

Стеатоз печени



Санкт-Петербургский Государственный
медицинский университет имени академика
И.П.Павлова
www.spbmeduftk.ru

Заслуженный врач РФ
Доцент Е.В.КРАЕВСКИЙ

Стеатоз печени – накопление капель жира, жировых включений в гепатоцитах

Различают: стеатоз развивающийся в следствие злоупотребления алкоголем – **алкогольный**.

Неалкогольный - при сахарном диабете, ожирении, гиперлипидемии, длительной существующей гипоксии тканей и печени в частности.

Впервые Описал в 1980 г Н.Ludwig et al., выделяя два основных критерия: а)признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом, б) отсутствие алкоголизма в анамнезе

Патогенез жировой болезни печени и НАСГ полностью не изучен, но предполагается, что в патогенезе НЖБП ключевую роль играют инсулинорезистентность, окислительное повреждение и повышенная экспрессия воспалительных цитокинов.

В.Т.Ивашкин, 2012

Стеатоз печени редко является поводом для госпитализации

Нарушения обмена жиров (холестеринов) , углеводов и пуринов при этом невидимом заболевании являются причиной развития тяжелой сердечнососудистой патологии. Как отмечал Е.М. Тареев (1950 г), у этих больных чаще, чем у в популяции, наблюдаются тромбозэмболические осложнения и внезапная смерть.

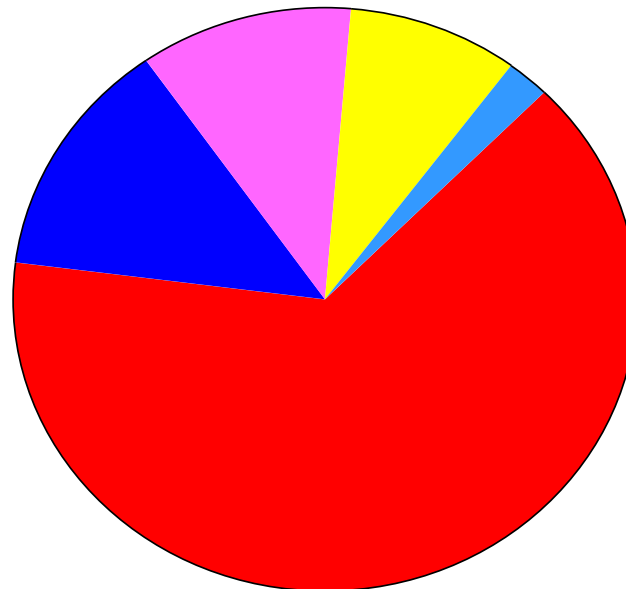
Неалкогольный стеатоз печени неотъемлемая часть метаболического синдрома (Е.В.К.).

Начинает формироваться ещё до манифестации сахарного диабета , нарушений углеводного обмена, и артериальной гипертензии.

Этиологическая структура жировой дистрофии печени

Алкоголь 65%
Сахарный диабет 11%
Ожирение 13%
Медикаменты 9%
Прочие причины 2%

Морфологически дифференцировать причину стеатоза практически невозможно, кроме стеатоза имеющего место при вирусных поражениях



МКБ – 10

Болезни печени (K70 – K77)

K70 Алкогольная болезнь печени

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени

K70.1 Алкогольный гепатит

K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени

K70.3 Алкогольный цирроз печени

K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность

Острая

Хроническая

Подострая

С печеночной комой или без неё

K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная

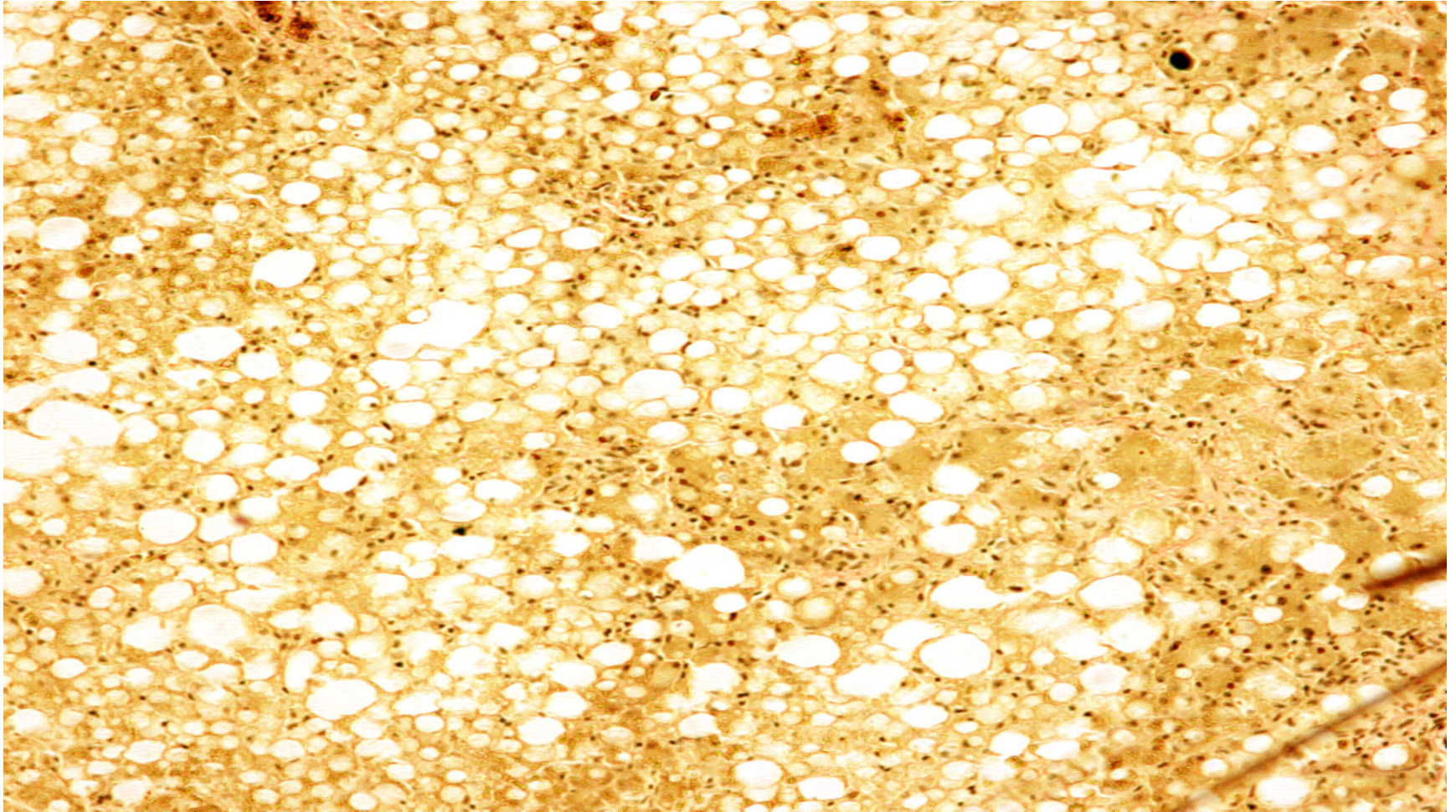
K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках (неалкогольный стеатоз печени)

Жировая дистрофия печени

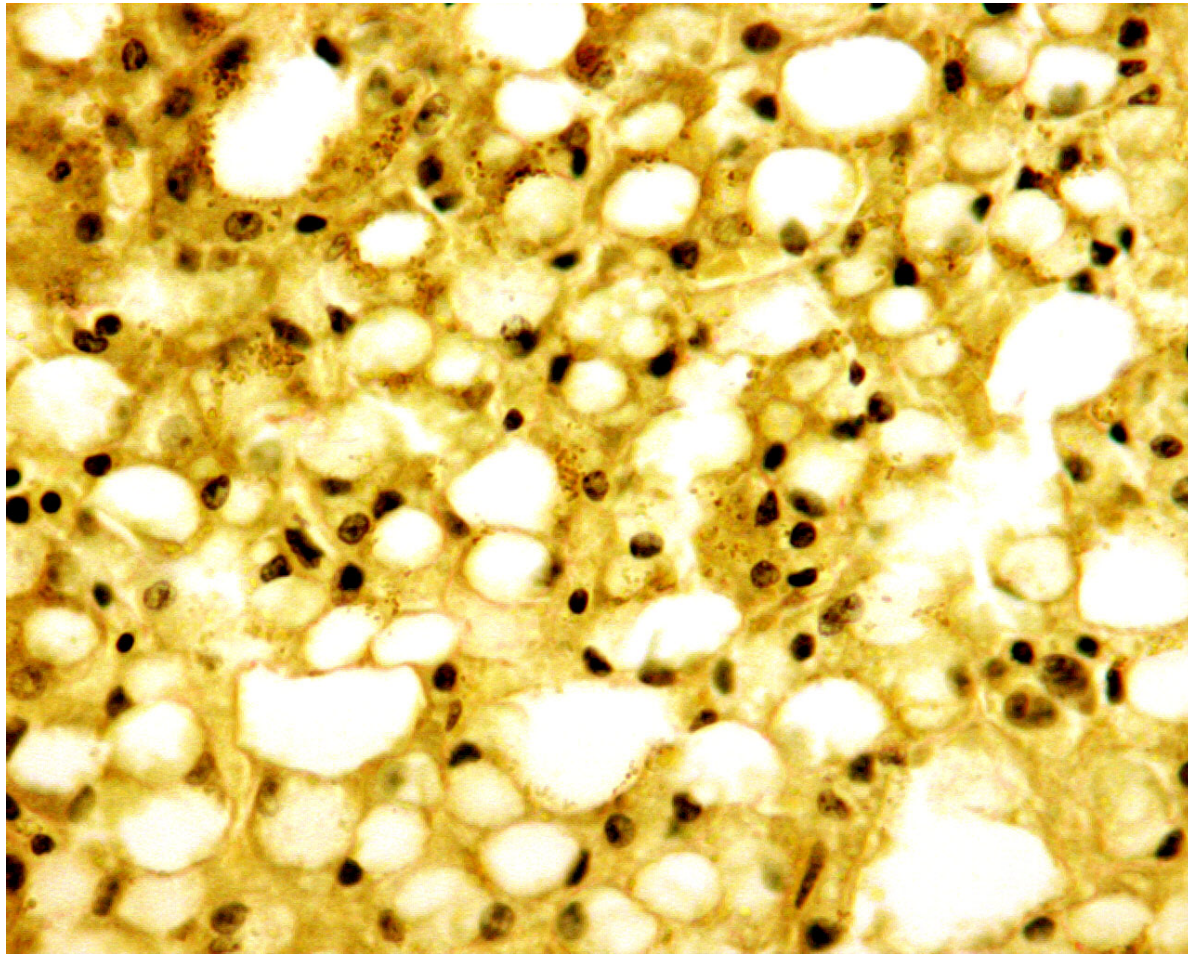
При установлении факта наличия стеатоза печени (и как правило стеатоза поджелудочной железы) направление диагностического поиска:

- Алкоголизм, сахарный диабет, алиментарное ожирение, заболевания желудочно – кишечного тракта в анамнезе.
- Упорный диспепсический синдром.
- Печень увеличена, с закругленным краем, гладкой поверхностью.
- Лабораторная диагностика характерных функциональных критериев нет.
- Диффузное ожирение гепатоцитов в биоптате печени.

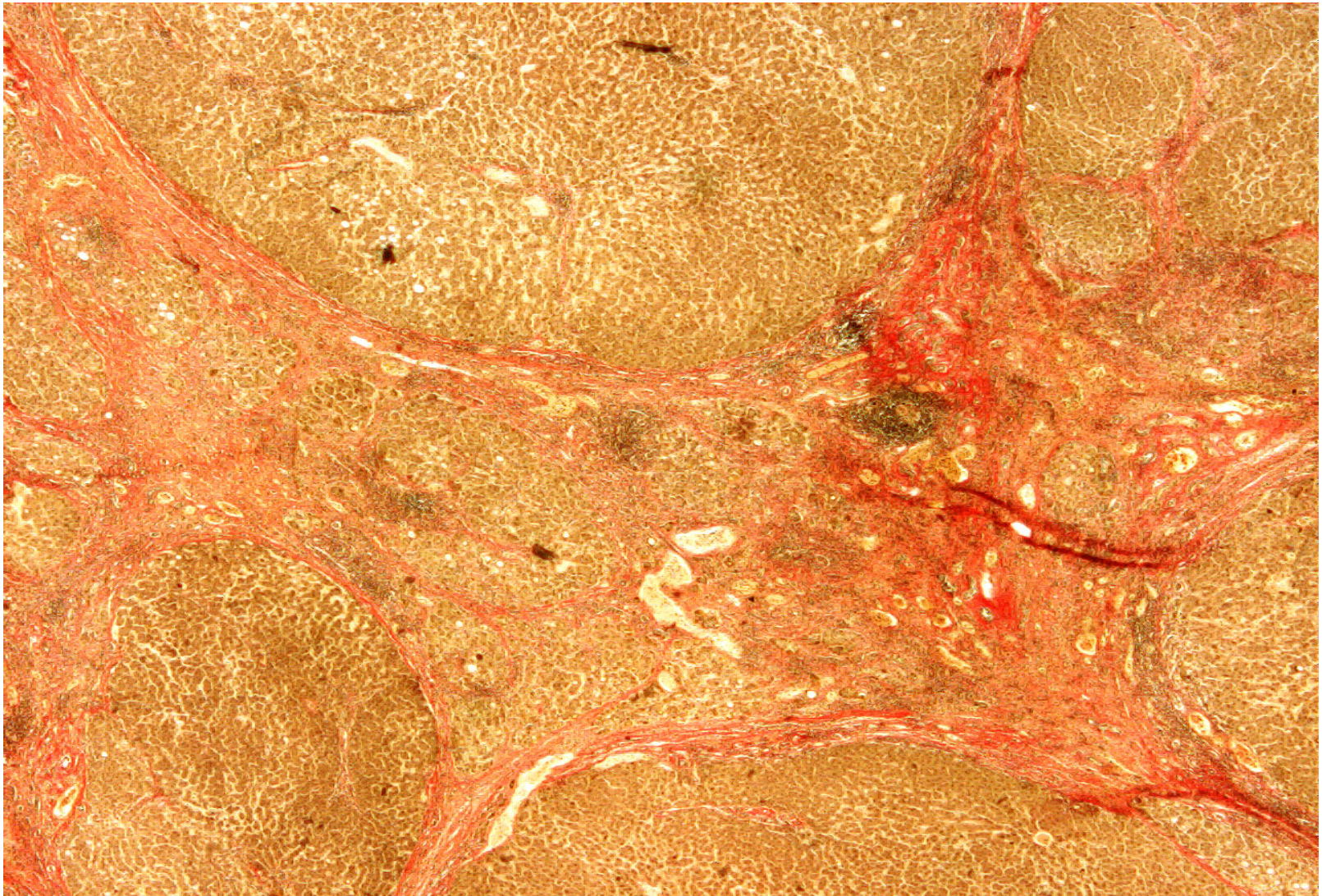
Диффузная выраженная преимущественно крупнокапельная жировая дистрофия печени, окраска по методу Ван Гизон x100 – без склеротических изменений ткани печени. В.Курелевский



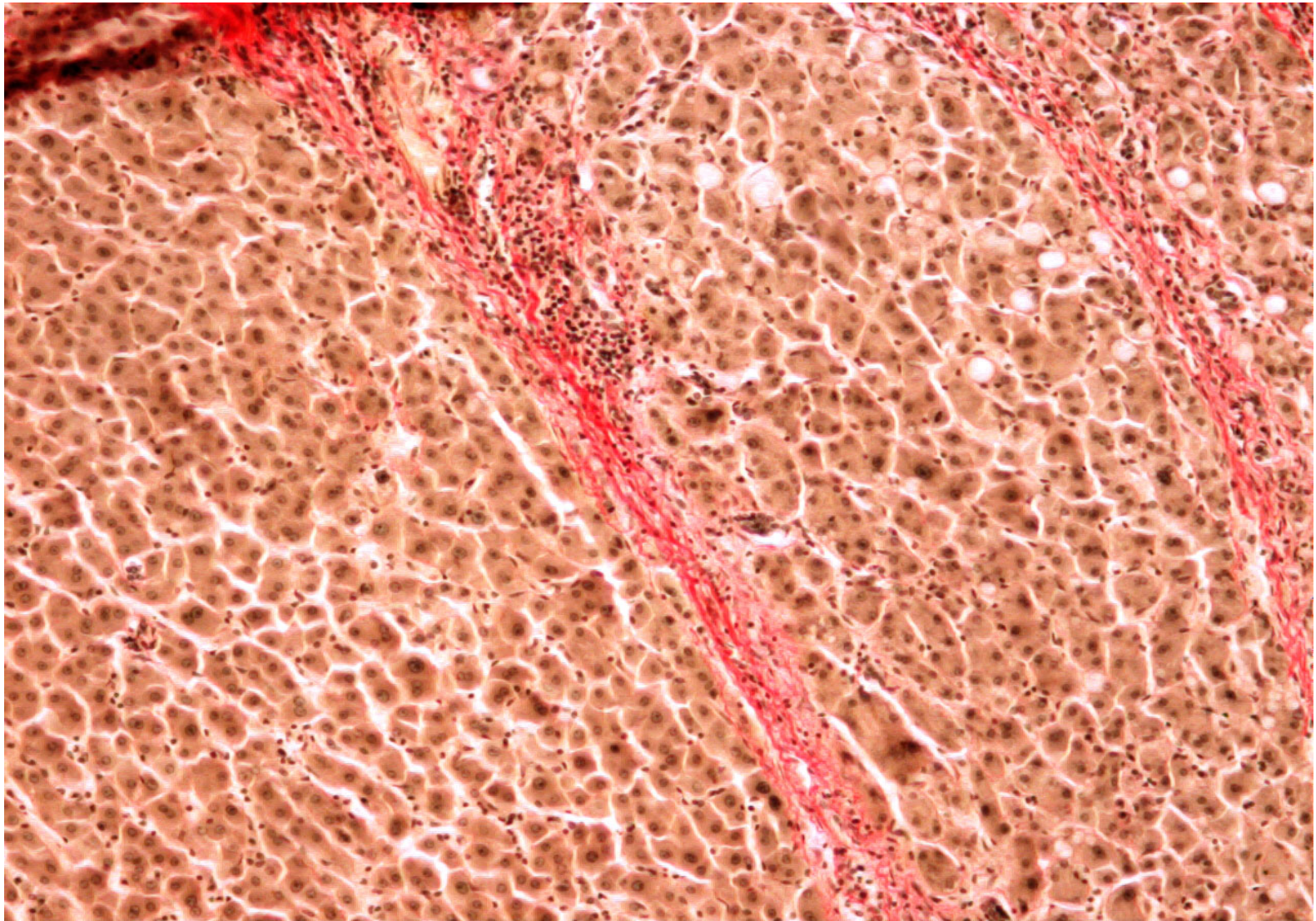
Крупные жировые капли в гепатоцитах, без склеротических изменений
ткани печени, окраска по методу Ван Гизон x400. В.Курелевский



Смешанный крупно-мелкоузловой цирроз печени, окраска по методу Ван Гизон x100, ярко розово-красное окрашивание зрелой соединительной ткани. В.Курелевский



Выраженный склероз ткани печени с начальными этапами перехода в стадию цирротической трансформации, с утолщением и склерозом пограничных междольковых пластинок, окраска гематоксилин-эозин x100
В.Курелевский



АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

По данным анамнеза возможно предположить хроническую интоксикацию алкоголем только у 40% больных. Полезны сведения родственников, медработников, сослуживцев о длительности и количестве алкоголизации.

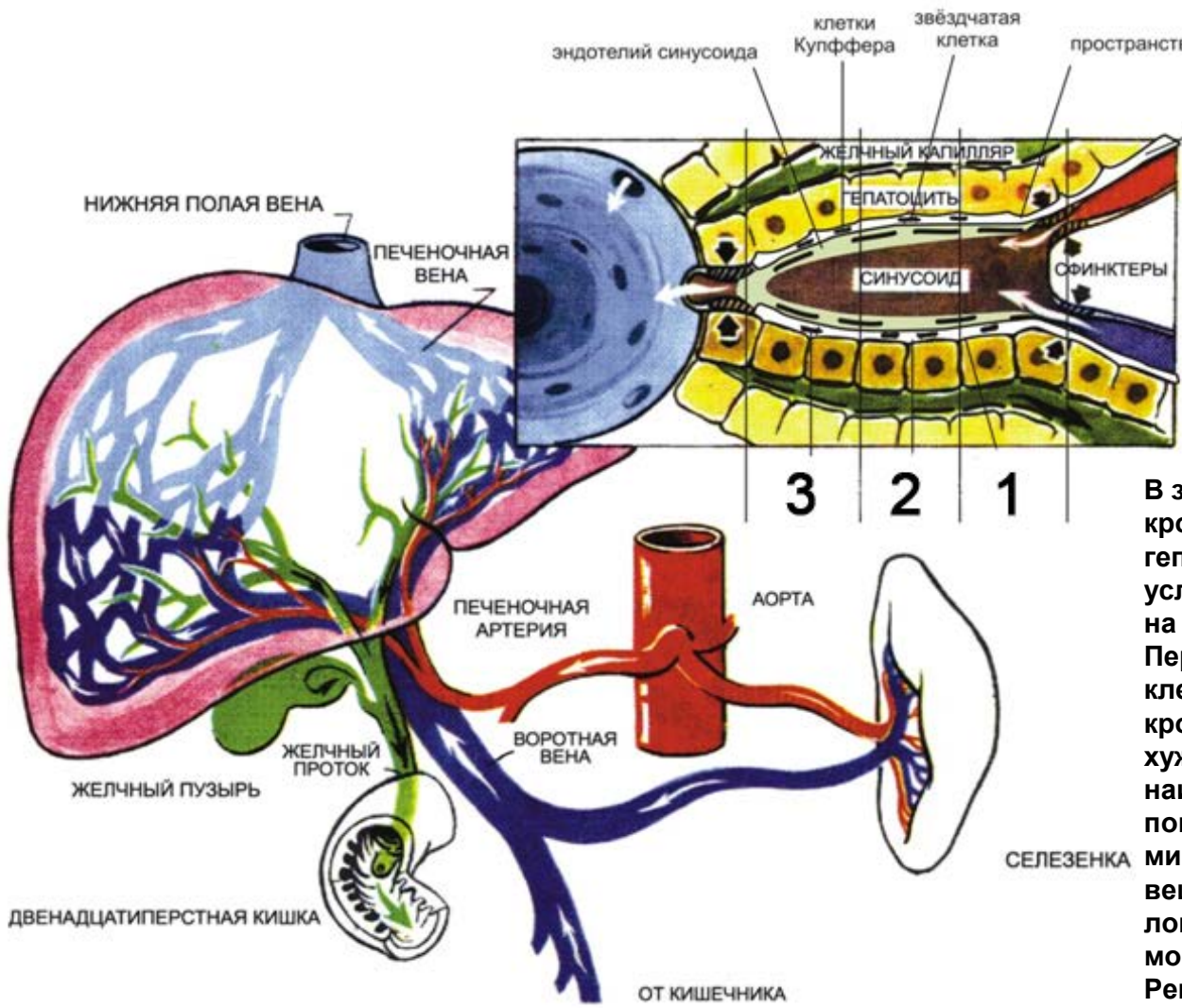
Предположение возникает при выявлении:

- контрактура Дюпюитрена
- гинекомастия
- телеангиоэктазии (не яркие, у мужчин !)
- стойкая гиперемия кожи лица, окружности яремной ямки, области плечевых суставов (при выраженной интоксикации), инъекция сосудов склер
- увеличение размеров печени
- сопутствующих хронический панкреатит
- периферическая полинейропатия
- Один или несколько этих признаков выявляют в разные стадии АБП:
 - у 20 – 30% больных стеатозом
 - у 30 – 40% стеатогепатитом
 - у 50 – 60% острым гепатитом
 - у 60 – 70% циррозом

Алкогольный гепатит и цирроз печени развивается приблизительно только у 15 – 20% алкоголь зависимых больных. По-видимому, печень должна быть инвалидизирована каким-то воспалительным заболеванием (гепатитом, или скрытая врожденная ферментативная недостаточность, Лаэннек, 1819 г.)

Большинство пациентов (Лаэннековским) циррозом печени проходят стадию алкогольного гепатита. У других - цирроз печени развивается за счет **оклюзии терминальных печеночных венул – развития привенулярного фиброза. Он (привенулярный фиброз) может быть на стадии стеатоза. Последнее приводит к формированию цирроза печени, минуя стадию явного гепатита.**

Морфологическая структура печени (печеночной дольки). Схема



В зависимости от кровоснабжения гепатоциты ацинусов условно распределяют на 3 зоны. Периферические клетки 3 зоны кровоснабжаются хуже 1 зоны, и наиболее подвержены повреждению вирусами, токсическими веществами. Здесь локализуются мостовидные некрозы. Регенерация гепатоцитов исходит из 1 зоны. Rappoport A.M. 1976.

Особенность повреждения печени ацетальдегидом

В первую очередь повреждаются гепатоциты III зоны (около центральных вен). Именно в этой зоне сосредоточены ферменты цитохрома P450, принимающие участие в метаболизме ацетальдегида и лекарств. Звёздчатые клетки (клетки Ито, жирозапасающие клетки) мигрируют в зону III, меняют свою функцию и структуру под действием воспалительных факторов, в т.ч. ФНО, превращаясь в фибробласты. Вырабатывают коллаген, что и приводит к коллагенизации пространства Диссе рядом с центральной веной. Коллагенизация пространства Диссе приводит к снижению поступления в гепатоцит субстратов, связанных с белком (Vfiif D et al. (1986).

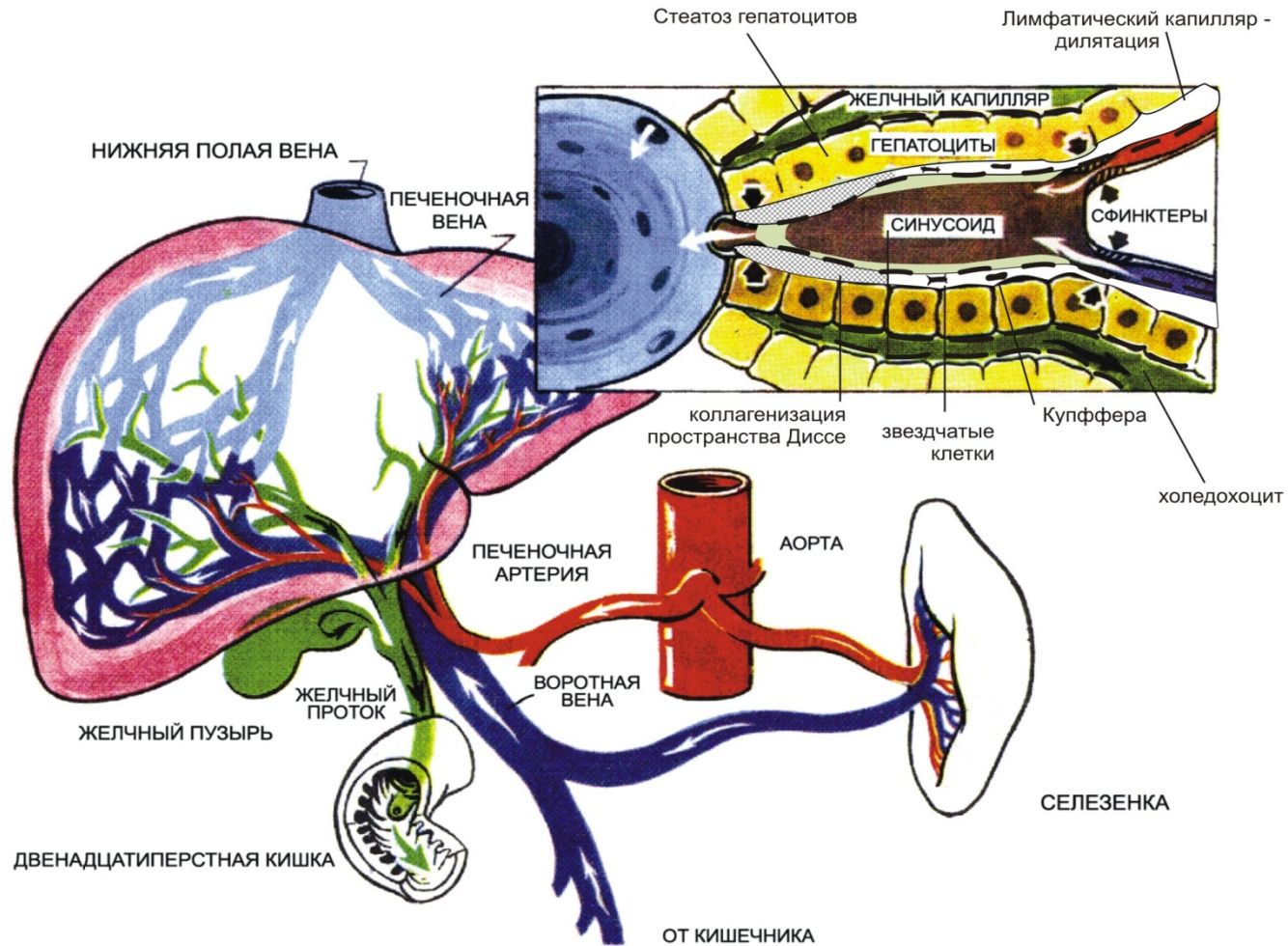
Сужение пространства Диссе приводит к повышению давления в синусоиде (и далее в портальной системе).

Увеличивается выработка лимфы в пространстве Диссе, что играет роль в образовании асцита наряду с нарушением венозного оттока из печени (Sherlok S. 1985).

Ацетальдегид способствует бурному разрастанию фиброзной ткани между синусоидами, что является типичным для алкогольной болезни печени.

Морфологическая структура печени (печеночной дольки). Схема

Особенность поражения этанолом



ФИБРОЗ

Скопление в печени фиброзной ткани в результате нарушения равновесия между образованием и разрушением внеклеточного матрикса и усиленное спадение и уплотнение (коллагеновых) волокон . R.Berkow.,Andrew J.Fletcher.,1992.

Печень реагирует монотонно развитием фиброза на любое токсическое воздействие: нарушения жирового обмена и обмена меди, железа, воспаление нарушающее печеночный гемостаз, нарушение кровотока через печень, вирусные и бактериальные инфекции , паразиты поражающие печень. Кроме того развитию фиброза способствуют:

- Многочисленные химические препараты и лекарства (**особенно алкоголь**, метотрексат, метилдофа, амиодарон и др.).

- Нарушения оттока желчи по внутрипеченочным и внепеченочным путям.

- Нарушения печеночного кровообращения: ХСН, синдром Бадда-Киари, эндофлебит печеночных вен и портальной вены.

Алкогольный стеатоз (жировая дистрофия печени) К 70.0

Малосимптомное заболевание. Может проявляться умеренными болями в правом подреберье после алкоголизации.

Печень увеличена, гладкая, ровная. Селезенка не увеличена.

Признаки хронической алкогольной интоксикации у 30%.

Кратковременное повышение аминотрасфераз.

При УЗИ – гиперэхогенность.

Морфология: стеатоз печени. Жировые включения локализуются преимущественно во 2 и 3 зонах (ближе к центральной вене) печеночной доли. Включения имеют крупные размеры (макроевезикулярный стеатоз) .

Микроевезикулярный стеатоз возникает при повреждении митохондрий и свидетельствует о токсическом гепатите.

ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗА

***Воздержание от приема алкоголя**

***Полноценная достаточно калорийная, белковая диета.**

***ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ 5 дней, в/в: глюкоза 10% - 300 мл. Пиридоксин (В6) 5% - 2 мл. Тиамин (В1) в/м 5% - 2 мл. Ноотропил 20% - 5 мл в/в или в/м. Витамин В12 100 мкг в/м.**

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

(мембраностабилизирующие препараты)

Урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, тиоктоновая кислота, метадоксил, орнитина – аспартат.

Неалкогольный стеатоз, стеатогепатит МКБ-10 «Жировая дегенерация печени»

Самостоятельная нозологическая единица.

Характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите. Однако, больные не употребляют алкоголь в количествах способных вызвать повреждение печени. Нет маркеров вирусного поражения печени.

Неалкогольный стеатогепатит обнаруживается в 7 – 9% больных (в европейских странах у 11%, и 1,2% в Японии), которым проводится биопсия печени с целью уточнить диагноз, учитывая наличие трансаминаземии без маркеров вирусного гепатита.

Распространённость стеатогепатита встречается у тучных людей в 19%, при нормальном весе 2,7% случаев (Северов М., 2002г)

Обычно это тучные пациенты с бессимптомной гепатомегалией, страдающие диабетом и /или гиперлипидемией,

инсулинорезистентностью.

Обращаются к врачу с жалобами не связанными с заболеванием печени. Часто после УЗИ печени.

Заболевание чаще всего протекает доброкачественно и бессимптомно, часто сахарный диабет II типа, в ряде случаев развивается цирроз печени, портальная гипертензия и печеночная недостаточность.

Популяционные исследования позволяют предположить, что около 80% «криптогенных циррозов печени» являются исходами неалкогольного стеатогепатита

Основная причина развития стеатоза может быть следствием избыточного поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, при нарастании ожирения. – теория «первичного толчка» (Буеверов А.О., 2002г., Day CP, Dali A.K., 2001). Происходят реакции окисления СЖК с образованием перекисного окисления липидов и реактивных форм кислорода – **оксидативный стресс** – «теория второго толчка». В следствие этого процесса образуются **цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкины 6, 8) ответственные за появление стетогепатита**. Способность свободных жирных кислот ингибировать гликолиз также играет определенную роль в развитии **ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**.

Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит идентичен как при алкогольном так и при неалкогольном поражении печени. Стеатогепатит может прогрессировать в цирроз печени, приводить к печеночно-клеточной недостаточности и даже к гепатоцеллюлярной карциноме.

Этиология.

Факторы, значительно влияющие на развитие НАСГ:

- ожирение;
- сахарный диабет II типа и гипергликемия;
- гиперлипидемия; гиперинсулинемия.
- быстрое снижение массы тела (похудание);
- острое голодание;
- полное парентеральное питание;
- синдром мальабсорбции (в результате наложения еюноилеального анастомоза, гастропластики по поводу патологического ожирения, наложения билиарно-панкреатической стомы, расширенной резекции толстой кишки);
- медикаментозные средства (тетрациклин, амиодарон, нифедипин, дилтиазем, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, метотрексат и др. цитостатики, НПВП);
- дивертикулез кишечника с синдромом чрезмерного бактериального роста;
- региональная липодистрофия;
- абеталипопротеинемия;
- болезнь Вебера – Крисчена;
- болезнь Вильсона – Коновалова.

Диагностические характеристики НАСГ

| | |
|--|--|
| Симптомы | Неспецифические (общая слабость, недомогание, дискомфорт в верхнем правом квадранте живота) - во многих случаях отсутствуют |
| Изменения, выявляемые при физикальном исследовании | Частый признак - гепатомегалия В ряде случаев - спленомегалия Стигмы хронического заболевания печени малохарактерны |
| Лабораторные признаки | Повышение активности АсАТ, АлАТ (2-3-кратное) Повышение уровня щелочной фосфатазы, γ -ГТП - непостоянно Повышение уровня холестерина, триглицеридов Вирусные маркеры отрицательные Аутоантитела отсутствуют Показатели обмена железа - отклонения от нормы в ряде случаев |
| Данные инструментальных методов | Признаки стеатоза печени |

Лечение неалкогольного стеатоза , стеатогепатита

- Общепринятой схемы не существует
- Необходимо стремиться к устранению факторов «агрессии»: избыточный вес, алкоголь.
- Рациональное патогенетическое лечение НАЖБП основывается на снижении инсулинорезистентности, регулировании гликемии (при СД), снижении уровня свободных жирных кислот, оксидативного и цитокинопосредованного стресса, а также влияния на баланс и эффекты про- и противовоспалительных адипокинов, высвобождающихся из жировой ткани. (**Адипонектин — новый независимый предиктор («симптомы-предсказатели» И.Н.Горбач) развития стеатоза печени**)
- **Адипонектин**, циркулирующий в кровотоке в виде крупных комплексов, является основным белком крови, содержащейся в сосудах, протекающих через скопления жировой ткани. Низкий уровень адипонектина характерен для ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний . Синтезируемый клетками жировой ткани белок адипонектин препятствует связыванию лейкоцитов с внутренней поверхностью сосудистой стенки и, таким образом, предотвращает развитие воспаления эндотелия, способствующего возникновению сердечно-сосудистых заболеваний.

Современная терапия НАЖБП включает снижение массы тела при помощи диеты и физических упражнений, а в ряде случаев – бариатрической хирургии (тип операции определяется задачей : уменьшить потребление пищи пациентом и/или снизить абсорбцию (всасывание в кишечнике) . Повышение чувствительности к инсулину – основное направление научных изысканий по данной проблеме.

Гепатопротекторы.

Идеального гепатопротектора с клинически доказанной эффективностью нет. Доказанной в различной степени эффективностью обладают такие гепатопротекторы, как УДХК, эссенциальные фосфолипиды, препараты аминокислот (адеметионин, орнитина аспартат), МЕТАДОКСИЛ до 2 г/сутки per os. В отношении многих гепатопротекторов (силимарин, препараты растительного происхождения и др.) клинических и экспериментальных доказательств эффективности нет.

- Метформин до 3 г/сутки во время или после еды
- Росиглитазон (гипогликемический препарат из группы тиазолидиндионов, селективный агонист ядерных рецепторов PPAR-гамма) 4 мг/сутки в 1 – 2 приема, можно комбинировать с метформином
- Эссенциальные фосфолипиды и токоферол или «Эссенциале Н»- содержащий холин, 1 - 2 кап. 2 раза/сутки
- Препараты тиоктовой кислоты («Берлитион, 300» ,тиогама, тиоктацид и др.) – 600 мг/сутки, утром до еды, по 2 мес. через 2.

Препараты урсодеоксихолиевой кислоты

(«Урсосан» , «Урсофальк») 10 – 20 мг/кг веса, во второй половине дня или вечером в 1 – 2 приема, 3 мес. прием 1 перерыв, длительно) **наиболее эффективны: снижается активность трансаминаз, щелочной фосфатазы, Изменяет липидный обмен, обладает прямым цитопротективным действием.**

Клофибраты, статины снижают уровень липидов в крови, подавляют синтез холестерина но в большинстве случаев не влияют на течение стеатогепатита и снижение трансаминаз.

Целесообразно комбинировать УДХК + статины