

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Выполнила : Әбдіқалық Н.М
Проверила : Смаилова Ф.К

План

- Определение
- Эпидемиология
- Классификация
- Этиология и патогенез
- Инструментальные исследования
- Диагностика
- Лечение
- Литература

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

СИНОНИМЫ

Метаболический гепатит.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ:

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне **жировой** дистрофии гепатоцитов у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота выявления НАСГ при гистологическом исследовании печени в странах Европы и США составляет 7-9%. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило выдвинуть предположение, что в 60-80% случаев цирроз неясной этиологии формируется в исходе нераспознанного НАСГ. В США 2 6% от общего числа трансплантаций печени выполняют у больных НАСГ на Стадии декомпенсированного цирроза.

ПРОФИЛАКТИКА

Включает предотвращение и успешное лечение заболеваний, исключение факторов риска НАСГ.

СКРИНИНГ

Заключается в своевременном обследовании пациентов с различными проявлениями метаболического синдрома (ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа) на предмет изменения функциональных печёночных тестов. Скринингу подлежат также пациенты с отягощенным наследственным анамнезом и больные хроническим гепатитом неуточненной этиологии.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Жировой гепатоз (стеатоз) печени,
- НАСГ.
- НАСГ с фиброзом.
- Фиброз, в свою очередь, подразделяется на четыре стадии.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

НАСГ традиционно подразделяют на первичный и вторичный. В основе первичного НАСГ лежит синдром инсулинорезистентности

Первичный:

- Сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе сочетается у 60% больных с жировой Дистрофией, у 15% - с НАСГ. Тяжесть поражения печени имеет связь с тяжестью нарушения обмена глюкозы.
- Гиперлипидемию выявляют у 20-80% больных НАСГ. Характерно, что с гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с гиперхолестеринемией.

Вторичные:

- лекарственные препараты (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства и др.);

синдром мальабсорбции (как следствие наложения илеоюнального анастомоза, расширенной резекции тонкой кишки, гастропластики по поводу ожирения и т.д.);

быстрое похудание;

- длительное парентеральное питание;

- синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки;

абеталипопротеинемия;

- липодистрофия конечностей;

- болезнь Вебера-Крисчена;

В качестве модели патогенеза НАСГ предложена теория «Двух ударов».

При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и формируется стеатоз печени. Это рассматривают как – первый удар.

Последовательно или одновременно развивается оксидантный стресс — «второй удар» — как следствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования под влиянием СЖК, провоспалительных цитокинов (в первую очередь, фактора некроза опухоли α — TNF- α) и некоторых других веществ.

Патогенетическая основа развития первичного НАСГ — **феномен инсулинорезистентности**, для которого характерно снижение чувствительности рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или повышенном количестве. Причины инсулинорезистентности недостаточно изучены. В большей части случаев отчётливо прослеживаются роль наследственных дефектов, факторов, таких, как мутации генов, регулирующих процессы окисления СЖК, окислительное равновесие в клетке и экспрессию TNF-а.

Кроме того, **установлено** влияние «внешних» факторов риска: гиперкалорийной диеты; **низкой физической активности**; патологических состояний, сопровождающихся избыточным **бактериальным** ростом в кишечнике.

- Один из важных механизмов инсулинорезистентности- фосфорилирование инсулинового рецептора 1-го типа, опосредованное действием TNF
- Фосфорилирование угнетает сродство рецептора к инсулину и транспорт глюкозы в клетки. Полагают, что дополнительной причиной повышенной продукции TNF-а может служить активация клеток Купфера под действием бактериальных антигенов, поступающих по воротной вене.
- Снижение чувствительности тканей К инсулину и нарушение поступления в клетки глюкозы сопровождается повышением скорости липолиза в жировой ткани и увеличением концентрации ЖК в сыворотке крови
- Гиперинсулинемия также способствует снижению скорости окисления ЖК в печени и нарастанию синтеза ЛПОНП .
- Избыточное поступление СЖК в печень, образование из них эфиров (триглицеридов) и одновременно снижениескорости окисления СЖК способствуют формированию жировой дистрофии гепатоцитов.

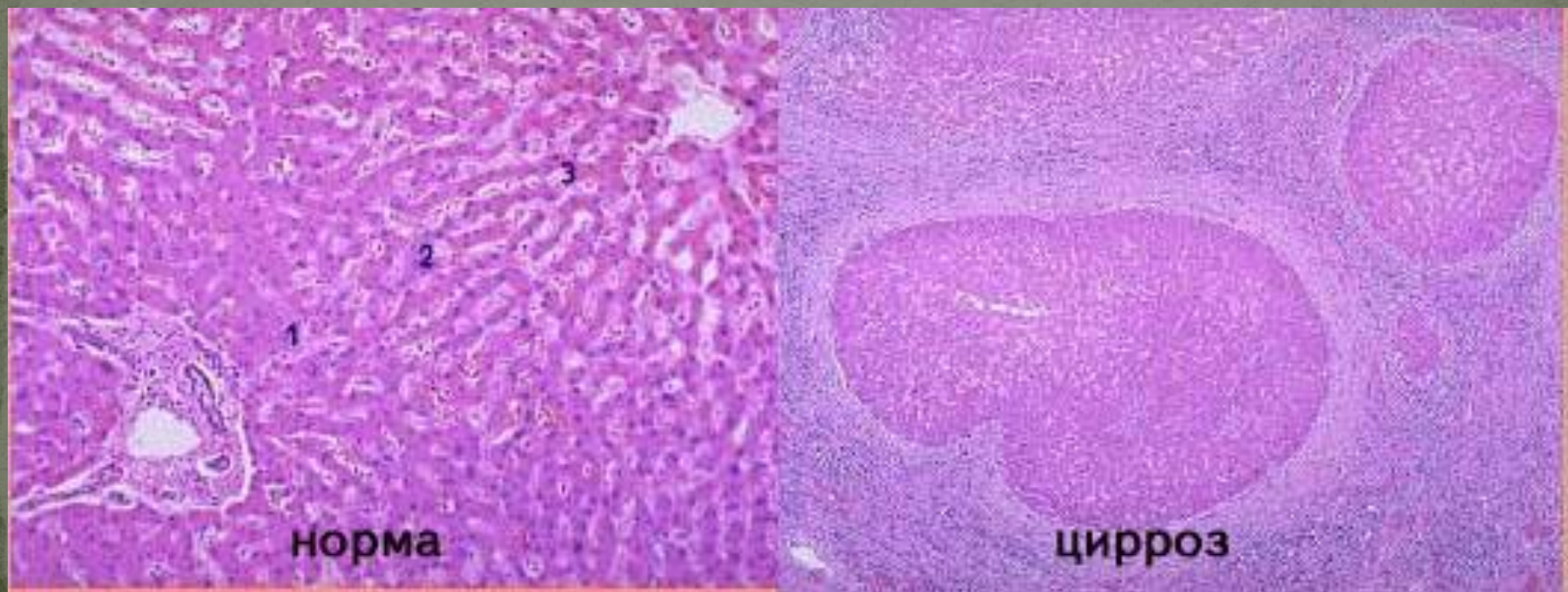
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Большинство пациентов, страдающих НАСГ (65-80%), — женщины. Средний возраст на момент диагностики составляет 50 лет. Для НАСГ не характерно наличие яркой симптоматики. Больные, как правило, не предъявляют каких-либо жалоб. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности. В большинстве случаев поражение печени выявляют при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома: ожирения, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, желчнокаменной болезни и т.д.

Наиболее распространённый симптом — астения. Реже отмечают чувство тяжести, ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, не имеющие отчётливой связи с какими-либо провоцирующими факторами. Иногда пациенты предъявляют жалобы на диспепсические явления.

Анамнез

Позволяет определить наличие проявлений метаболического синдрома у пациента, а также у его ближайших родственников. Весьма важен сбор алкогольного анамнеза для исключения АБП. Однако необходимо помнить о возможности развития стеатогепатита смешанной этиологии. Физикальное обследование У 50-75% больных обнаруживают гепатомегалию. Желтуху, «печёночные знаки», признаки портальной гипертензии (увеличение селезёнки, асцит) выявляют редко, преимущественно на стадии цирроза. При развитии НАСГ на фоне метаболического синдрома важна диагностика его компонентов: ожирения, артериальной гипертензии, подагры, признаков атеросклероза.



Лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50-90% больных НАСГ. Как правило, уровень сывороточных трансаминаз повышен незначительно — не более четырёх норм

. при трансформации в цирроз, активность АСТ преобладает (соотношение АСТ/АЛТ >2 рассматривают как неблагоприятный прогностический признак).

- У 30-60% больных НАСГ выявляют повышение активности щелочной фосфатазы (как правило, не более чем двукратное) и
- γ -глутамилтранспептидазы (может быть изолированным).
- Гипербилирубинемия в пределах 1,5-2 норм имеет место в 12-17% случаев.
- Признаки снижения белковосинтетической функции печени развиваются лишь при формировании цирроза печени.
- Наличие гипоальбуминемии при НАСГ без перехода в цирроз возможно у больных с диабетической нефропатией.
- У 10-25% больных выявляют незначительную гипергаммаглобулинемию и антинуклеарные антитела в различном титре, патогенетическое значение которых неясно.
- У 98% пациентов определяют инсулинорезистентность, поэтому выявление данного феномена — важнейший неинвазивный метод диагностики.

Инструментальные исследования

УЗИ И КТ ПОЗВОЛЯЮТ верифицировать наличие гепатита, косвенно оценить

степень стеатоза печени, выявить признаки формирования **портальной ГИПертензии**, При ФЭГДС возможно обнаружение варикозного расширения вен пищевода при трансформации НАСГ в цирроз.

Типологическая картина НАСГ характеризуется наличием крупнокапельной

жировой дистрофии гепатоцитов преимущественно в третьей зоне ацинуса, имеющей вид крупных одиночных липидных капель в цитоплазме со смещением

ядра к периферии клетки. Наблюдают также баллонную дистрофию гепатоцитов, Воспалительная реакция представлена преимущественно внутридольковыми инфильтратами (более выраженными, чем инфильтрация портальных трактов), **СОСТОЯЩИМИ** из полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Тельца Мэллори обнаруживают не во всех случаях и в количестве меньшем, чем при алкогольном гепатите.



Типологическая картина НАСГ характеризуется наличием крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов преимущественно в третьей зоне ацинуса, имеющей вид крупных одиночных липидных капель в цитоплазме со смещением ядре к периферии клетки. Наблюдают также баллонную дистрофию гепатоцитов, Воспалительная реакция представлена преимущественно внутридольковыми инфильтратами (более выраженными, чем инфильтрация портальных трактов), СОСТОЯЩИМИ из полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Тельца Мэллори обнаруживают не во всех случаях и в количестве меньшем, чем при алкогольном гепатите.



Дифференциальный диагноз

Проводится в первую очередь с АБП с учётом возможности сочетанного поражения печени. Большое значение имеет оценка потребления пациентом спиртных напитков, что требует тщательного сбора алкогольного анамнеза, в том числе семейного, с использованием специальных опросников и лабораторных методов (безуглеводистый трансферрин, IgА и др.). Обязательно исследование **маркеров** вирусных гепатитов В и С. При этом принимают во внимание, что HCV. Особенно 3-й генотип, вмешивается в липидный обмен в гепатоцитах, и инфицирование им способствует формированию стеатоза. Для выяснения причин вторичного **НАС!** важен лекарственный анамнез.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

Нормализация биохимических параметров, уменьшение инсулинорезистентности, улучшение гистологической картины печени.

Показания к госпитализации:

Декомпенсированный цирроз печени, осложнённый портальной гипертензией и печёночной недостаточностью впервые выявленные и прогрессирующие проявления метаболического синдрома.

Немедикаментозное печение

Резкое ограничение или исключение (при смешанном гепатите)
алкоголя.

Диета с ограничением жиров и углеводов.

Динамические физические нагрузки не менее 1 ч в день.



препараты первой линии представлены лекарственными средствами, повышающими чувствительность клеток к инсулину, ~-иисулиносенситайзерами: метформином и тиазолидиндионами (глитазонами).
Метформин.

Тиазолидиндионы или глитазоны — относительно недавно появившийся класс препаратов, селективно повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов. Связываясь с ядерным пероксисомальным пролифератором-гамма (PPARY), препараты индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие СЖК, подавляют синтез жирных кислот в печени, повышают активность клеточного транспортера глюкозы GLUT-4. В результате улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижаются концентрации глюкозы, инсулина, триглицеридов и СЖК в крови. Для **росиглитазона** продемонстрирован также эффект стимуляции АМФ-зависимой протеинкиназы. Применение глитазонов второго поколения (росиглитазон 4-8 мг/сут) в комбинации с метформином (20 мг/кг в сутки) у больных НАСГ в течение 12 мес эффективнее, нежели в режиме монотерапии метформином или росиглитазоном, снижает инсулинорезистентность (84,2%), что достоверно приводит к улучшению биохимических показателей крови, уменьшению стеатоза и выраженности некровоспалительных изменений печени. Глитазоны противопоказаны больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Патогенетически оправдано назначение больным НАСГ лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью: эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, бетаин, тиоктовая (липоевая*) кислота, витамин Е. Выбор оптимального препарата, адекватной дозы и продолжительности терапии требуют дальнейшего изучения.

Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов принимают на себя токсикогенные воздействия вместо мембранных липидов печени и нормализуют функцию печени, повышая её дезинтоксикационную роль, а также способствуют повышению активности и текучести мембран, в результате чего уменьшается плотность фосфолипидных структур, нормализуется их проницаемость.

Многочисленные исследования показали высокую эффективность и целесообразность применения урсодезоксихолевой кислоты у больных как первичным, так и вторичным НАСГ. Применение урсодезоксихолевой кислоты подавляет пролиферацию эпителия мелких жёлчных протоков и инфильтрацию воспалительными клетками, улучшается аккумуляция жёлчных пигментов и расщепление жира.

Немедикаментозное лечение

Полное исключение алкоголя, ограничение животных жиров; при высокой активности и декомпенсации цирроза полупостельный режим. При асците — ограниченное употребление поваренной соли и жидкости. При тяжёлом течении гепатита необходимо обеспечить пациенту полноценное питание с достаточным количеством углеводов, протеинов и жиров, чтобы предупредить эндогенный катаболизм белков и обеспечить полноценный глюконеогенез для предотвращения гипогликемии. Калорийность суточного рациона должна рассчитываться исходя из 40 ккал/кг и 1,5-2,0 г белка на килограмм (при отсутствии печёночной энцефалопатии дозу белка подбирают индивидуально в зависимости от переносимости).

