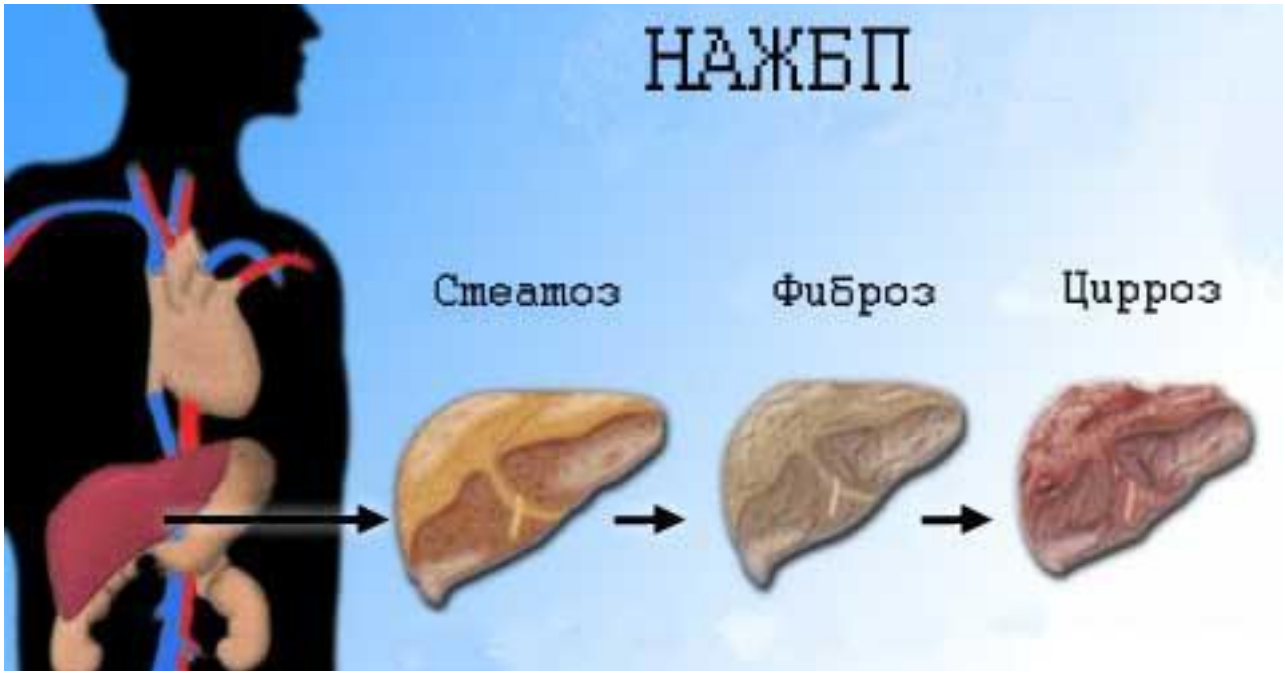
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛОГО ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ.

Принципы лечения геалкогольного стеатогепатита

Цуканов В.В.



Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время рассматривается как наиболее частая патология печени, которая включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз

de Alwis N.M.W, Day C.P. J. Hepatology. – 2008. – Vol. 48, N.1. – P.104-112.

Oh M.K., Winn J., Poordad F.

Al. Pharm. Ther. – 2008. – Vol. 28, N.2. – P.503-522.

Патофизиологическим субстратом НАЖБП является нарушение липидного метаболизма, которое приводит к избыточному отложению липидов в гепатоцитах, ассоциированное с их повреждением и вероятностью развития хронического воспаления и различных стадий фиброза печени.

Термин «неалкогольный стеатогепатит» введен в широкую практику в 1980г. J. Ludwig и соавт. В этой связи многие аспекты этой патологии, в том числе, критерии диагностики и эпидемиология, продолжают уточняться. В России ранее мультицентровые исследования НАЖБП не проводились.

Ludwig J., Viggiano T.R. et al. Mayo Clinic Proceeding. 1980. Vol. 55, P. 434-438.

Методы

sanofi aventis
Because health matters

В 145 поликлиниках в 16 городах 6 регионов России выполнено исследование НАЖБП, получившее наименование при регистрации по протоколу DIREG_L_01903.

Методы

Часть исследования проведена в семи крупных промышленных центрах Западной и Восточной Сибири: Красноярске, Новосибирске, Кемерово, Новокузнецке, Барнауле, Омске, Тюмени. Исследование осуществлялось с марта по ноябрь 2007г. на базе 37 муниципальных поликлиник врачами-терапевтами при помощи скрининговой программы случайно обратившихся на прием пациентов и предусматривало два визита к врачу.

Методы

Скрининговая программа включала клинический осмотр с регистрацией жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра, измерение артериального давления, ультразвуковое сканирование печени, измерение роста, веса, окружности талии.

Методы

Спектр исследований крови состоял из определения билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, тромбоцитов, содержание глюкозы натощак, содержание холестерина, триглицеридов, ЛПВП. Все полученные данные фиксировались в специально разработанных анкетах.

Методы

Всего было обследовано 5116 человек в возрасте от 18 до 80 лет
(2428 мужчин, 2688 женщин).
Средний возраст пациентов - 46,4 года.
В профессиональной структуре
72,5% обследованных лиц работали,
2,8% являлись учащимися,
13,8% пациентов были пенсионерами,
6,3% являлись инвалидами.

Методы

Критерии диагностики НАЖБП

Bellentani S., Pozzato G. Gut. – 1999. – Vol. 44. – P.874-880.

диагностика ожирения,
определение окружности талии,
биохимический анализ крови,
ультразвуковое сканирование печени.

Методы

Всем пациентам с предполагаемым диагнозом НАЖБП во время повторного визита к терапевту выполнялся анализ крови для определения щелочной фосфатазы, билирубина, альбумина, γ-глобулина, сывороточного железа и трансаминаз через 1-1,5 месяцев после первого анализа крови для дифференциальной диагностики с аутоиммунным гепатитом и гемохроматозом.

Методы

Диагноз неалкогольного стеатогепатитаустанавливался на основании определения клинических признаков патологии печени, сопровождавшихся повышением трансаминаз не менее чем в 1,5 раза в двух анализах крови. Диагноз цирроза печени определялся при помощи комплекса данных анамнеза, объективного осмотра, а также результатов лабораторных, эндоскопических, ультразвуковых исследований.

Из исследования исключались лица, систематически употреблявшие алкоголь

(>40г этанола в сутки), и имевшие маркеры вирусных гепатитов «В» и «С».

Методы

Диагностика метаболического синдрома

рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2007г.):

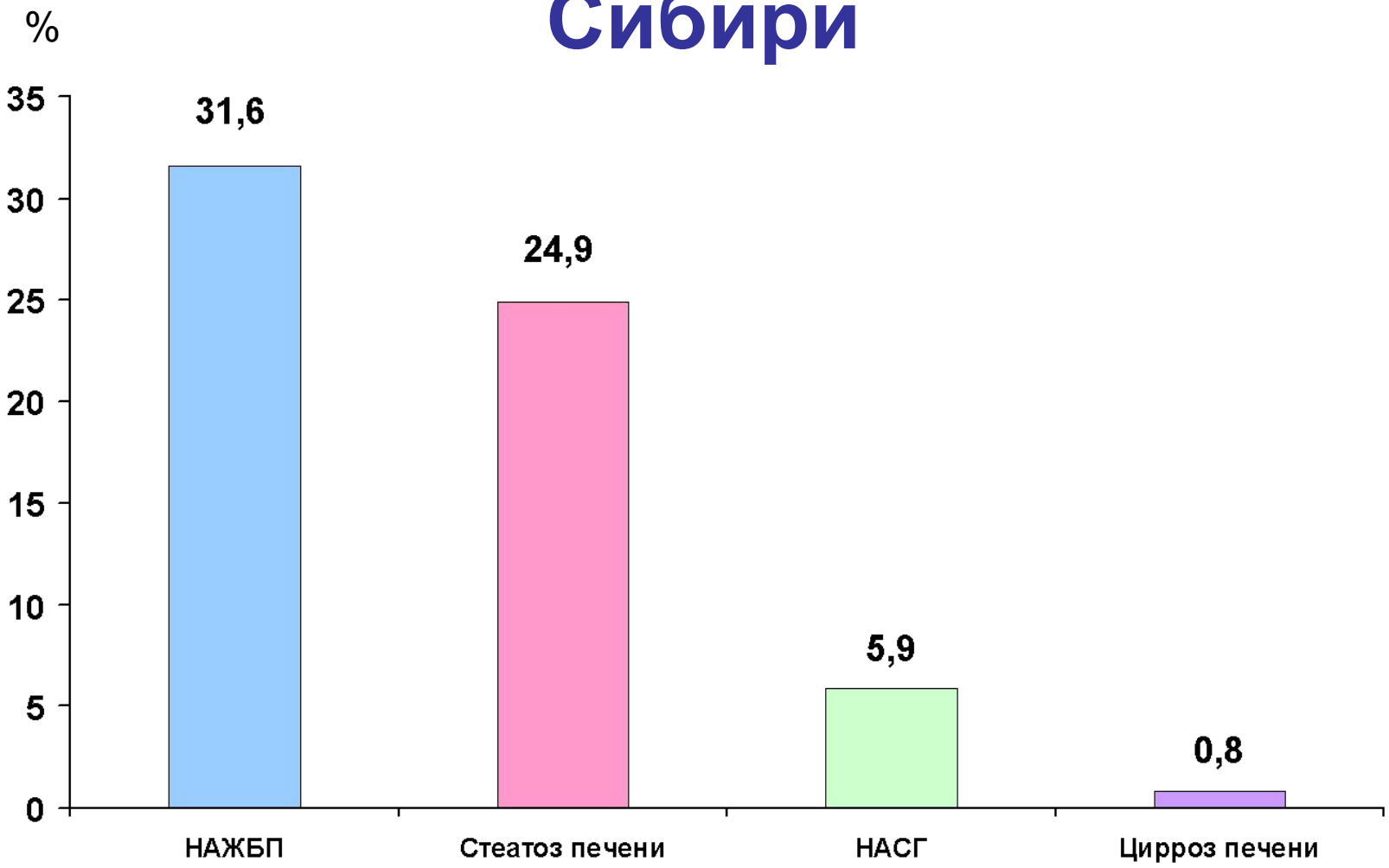
основной критерий – абдоминальное ожирение (окружность талии >80см у женщин, >94см у мужчин);

дополнительные критерии

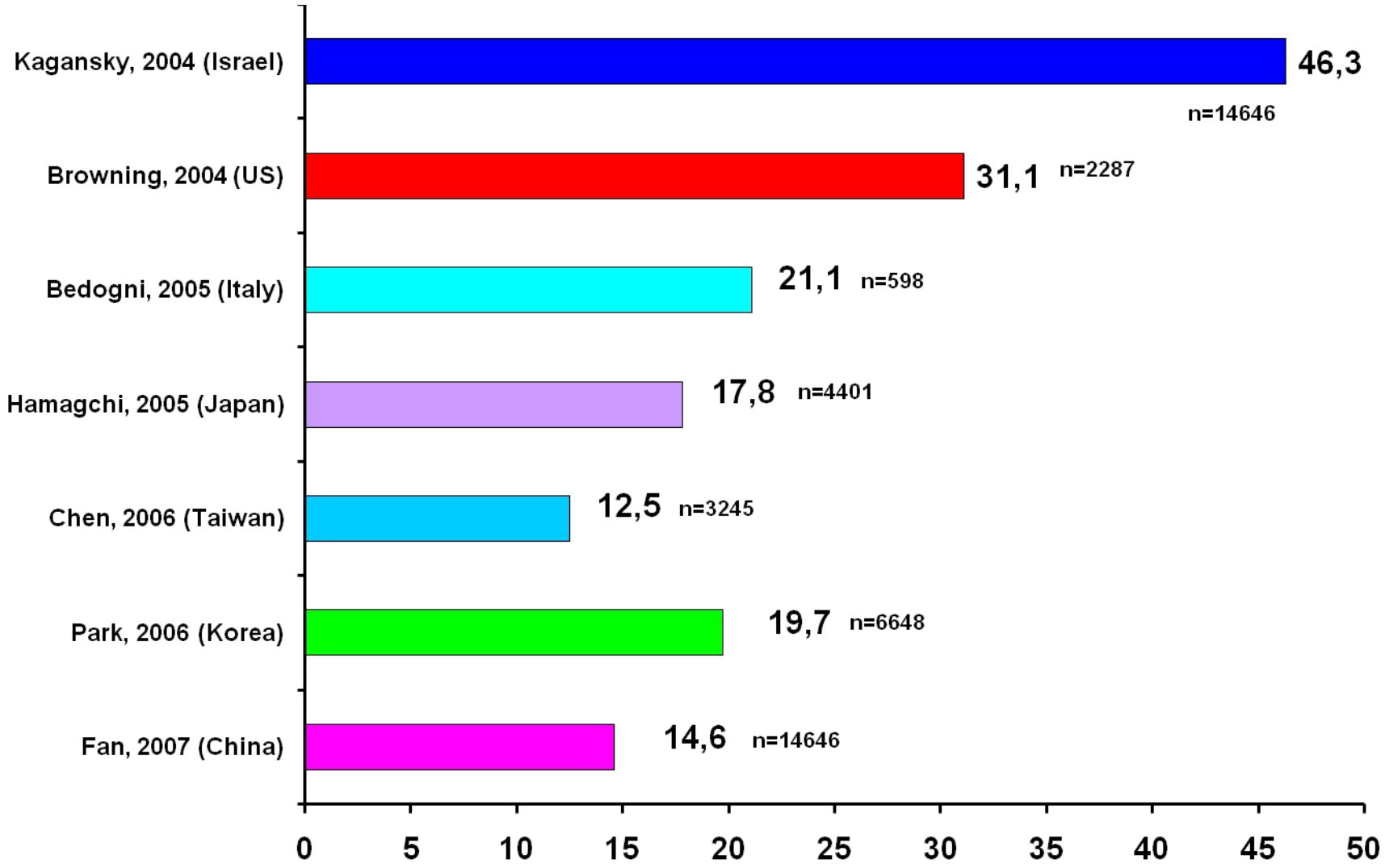
- **артериальная гипертония (АД ≥130/80 мм рт.ст.),**
- **повышение уровня триглицеридов (≥1,7 ммоль/л),**
- **↓ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин),**
- **↑ ХС ЛПНП (>3,0 ммоль/л),**
- **гипергликемия натощак (≥6,1 ммоль/л).**

Наличие у пациента основного критерия (абдоминальное ожирение) и двух из дополнительных критериев служило основанием для диагностики метаболического синдрома.

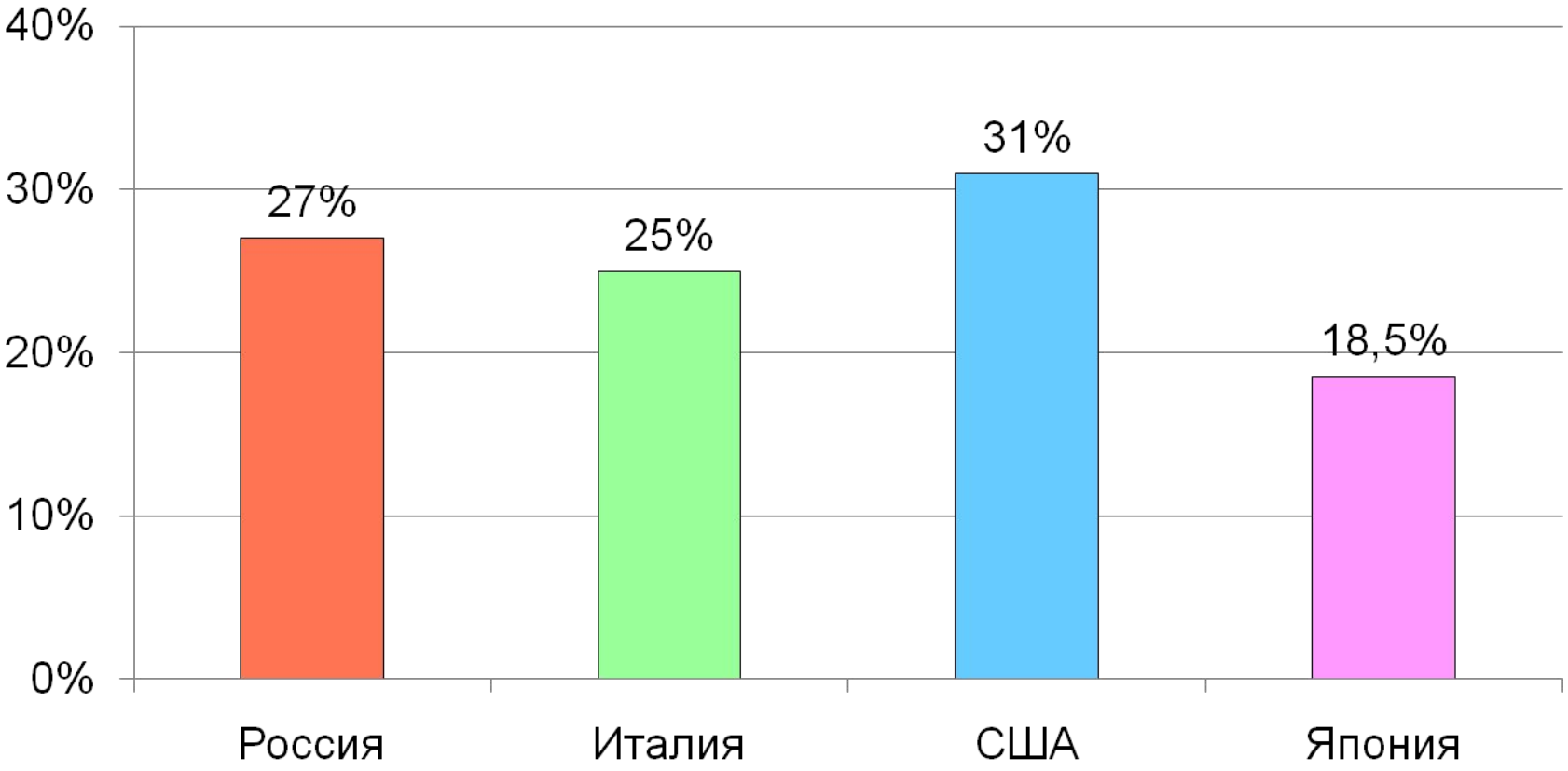
Распространенность НАЖБП у взрослого городского населения Сибири



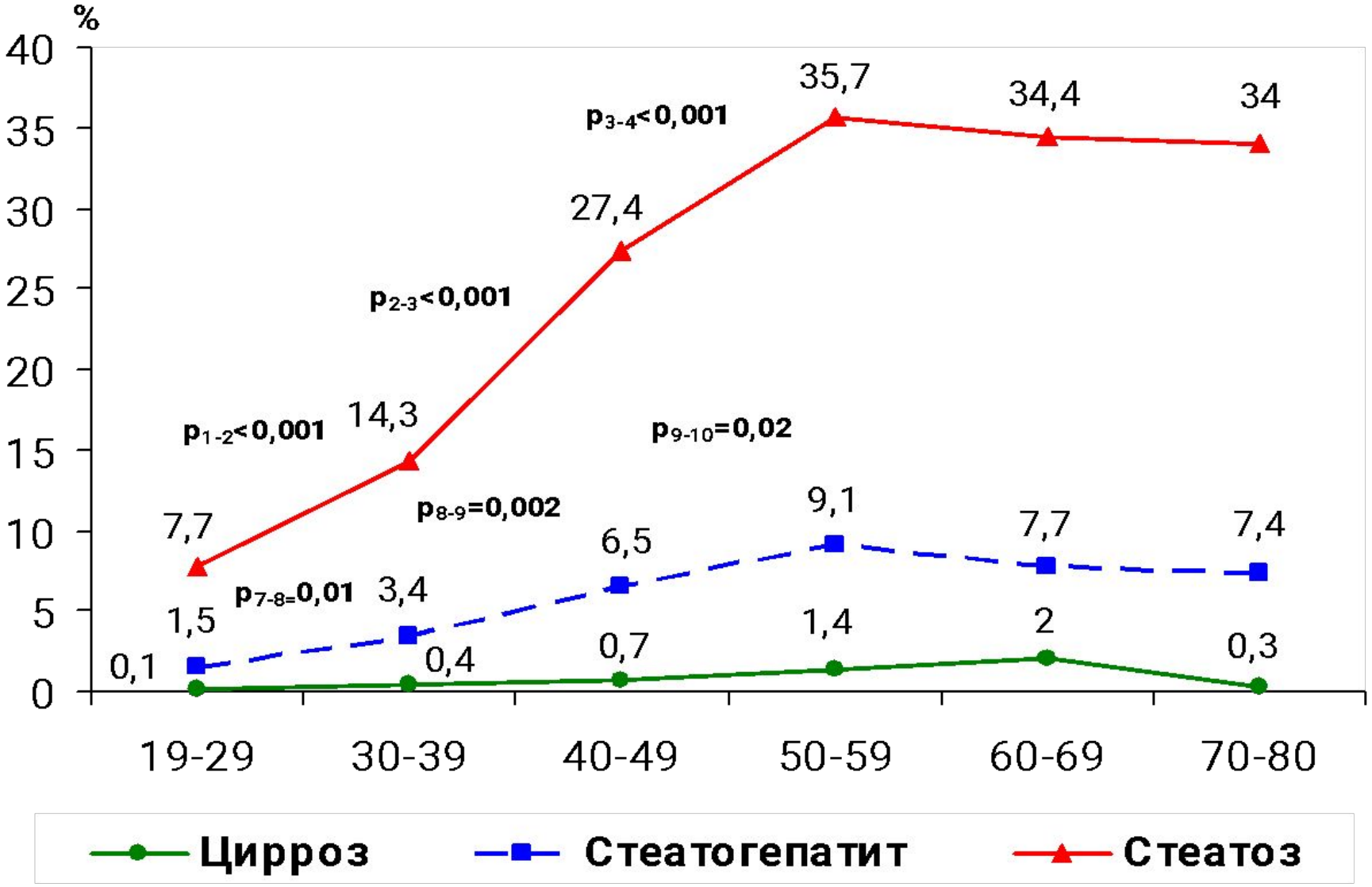
Распространенность НАЖБП в мире



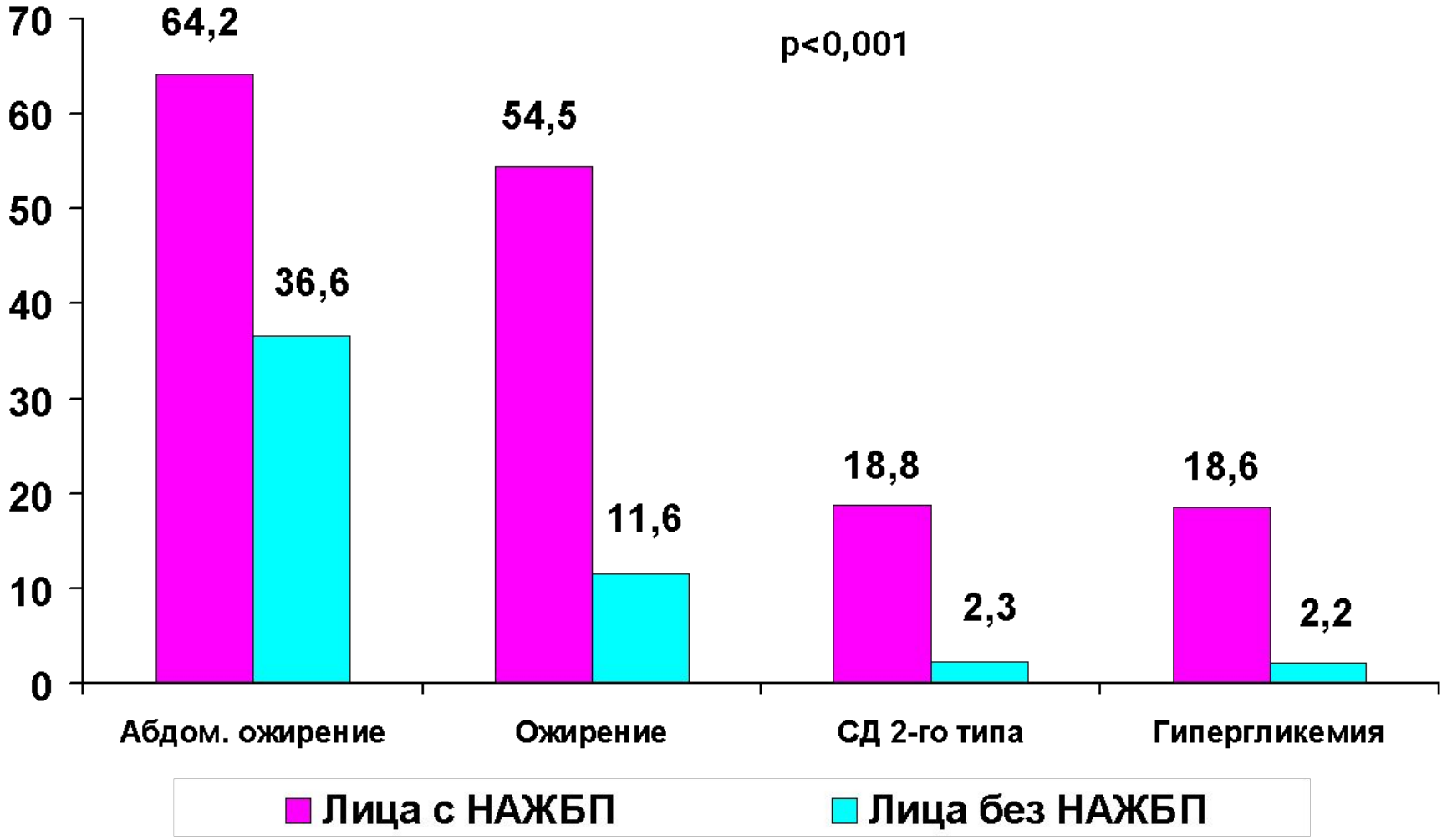
Распространенность НАЖБП в России и других странах мира



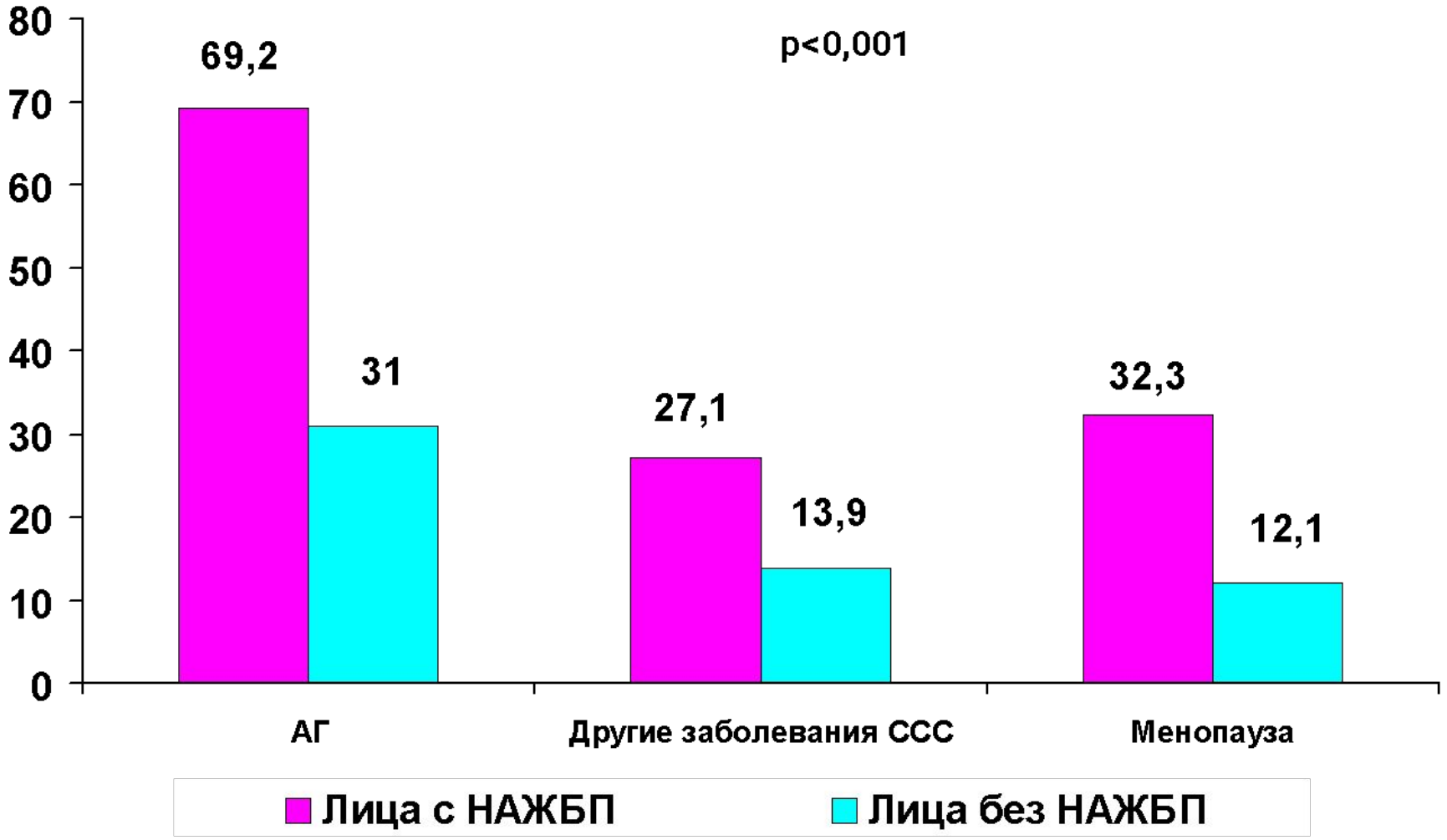
Распространенность нозологических форм НАЖБП в различных возрастных группах



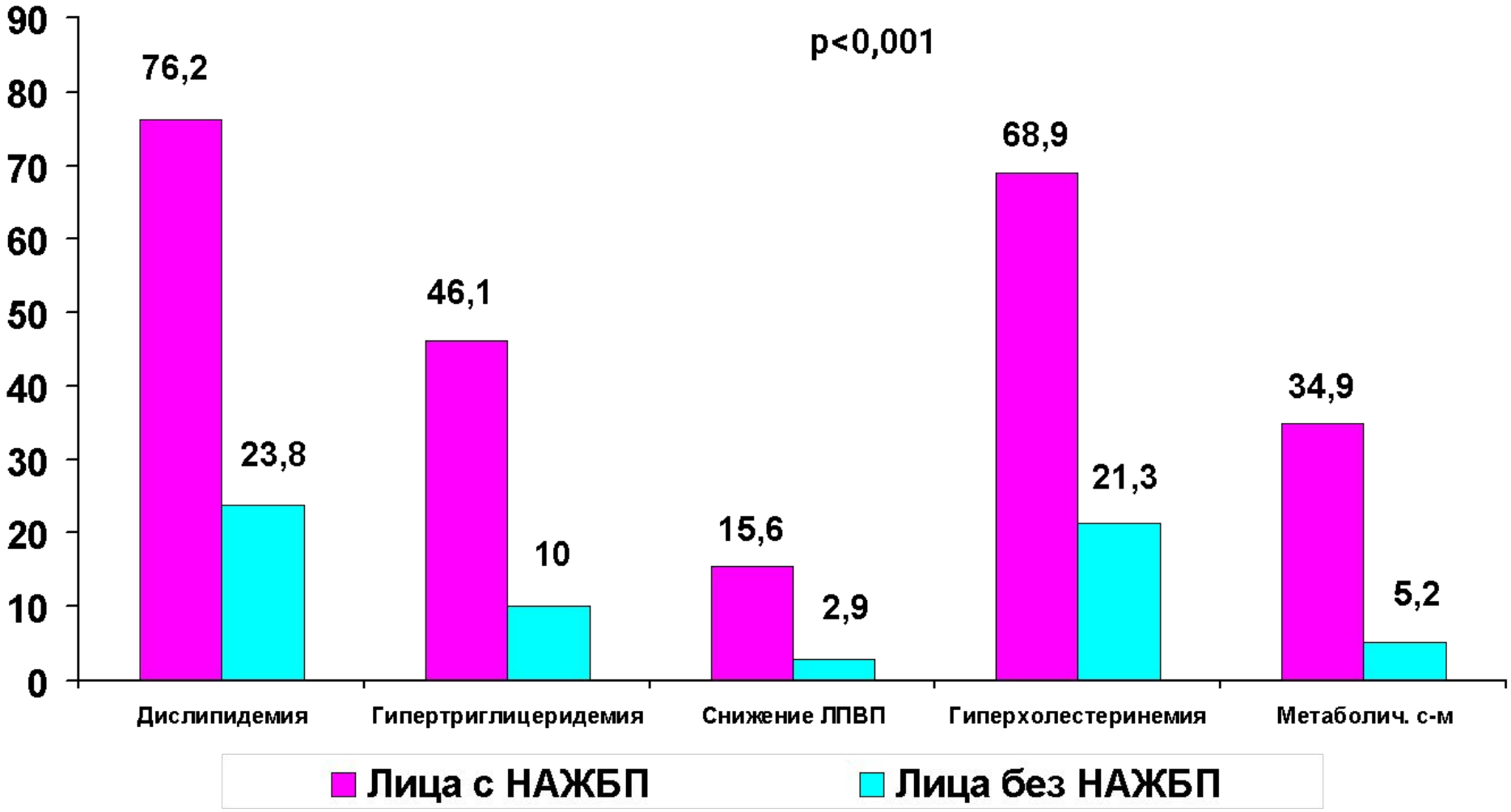
Факторы риска НАЖБП у населения Сибири



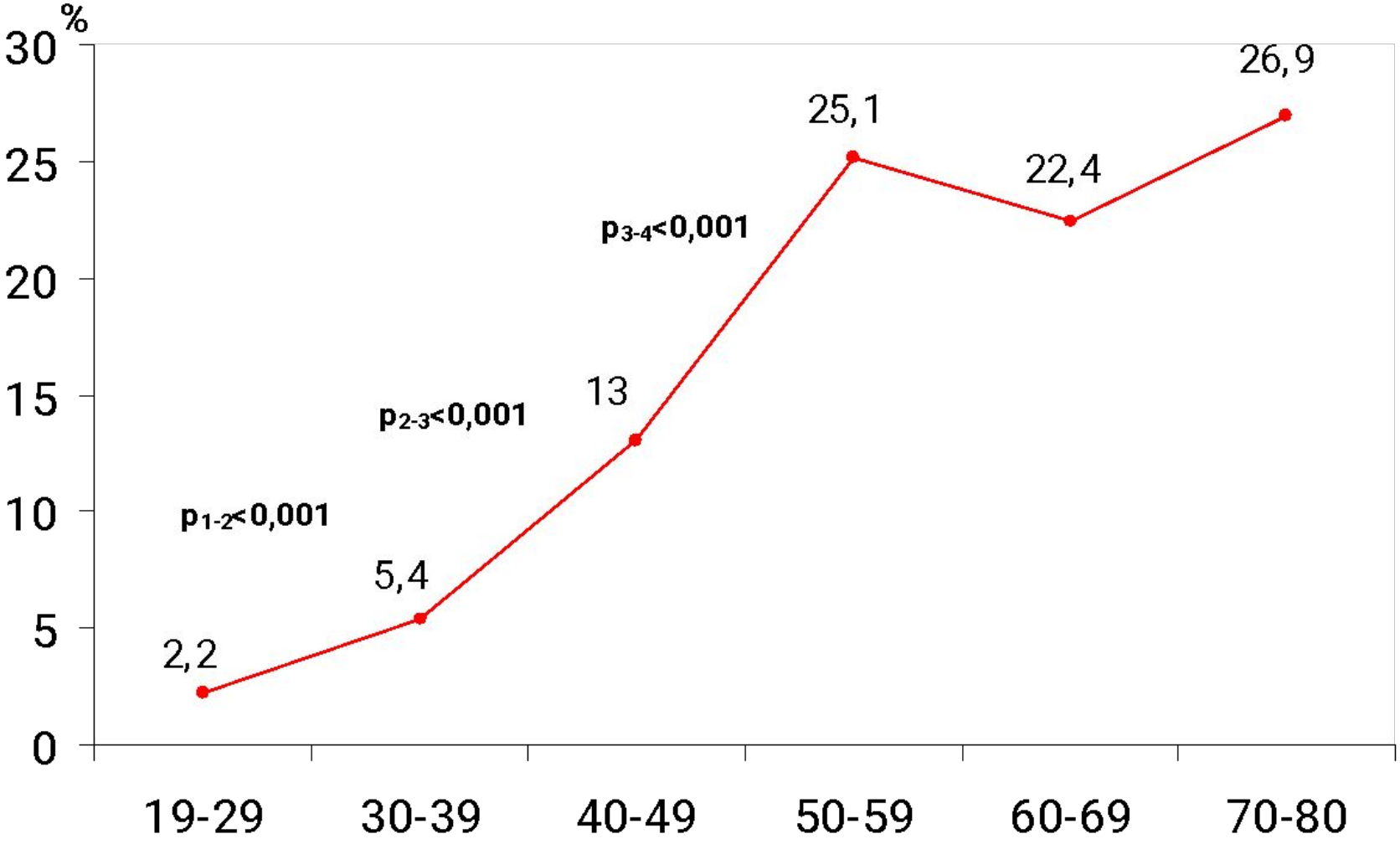
Факторы риска НАЖБП у населения Сибири



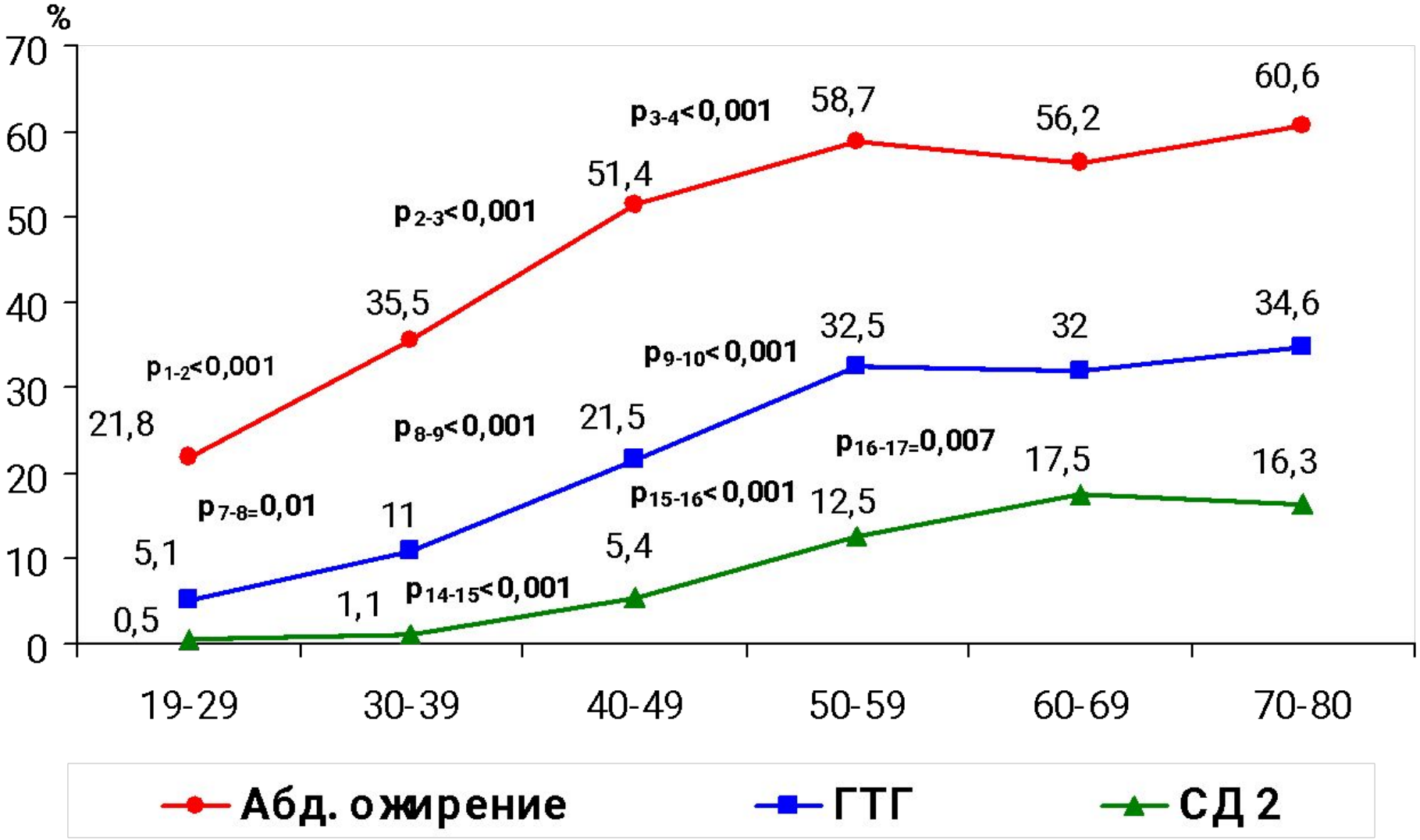
Факторы риска НАЖБП у населения Сибири



Распространенность метаболического синдрома в различных возрастных группах



Распространенность факторов риска НАЖБП в различных возрастных группах



Патогенез НАСГ

Висцеральный жир

- **Жирные кислоты**
- **Адипонектин**
- **Лептин**
- **Ангиотензин II**
- **IL-6**

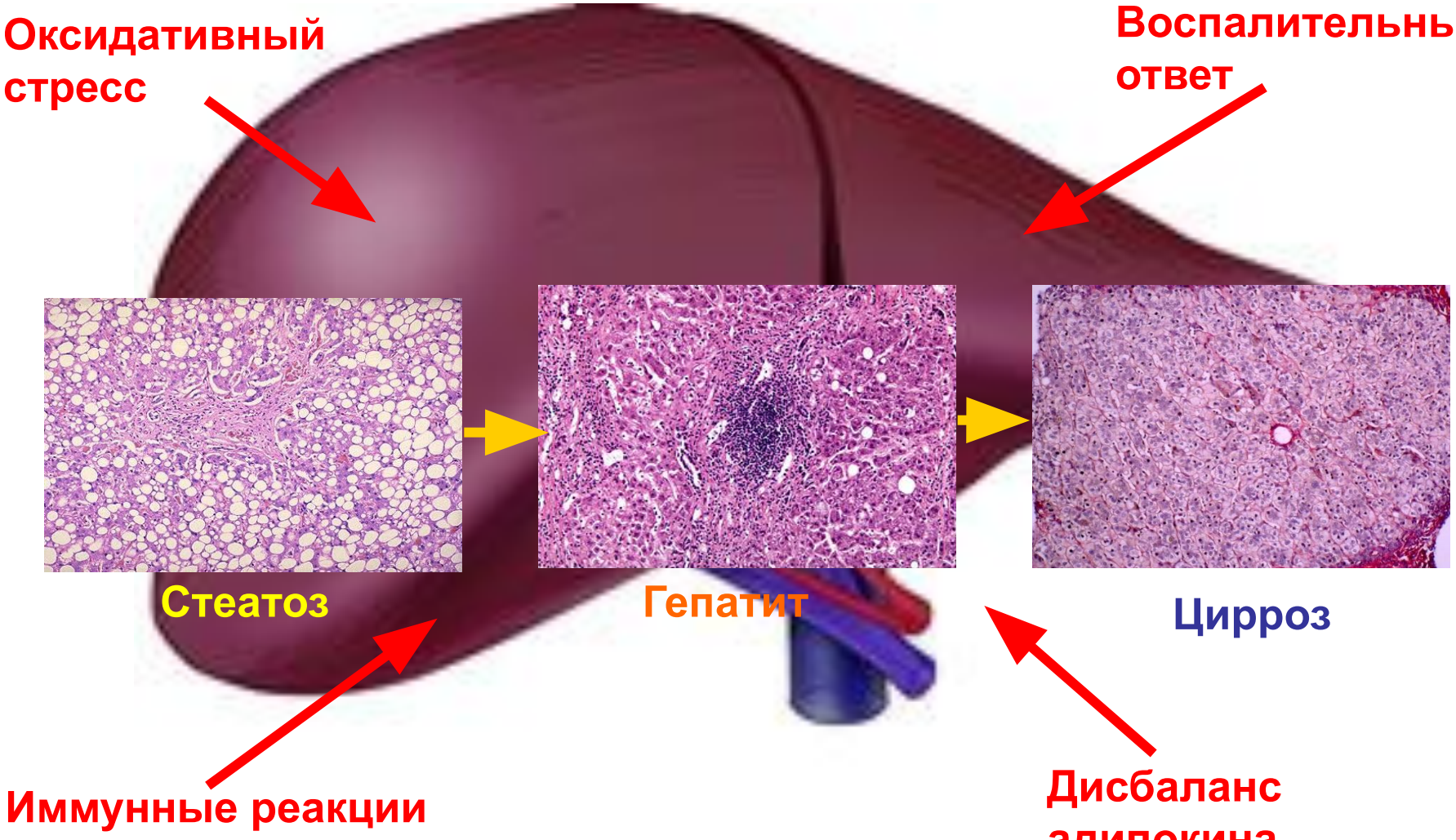
Потенциальные факторы, вызывающие развитие НАСГ

- Повышение микросомального/ пероксисомного окисления
- Повышение TNF-α и свободных радикалов
- Активация звездчатых клеток и фиброза
- Нарушение апоптоза

Oh M.K., 2008

UEGW VIENNA 2008
16th United European Gastroenterology Week
October 18–22, 2008 Vienna · Austria

Патогенетические механизмы развития НАСГ



EASL
Copenhagen, April 22-26, 2009

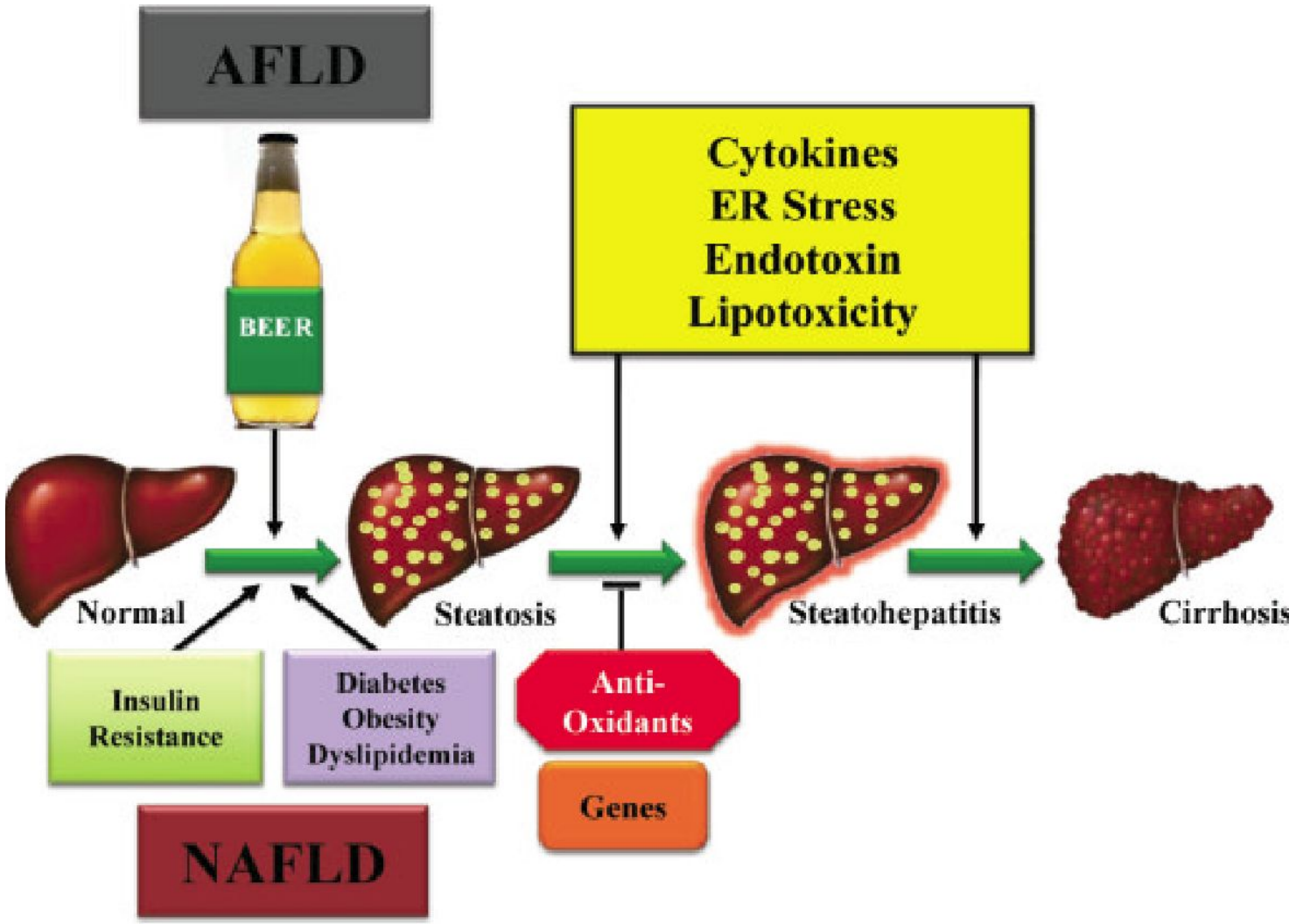
Poynard T. et al. (France)

Обследовали 1096 добровольцев.

Частота «чистой» НЖБП переоценивается в странах с высоким потреблением алкоголя. Чаще имеется сочетание употребления алкоголя и метаболических факторов.

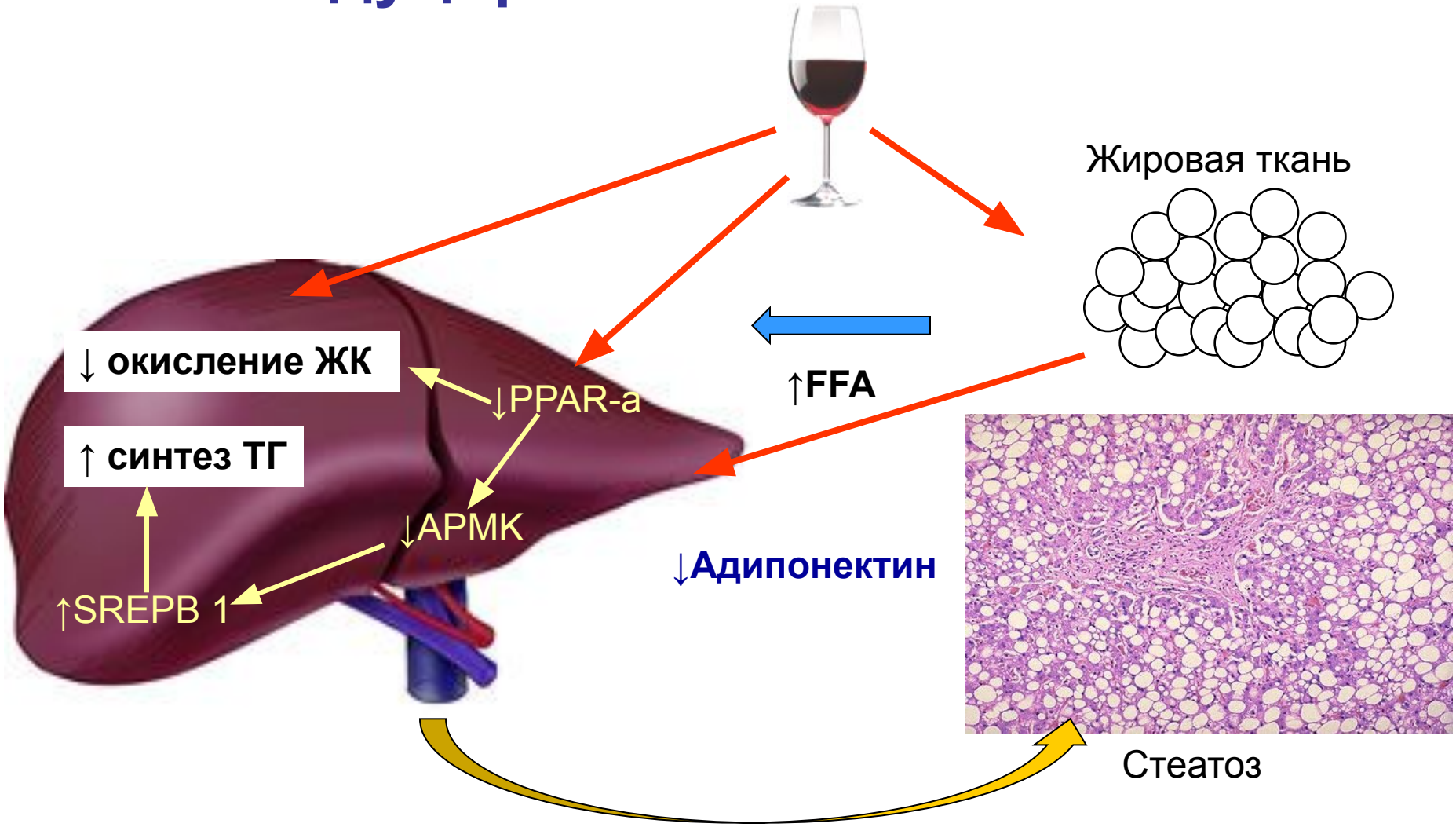
Параллели патогенеза АБП и НАЖБП

Syn W.-K., et al. SEMINARS IN LIVER DISEASE, V. 29, N. 2, 2009



UEGW VIENNA 2008
16th United European Gastroenterology Week
October 18–22, 2008 Vienna · Austria

Механизмы стеатоза печени, индуцированного алкоголем



Ludwig J. et el (1980), USA

НАСГ и АБП имеют одинаковый морфологический субстрат и отличаются только потреблением алкоголя.

Диагностика гепатита

- HCV
- Алкогольный или неалкогольный стеатогепатит
- HBV
- Аутоиммунный гепатит
- Ген. з-я

Диагноз НАСГ

(Oh M.K., et al., Al. Pharm. Ther., 2008, V. 28, P. 503-522)

1.Симптомы заболевания печени
2. Индекс Кетле >30
3. Окружность талии
   > 80 см у женщин
   > 94 см у мужчин
4. Триглицериды
   > 1,7 ммоль/л
5. ГГТП > N
6. АЛТ > N
7. УЗИ печени – стеатоз
8. Биопсия печени

Метаанализ ценности УЗИ, КТ, ЯМР, протонной спектроскопии для диагноза стеатоза печени

Bohte A. et al., Gut, 2010, Vol.59, Suppl.3, P.A102.

- Отбирали статьи с морфологией печени.
- Вывод – ЯМР и протонная магнито-резонансная спектроскопия лучше других исследований для диагностики стеатоза печени.

Рекомендации по лечению НАСГ
AASLD, 2007

1. Снижение веса, коррекция образа жизни
2. **Цитопротекторы**

a. - S-аденозилметионин (гептрал)

b. - фосфатидилхолин

c. - УДХК

3. Антиоксиданты

a. - Витамин Е

b. - Витамин, В 12, Фолиевая кислота

c. - Бетаин

Рекомендации по лечению НАСГ
AASLD, 2007

4. **Сенситайзеры инсулина**

a. - Метформин

b. - Троглитазон

5. Препараты против ожирения

a. - Орлистат

b. - Сибутрамин

6. Пентоксифиллин

7. **Пробиотики**

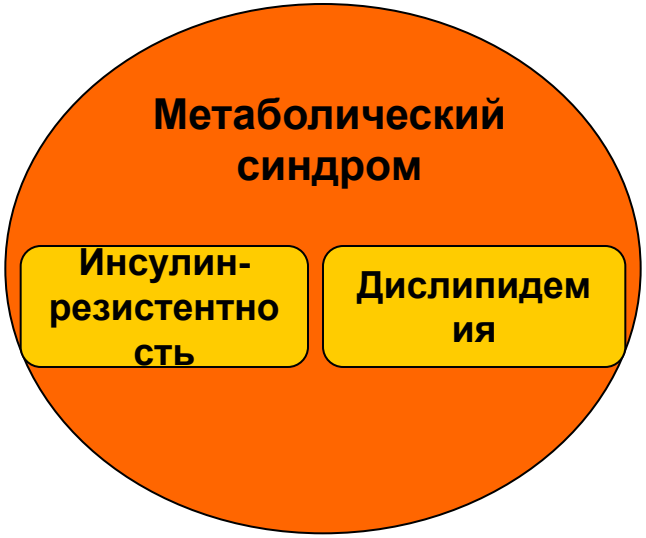
8. Антигиперлипидемические препараты

a. Аторвастатин

b. Правастатин

Лечение неалкогольного стеатогепатита

- Изменение образа жизни
- Снижение веса
- Хирургическое лечение
- Метформин



- Статины
- Эссенциале
- Гептрал

Стеатоз

- Пентоксифилин
- Метформин
- Пробиотики

Воспаление

Оксидативный стресс

- Эссенциале
- Бетаин
- Витамин Е
- Урсодезокси-холиевая кислота

НАСГ

Oh M.K., 2008

AASLD, 2007

Исследования влияния модификации образа жизни на развитие НАСГ

Исследования	Терапия	Дизайн исследования	Количество обследованных	Продолжи-тельность	Аминотранс-феразы
Andersen, 1991	Диета	Открытое	41	4-23 месяца	Улучшение
Ueno et al., 1997	Диета, физическая нагрузка	Открытое	15	3 месяца	Улучшение
Kugelmas et al., 2003	Диета, физическая нагрузка	Открытое	8	3 месяца	Улучшение
Zhu et al., 2003	Диета, физическая нагрузка	Открытое	34	1 год	Улучшение
Hickman et al., 2004	Диета, физическая нагрузка	Открытое	31	15 месяцев	Улучшение
Huang et al., 2005	Диета	Открытое	16	1 год	Нет различий

Метформин в лечении НАСГ
AASLD, 2007

Исследования	Терапия	Дизайн исследования	Количество обследованных	Продолжи-тельность	Аминотранс-феразы
Marchesini et al., 2001	Метформин	Открытое	14	4 месяца	Улучшение
Uygun et al., 2004	Метформин	Рандоминизи-рованное	17	6 месяцев	Улучшение
Nair et al., 2004	Метформин	Открытое	15	1 год	Кратковре-менное улучшение
Duseja et al., 2004	Метформин	Случай-контроль	7	6 месяцев	Улучшение
Schwimmer et al., 2005	Метформин	Открытое	10	6 месяцев	Улучшение
Bugianesi et al., 2005	Метформин	Рандоминизи-рованное	55	6 месяцев	Улучшение

Метаанализ

Инсулин. сентит. в лечении НАСГ

Rakoski M. et al; Al.Ph. Ther., 2010, Nov, 32 (10), 1211-1221, USA

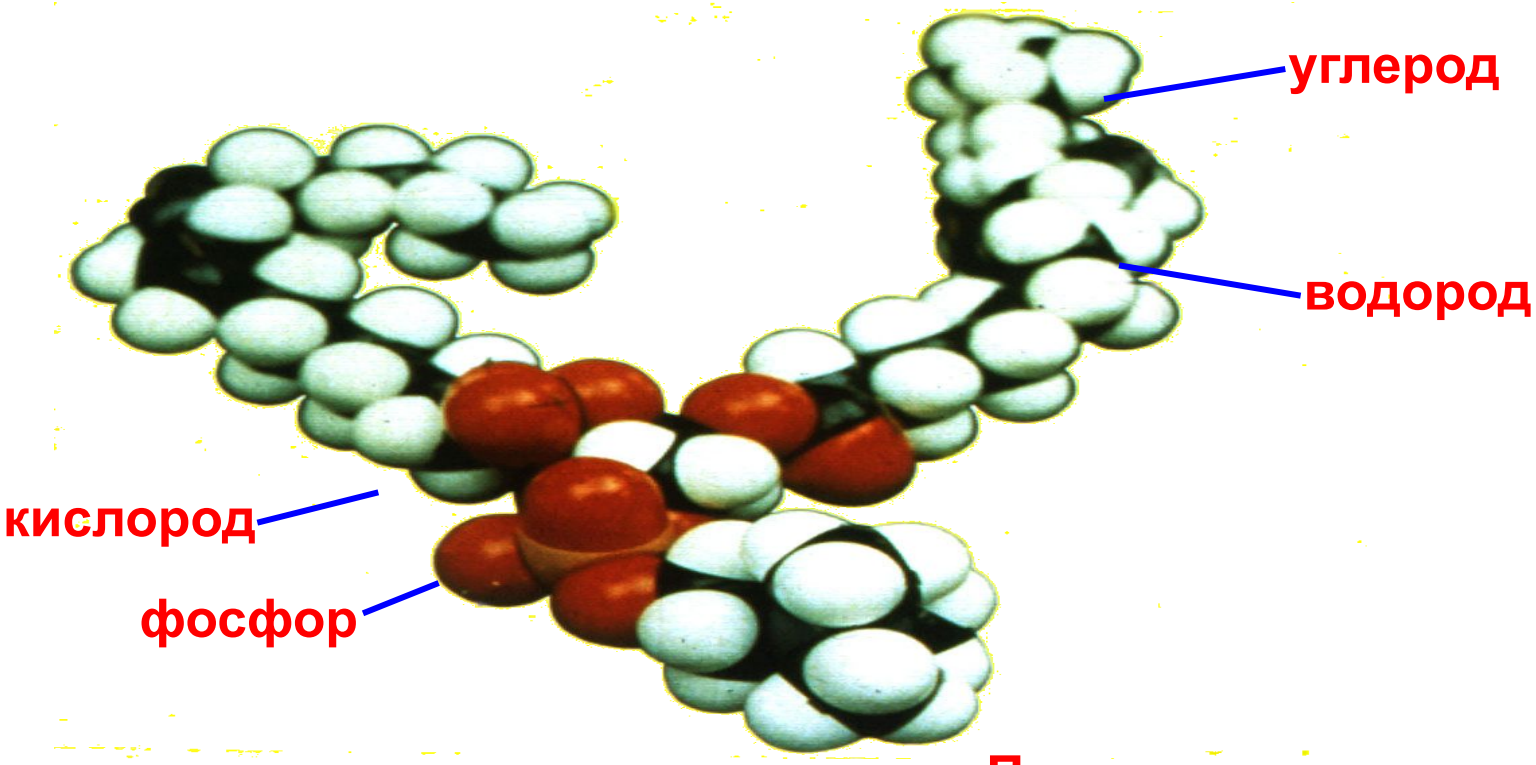
Отобрали 9 трайлов.

Глитазоны эффективны для лечения НАСГ, особенно без сах. диабета

(p**< 0,001).**

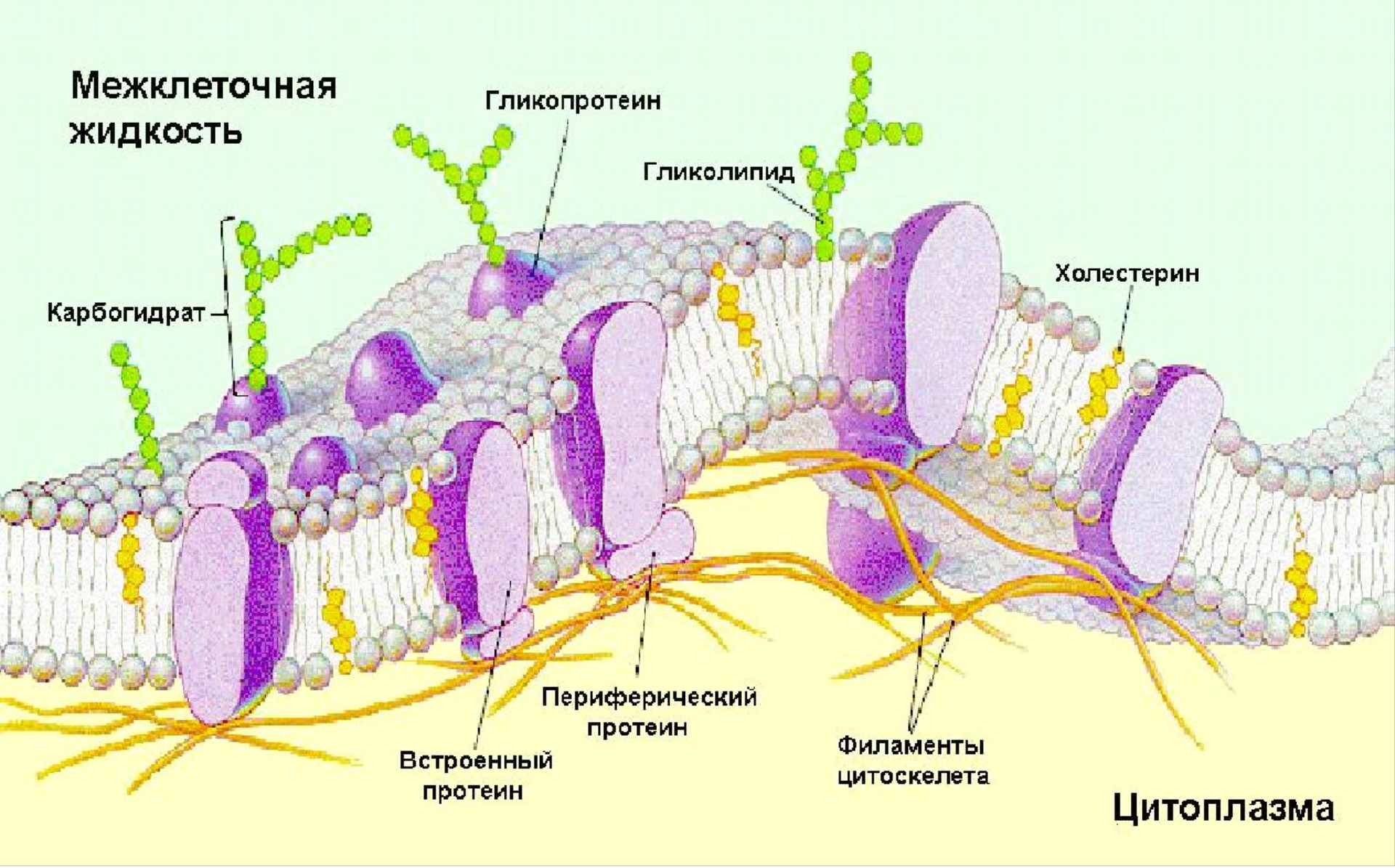
Метформин не влияет на клинику НАСГ.

Эссенциале (Фосфатидилхолин)

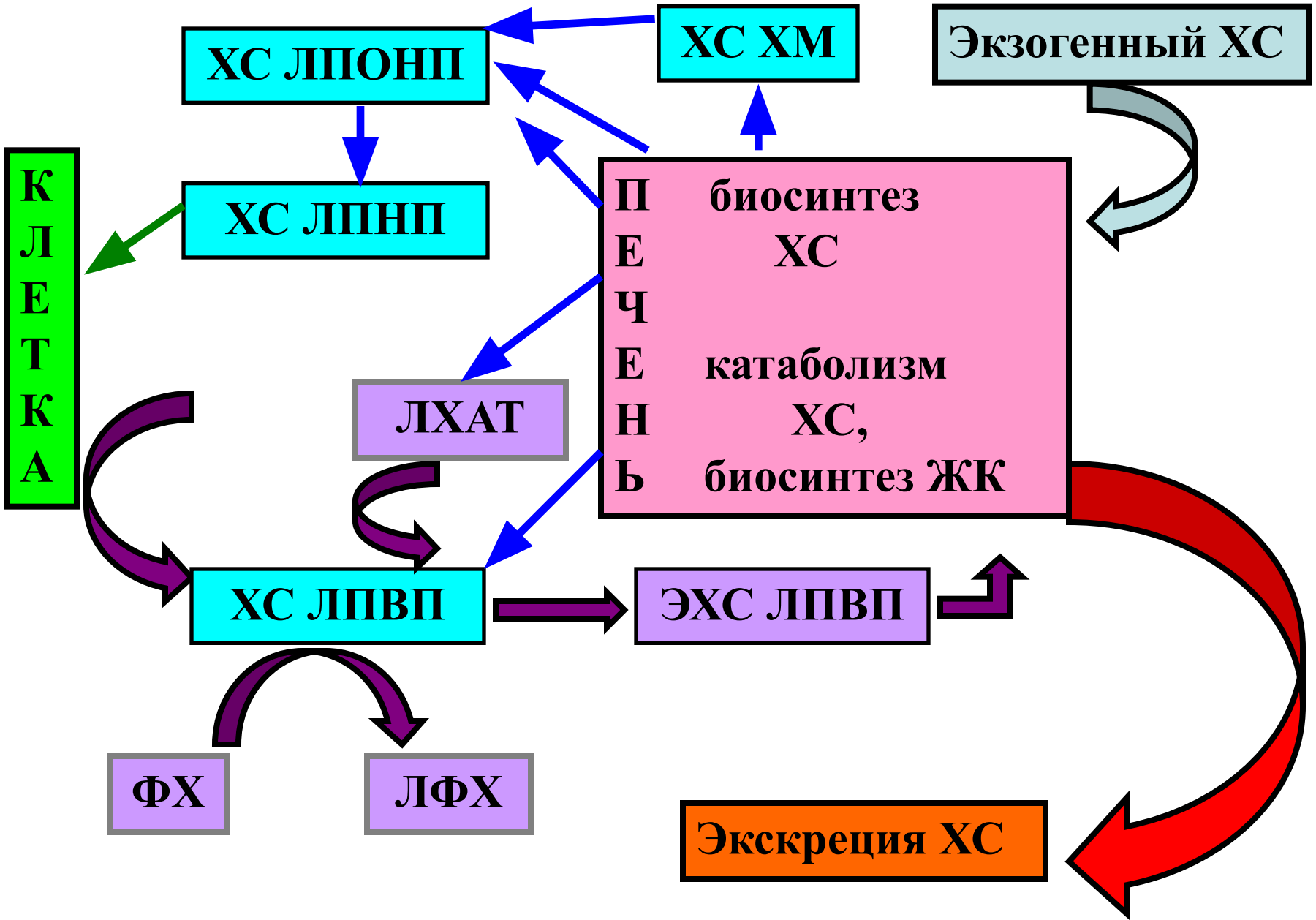


Эссенциале
Haber P.S. et al., 2003

Фосфатидилхолин работает как антиоксидант, регулирует активность CYP2E1, восстанавливает активность S-аденозилметионин синтетазы, снижает активацию звездчатых клеток и синтез коллагена.


Межклеточная жидкость
Гликопротеин
Гликолипид
Карбогидрат
Холестерин
Периферический протеин
Встроенный протеин
Филаменты цитоскелета
Цитоплазма

Обмен холестерина в организме

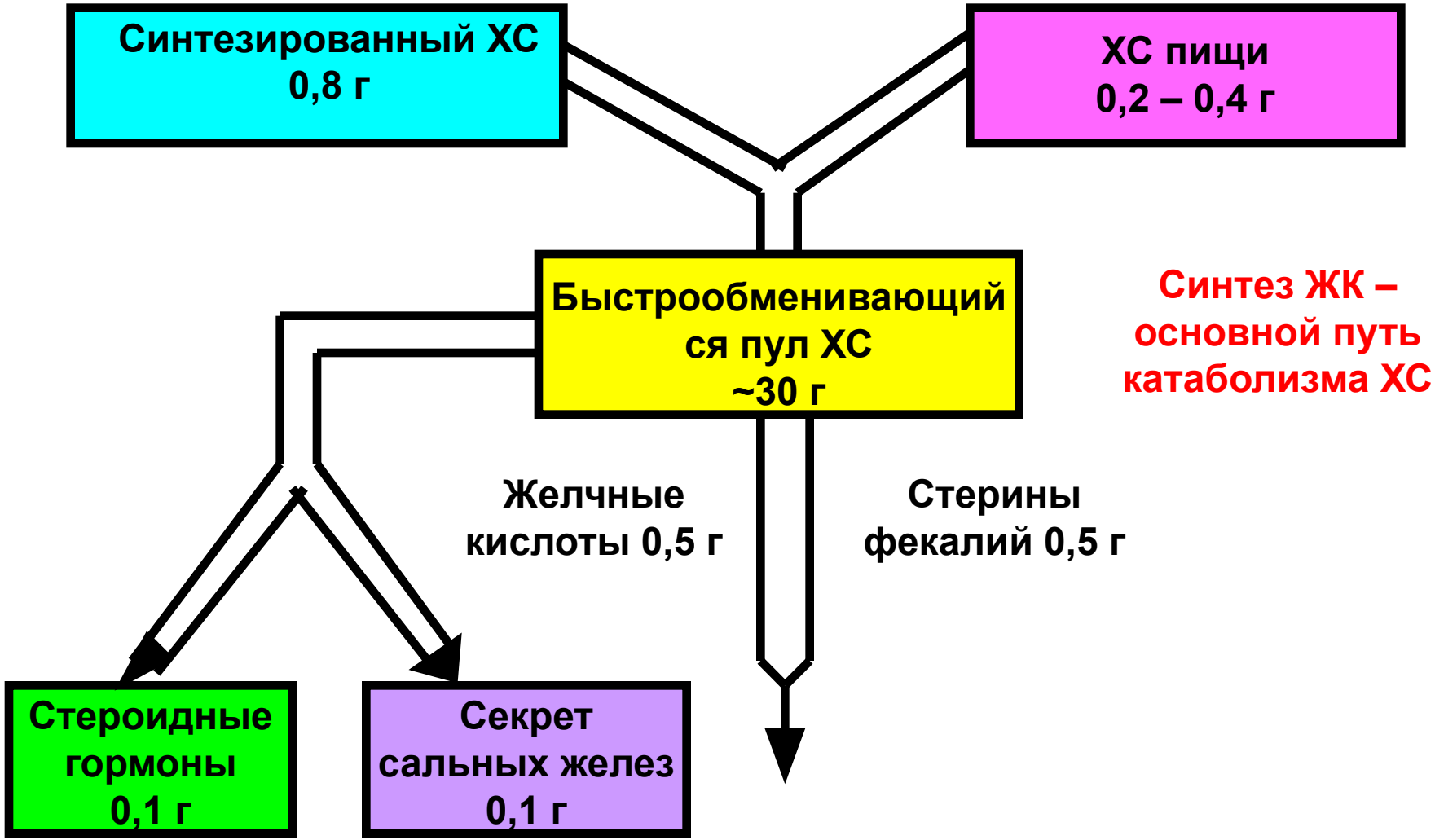


Механизм обратного транспорта холестерина

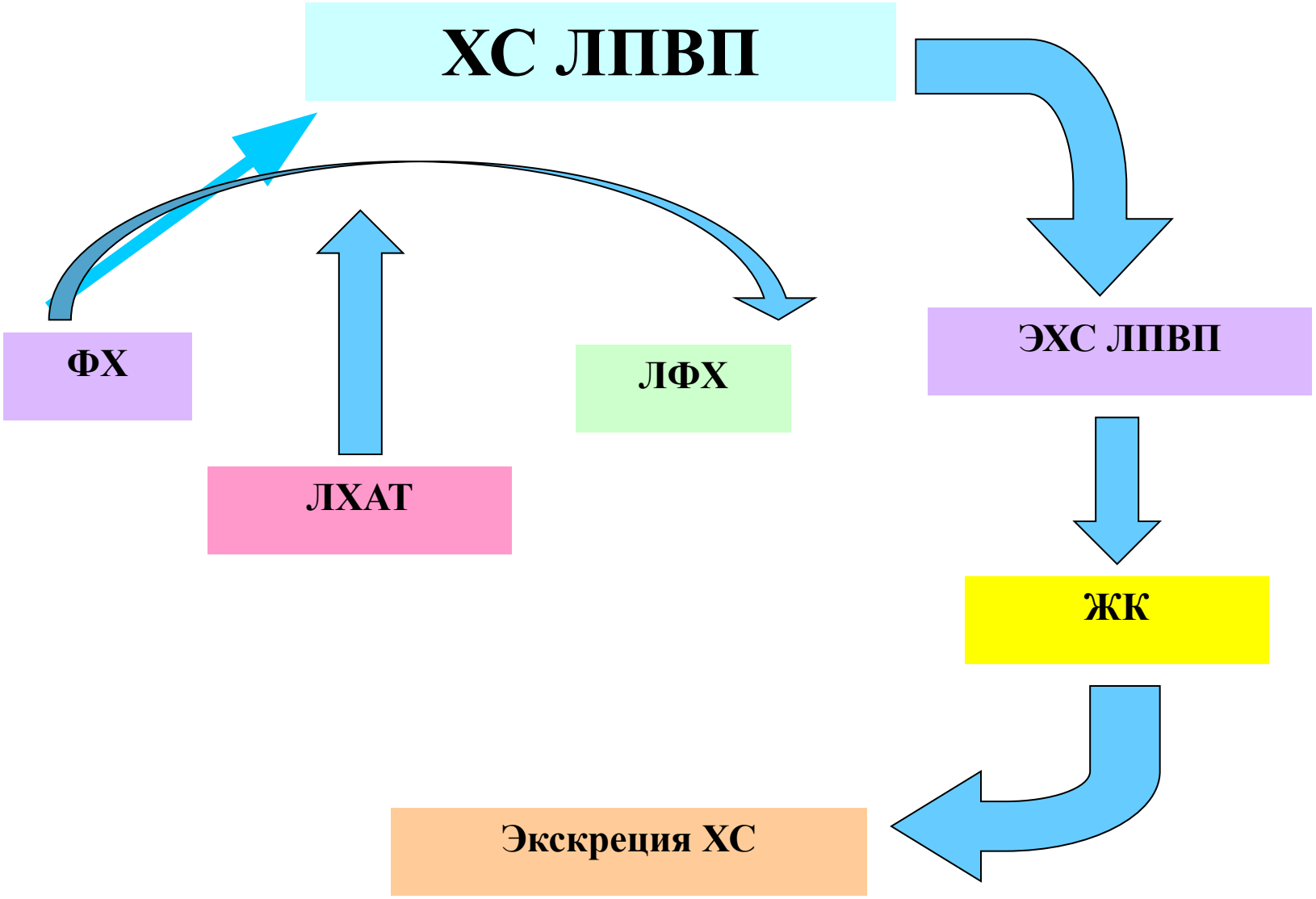
- Переход свободного холестерина из периферических клеток на пре-β1-ЛПВП
- Эстерификация свободного холестерина с помощью фермента ЛХАТ
- Перенос эфиров ХС с ЛПВП на апо-В содержащие липопротеины с помощью белка, переносящего эфиры холестерина (CETP)
- Окисление эфиров холестерина в печени до желчных кислот.

D.J. Betterige, 1996.

Баланс холестерина в организме человека



Роль ФХ в биосинтезе желчных кислот



ГЕПТРАЛ
УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- **Трансметилирование**

Синтез белков, гормонов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов, нейромедиаторов

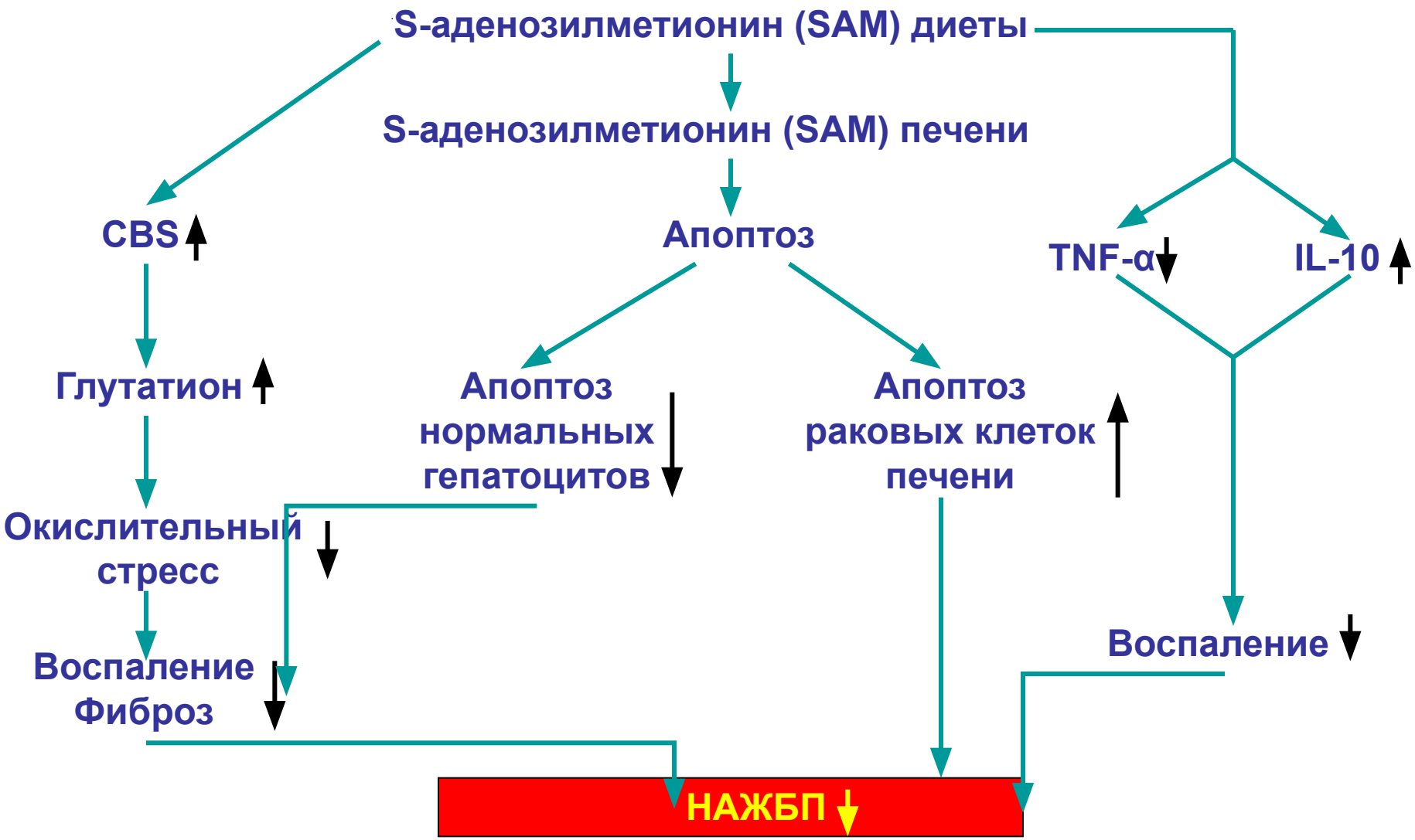
↓

- **Восстановление текучести и поляризации клеточной мембраны**
- **Обеспечение молекулярного транспорта**
- Деление и дифференцировка клеток
- Восстановление активности ферментных систем
- Синтез желчи

Инструкция по применению Гептрала в России 26.04.2004

Механизм действия Гептрала

Purohit V. et al, 2007



ГЕПТРАЛ
ДОЗИРОВАНИЕ

- **Внутрь** 800 – 1600 мг/сут от 2-4 нед до 3-х и более мес
- **При необходимости интенсивной терапии**

  1 этап лечения: в первые 2-3 недели лечения 400 мг – 800 мг в сутки в/в капельно или в/м. Порошок растворяют только в специально прилагаемом растворителе (р-р L-лизина).

  2 этап лечения: поддерживающая терапия –800-1600 мг внутрь между приемами пищи от 2-4 нед до 3-х и более мес.
- Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая; желательно их принимать в первой половине дня

Инструкция по применению Гептрала в России 26.04.2004

Взаимосвяь метаболизма Гептрала и Фосфатидилхолина

Фосфатидилхолин образуется в организме человека при метилировании фосфатидилэтаноламина. Донатором метиловых групп является аденозилметионин (Neuschwander-Tetri B.A.,

Am. J. Gastr., 2001,V. 96, N 9, 2534-2536.)

ЛЕЧЕНИЕ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ
AASLD, 2007

Урсодезоксихолевая кислота

Merriman R.B., 2007

Механизм действия:

Влияние на пул желчных кислот,

антиапоптотическое,
цитопротективное,
иммуномодулирующее действие

EASL
Copenhagen, April 22-26, 2009

V. Ratziu et al. (France)

Методы

126 больных НАСГ

62 пациента получали УДХК в дозе 28-35 мг/кг в день - 1 год

64 пациента получали плацебо

EASL

Copenhagen, April 22-26, 2009

V. Ratziu et al. (France)

Заключение

- Высокие дозы УДХК хорошо переносятся
- Снижается уровень трансаминаз
- Улучшаются уровень глюкозы в крови
- Снижаются маркеры фиброза печени

Пробиотики

для лечения НАСГ

AASLD, 2007; EASL, 2008;
Oh M.K. et al, 2008

Функции флоры кишечника:

Защитная

Структурная

Метаболическая

EASL

Copenhagen, April 22-26, 2009

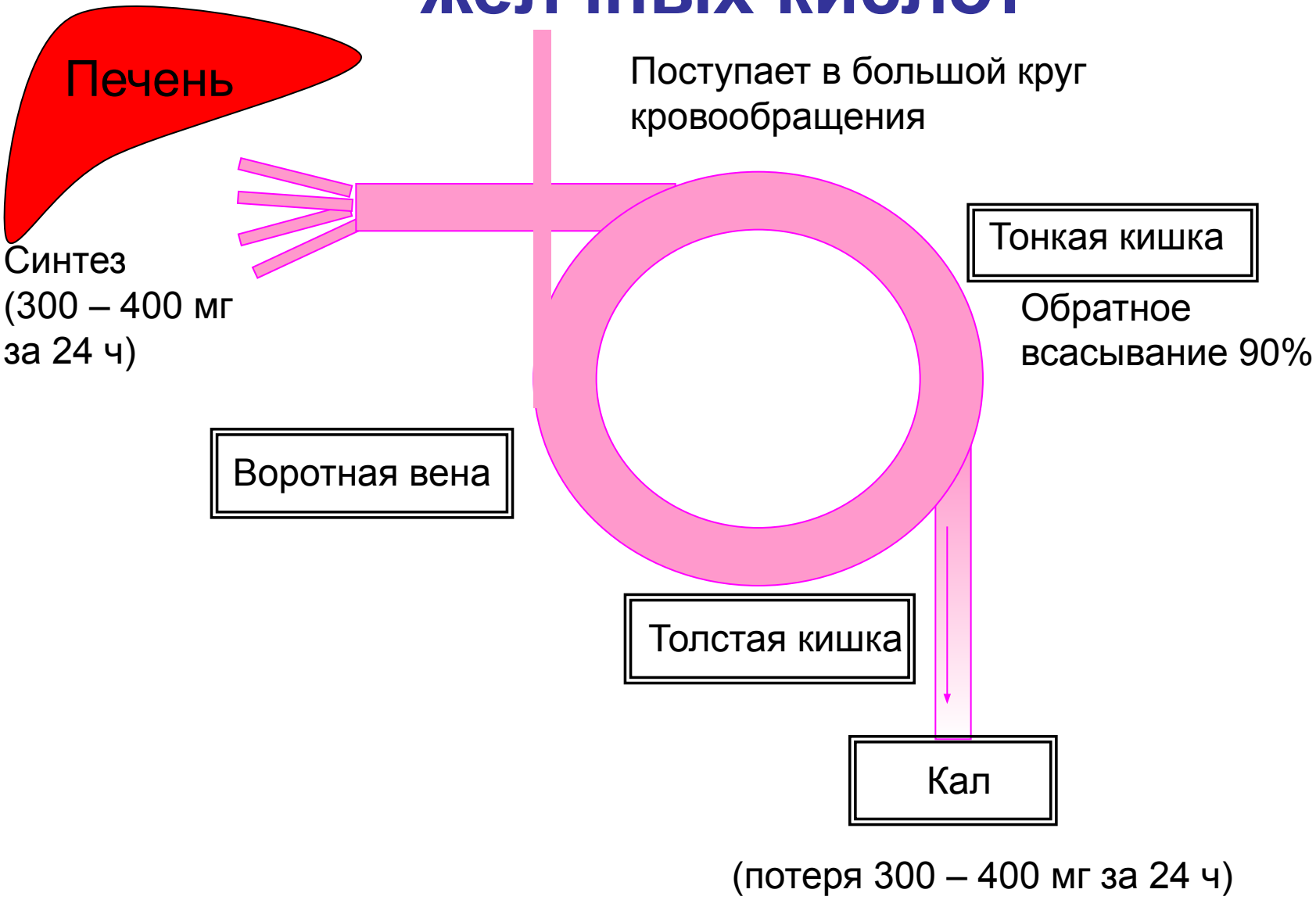
De Minicis S. et al. (Italy)

Изменение бактериальной флоры кишечника может быть одним из методов лечения стеатоза печени и профилактики фиброза (эксперимент).

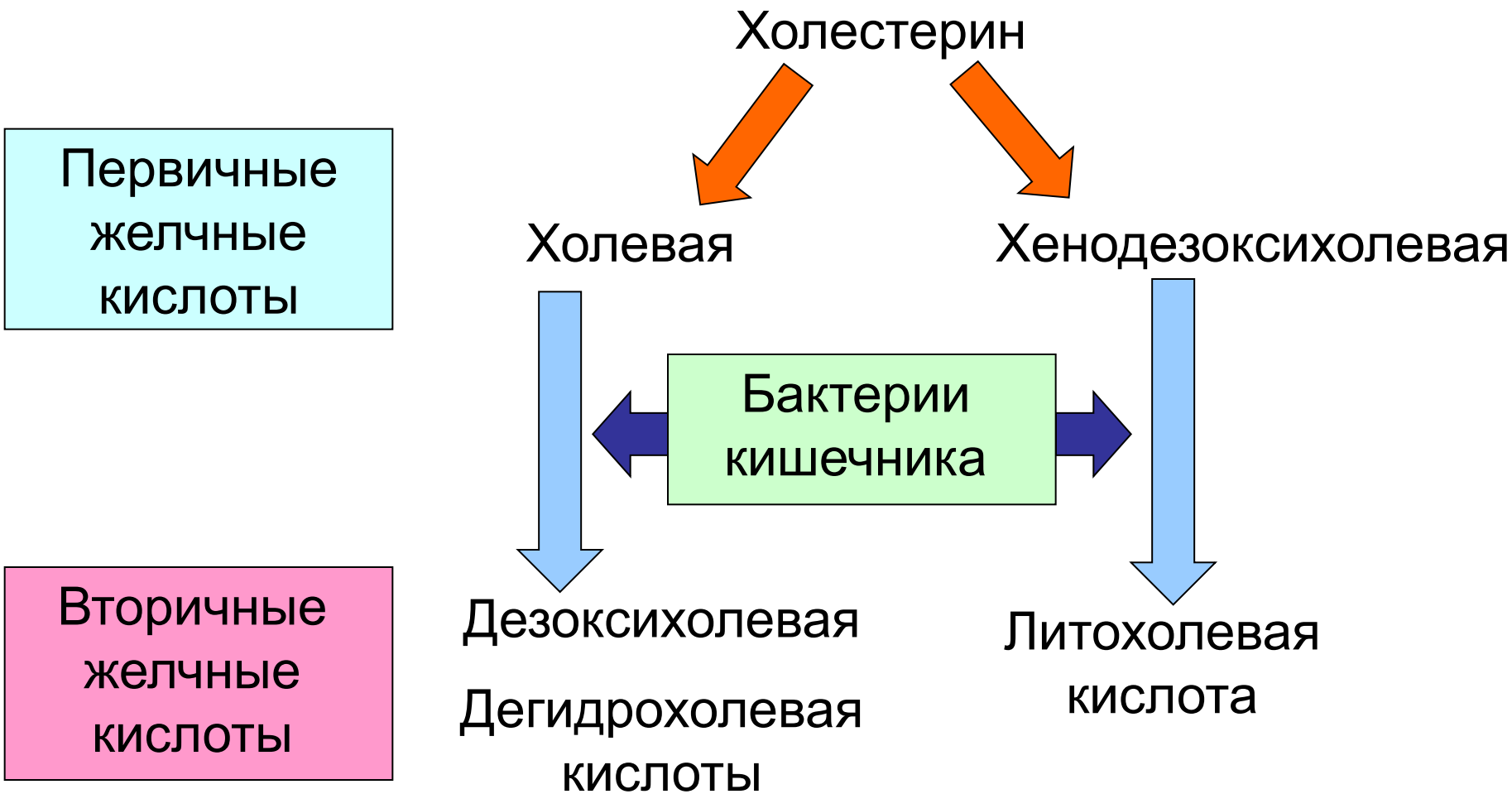
Cohen D.E.
(USA) 2008

Огромное влияние на метаболизм холестерина в организме оказывает всасывание в кишечнике.

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот



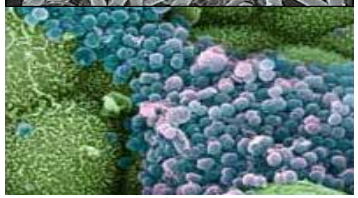
Образование вторичных желчных кислот



Линекс

Bifidobacterium infantis v.liberorum

Lactobacillus acidophilus



Enterococcus faecium

Бактерии, входящие в состав Линекса, прошли дезинтеграционный тест в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи. Отобраны только кислотоустойчивые штаммы

Пентоксифиллин для лечения НАСГ

AASLD, 2007; EASL, 2008;
Oh M.K. et al, 2008;

ПФ – ингибитор TNF-α

ПФ в дозе 1200 мг в день в течение 6 месяцев (Satapathy S.K., et al., 2004) применяли у 18 человек и в дозе 1600 мг в день в течение 12 месяцев у 20 человек (Adams L.A., et al., 2004) эффективен в лечении НАСГ.

Заключение

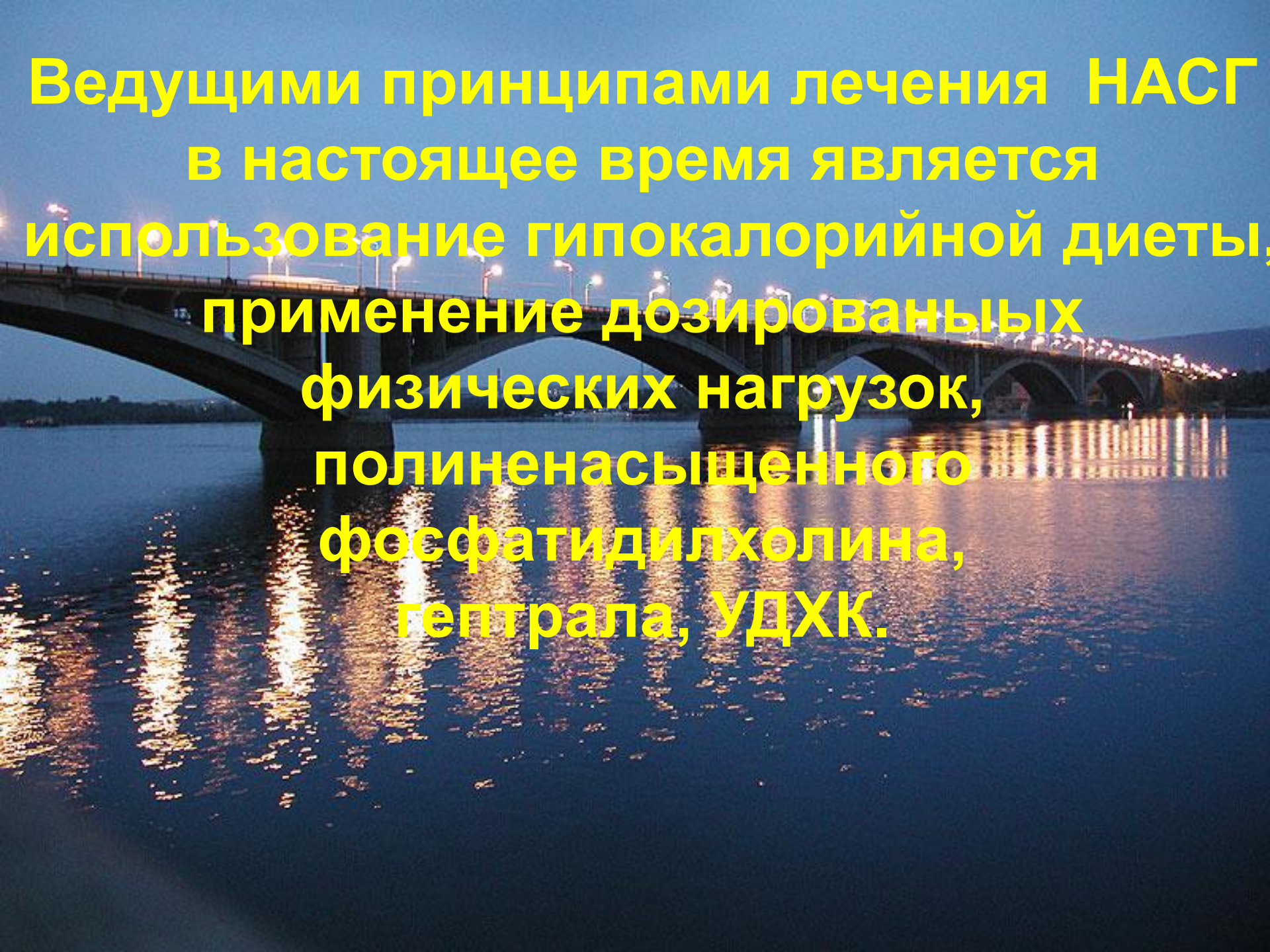
Зарегистрированный уровень патологии соответствует результатам эпидемиологических исследований взрослого населения Западной Европы и Северной Америки.

Заключение

Ведущими факторами риска НАЖБП в обследованной популяции являются увеличение возраста, метаболический синдром и его компоненты: абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия и сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония. Ассоциация НАЖБП с метаболическим синдромом позволяет считать эту патологию междисциплинарной.

Заключение

Особенное внимание следует обратить на недостаточную осведомленность врачей и пациентов о сущности диагностических критериев и методах лечения НАЖБП, так как до нашего исследования только 0,5% пациентов в общей популяции знали о наличии у них патологии печени.



Ведущими принципами лечения НАСГ в настоящее время является использование гипокалорийной диеты, применение дозированыых физических нагрузок, полиненасыщенного фосфатидилхолина, гептрала, УДХК.