогольной жировой болезни печени . . .	12
Причины и механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени . . . . .	16
Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечная микробиота . . .	20
Диагностика неалкогольной жировой болезни печени . . . . .	26
Оценка выраженности фиброза и стеатоза печени с использованием неинвазивных тестов . . . . .	34
Закономерности течения и оценка прогноза . . . . .	41
Генетические аспекты этиологии неалкогольной жировой болезни печени . . . . .	44
Принципы лечения . . . . .	46
Заключение . . . . .	58
Литература . . . . .	59

# Гистологическая оценка неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время применяются две основные шкалы гистологической оценки состояния печени при НАЖБП:

- 1) шкала активности НАЖБП (NAS);
- 2) шкала оценки активности стеатоза (SAF).

Первая позволяет оценить вероятность диагноза НАЖБП и выраженность фиброза, вторая — вариант течения и косвенно — прогноз.

**Шкала активности НАЖБП (NAFL Dactivity score, NAS)** позволяет оценивать выраженность гистологических изменений (стеатоза, внутريدолькового воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов) в баллах и вероятность наличия НАСГ (табл. 3) [15, 16].

Общая сумма в 0–2 балла исключает диагноз НАСГ, в 3–4 балла дает основания в индивидуальном порядке обсуждать возможность наличия этого типа поражения, в 5–8 баллов с высокой точностью указывает на наличие НАСГ. Показатели NAS коррелируют с активностью сывороточных трансаминаз, а также позволяют оценивать достоверность изменений на фоне лечения.

Выраженность фиброза печени при НАЖБП оценивается отдельно (табл. 4).

Шкала оценки стеатоза, активности и фиброза (Steatosis, Activity and Fibrosis, SAF) позволяет оценивать характер течения НАЖБП и косвенно — прогнозировать ее прогрессирование (табл. 5) [17]. Первоначально данная шкала была разработана для классификации НАЖБП у больных с ожирением, затем валидизирована и при метаболическом синдроме.

**Таблица 3.** Шкала NAS для оценки вероятности неалкогольного стеатогепатита [15, 16]

Характеристика	Балл	Выраженность	Описание и комментарий
Стеатоз (при малом и умеренном увеличении)	0	<5%	Учитывается площадь долек, вовлеченная в жировую дистрофию
	1	5–33%	
	2	>33–66%	
	3	>66%	
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении $\times 200$ )	0	Отсутствует	Наличие ацидофильных телец и инфильтрации портальных трактов не учитывается
	1	<2 фокусов	
	2	2–4 фокуса	
	3	>4 фокусов	
Выраженность баллонной дистрофии гепатоцитов	0	Отсутствует	При выраженной баллонной дистрофии также часто обнаруживаются тельца Мэллори
	1	Поражение отдельных клеток	
	2	Поражение большого числа клеток/выраженная дистрофия	

**Таблица 4.** Шкала для оценки фиброза при неалкогольной жировой болезни печени [16]

Баллы	Локализация	Некоторые детали
0	Отсутствует	
1	Перисинусоидальный или перипортальный	
1A	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый	«Деликатный» фиброз
1B	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, распространенный	«Плотный» фиброз
1C	Портальный/перипортальный	Данная категория включает случаи портального и/или перипортального фиброза без сопутствующего periцеллюлярного/перисинусоидального фиброза
2	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный	
3	Мостовидный фиброз	
4	Цирроз печени	

**Таблица 5.** Шкала SAF для оценки вероятности прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени [16]

Выраженность стеатоза, % клеток (S)	Активность по шкале NAS (A)	Выраженность фиброза (F)
<5% — 0 баллов	Выраженность стеатоза: 0–3 балла	Отсутствует: 0 баллов
5–33% — 1 балл	+ выраженность баллонной дистрофии: 0–2 балла	Центральный (1a, b), центральный (1c): 1 балл
34–66% — 2 балла	+ выраженность воспаления: 0–3 балла	Центральный + портальный: 2 балла
67–100% — 3 балла		Фиброзные септы: 3 балла
		Цирроз: 4 балла

SAF позволяет отдельно оценивать выраженность стеатоза (S) и воспалительно-некротического процесса в печени (A) и фиброза (F), которые характеризуются различным прогнозом. Результат оценки записывают в виде индекса S1A2F3, S2A1F1 и т.п. НАСГ диагностируют при наличии баллонной дистрофии и внутридолькового воспаления (соответствующих по меньшей мере 1 баллу). Независимо от наличия или отсутствия НАСГ, согласно SAF, течение заболевания с точки зрения его отдаленных последствий оценивается как нетяжелое при показателе активности (A) <2, фиброза (F) <2; как потенциально прогрессирующее при A ≥2, F ≥2. Таким образом, даже при отсутствии воспаления (т.е. явных признаков НАСГ), но при выраженном фиброзе заболевание может рассматриваться как характеризующееся прогрессирующим течением [17].

По морфологическим признакам выделены два типа НАСГ:

- 1-й — с преобладанием стеатоза в периферической зоне 3-й печеночной долики, выраженной баллонной дистрофией и перисинусоидальным фиброзом, возможным наличием телец Мэллори;
- 2-й тип, который чаще наблюдается у детей и характеризуется воспалительными и фиброзными изменениями преимущественно в портальных трактах; в подобных случаях количество баллов по NAS может быть недостаточным, чтобы определенно говорить о наличии НАСГ [16].

Отдельно следует охарактеризовать гистологические признаки микровезикулярного стеатоза, наличие которого свидетельствует, скорее, о вторичной природе поражения, при котором наблюдается резкое угнетение β-окисления жирных кислот в митохондриях. Как прави-

ло, «чисто микровезикулярный стеатоз» развивается при токсических воздействиях лекарственных препаратов [тетрациклина, ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) у маленьких детей], наркотиков, высоких доз этанола, а также под влиянием вирусов и бактерий. При дистрофии этого типа отмечается увеличение размера гепатоцитов, их цитоплазма выглядит пенистой, содержащей мелкие липидные капли (диаметром  $< 1$  мкм, подчас они могут быть неразличимы). Выявить избыточное скопление липидов в цитоплазме помогает окраска суданом красным. Ядро обычно расположено в центре клетки (в отличие от крупнокапельного стеатоза, при котором оно оттеснено к периферии). Микровезикулярный стеатоз, как правило, выявляется одновременно с наличием в клетке мегамитохондрий (рис. 4, см. цв. вклейку).

При изучении биоптатов пациентов с НАЖБП возможно обнаружение очагов смешанной (крупно- и мелкокапельной жировой дистрофии). В одной из работ среди 1022 биопсий печени, проведенных больным с четко обоснованным диагнозом НАЖБП, в 10% были выявлены признаки микровезикулярного стеатоза. Его наличие ассоциировалось с более высокой выраженностью накопления жира в печени, баллонной дистрофией гепатоцитов, наличием телец Мэллори и мегамитохондрий, высокими значениями NAS, более выраженным фиброзом печени и диагнозом вероятного или определенного НАСГ. Таким образом, обнаружение признаков микровезикулярного стеатоза коррелирует с более продвинутой стадией поражения печени при НАЖБП [18].

Гистологические признаки НАЖБП практически невозможно достоверно отличить от таковых при алкогольной болезни печени. Диагноз НАЖБП сомнителен при выявлении выраженного мелкокапельного стеатоза, поражении желчных протоков, признаков веноокклюзионной болезни, преобладании портального воспаления и/или фиброза над внутридольковым. Выявление телец Мэллори (эозинофильные агрегаты филаментов цитокератина и других белков) и мегамитохондрий, скорее, свидетельствует в пользу активного употребления алкоголя, хотя, в принципе, их наличие полностью не противоречит наличию НАСГ высокой активности (рис. 5, см. цв. вклейку).