

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.





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



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.



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



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.



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.



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.



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



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».

Внок Методы

Диагностика метаболического синдрома

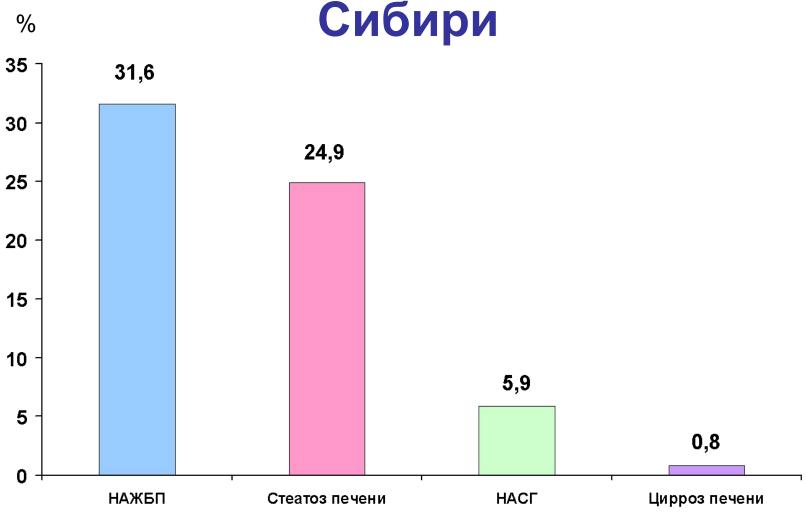
рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2007г.):

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

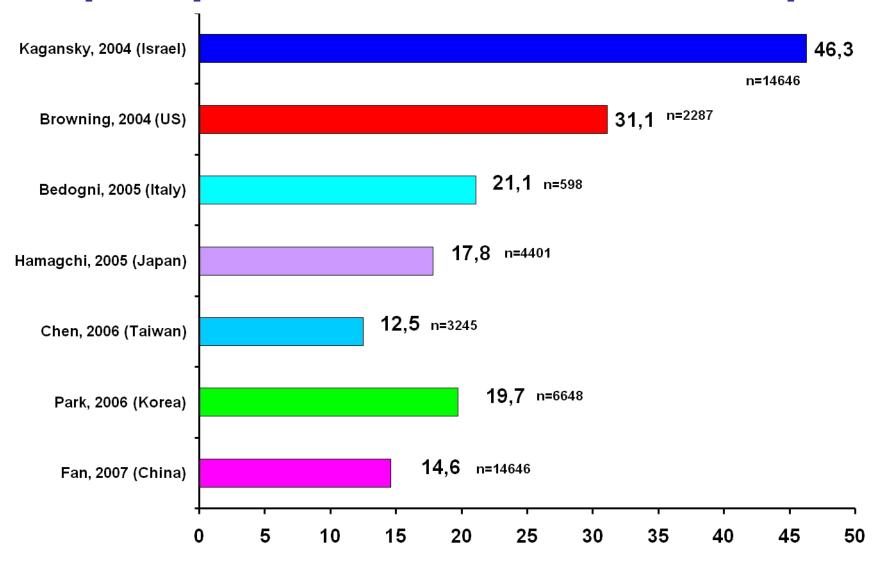
- артериальная гипертония (АД ≥130/80 мм рт.ст.),
- повышение уровня триглицеридов (≥1,7 ммоль/л),
- ↓ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин),
- ↑ XC ЛПНП (>3,0 ммоль/л),
- гипергликемия натощак (≥6,1 ммоль/л).

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

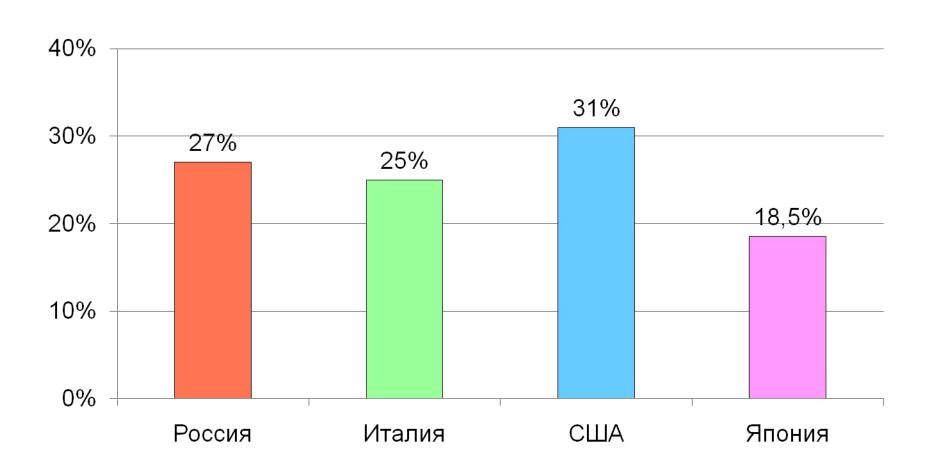
Распространенность НАЖБП у взрослого городского населения



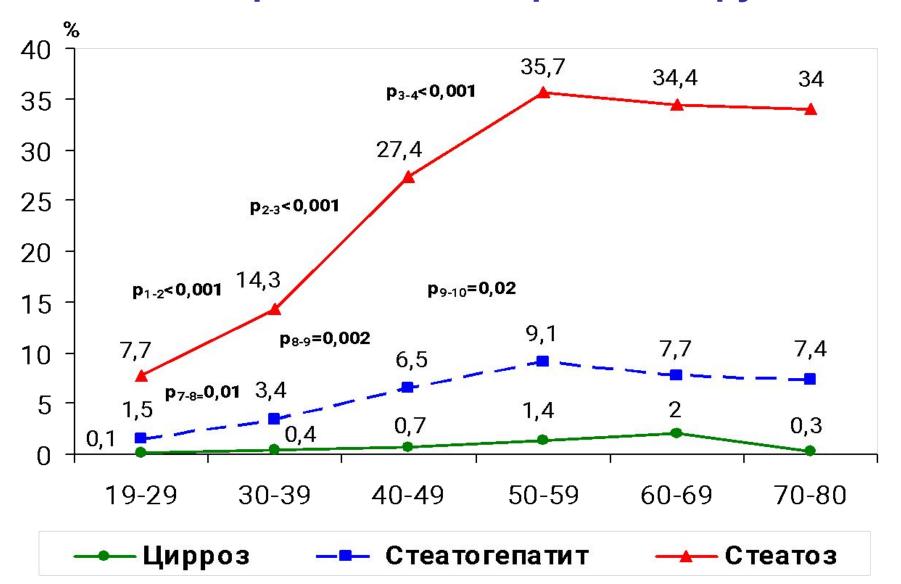
Распространенность НАЖБП в мире



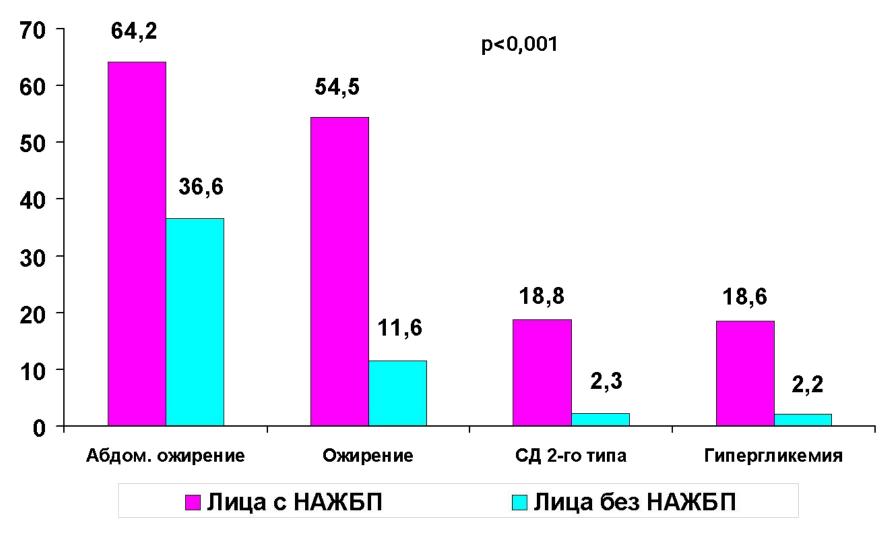
Распространенность НАЖБП в России и других странах мира



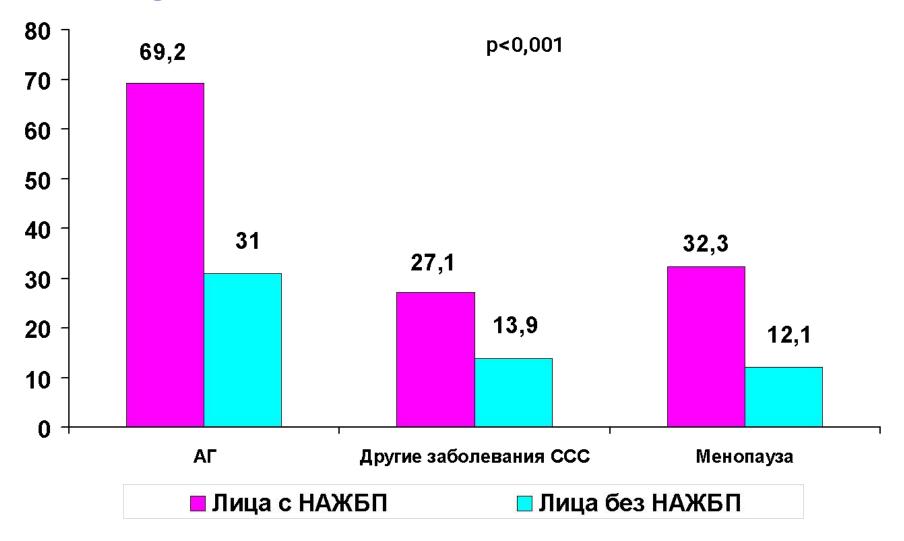
Распространенность нозологических форм НАЖБП в различных возрастных группах



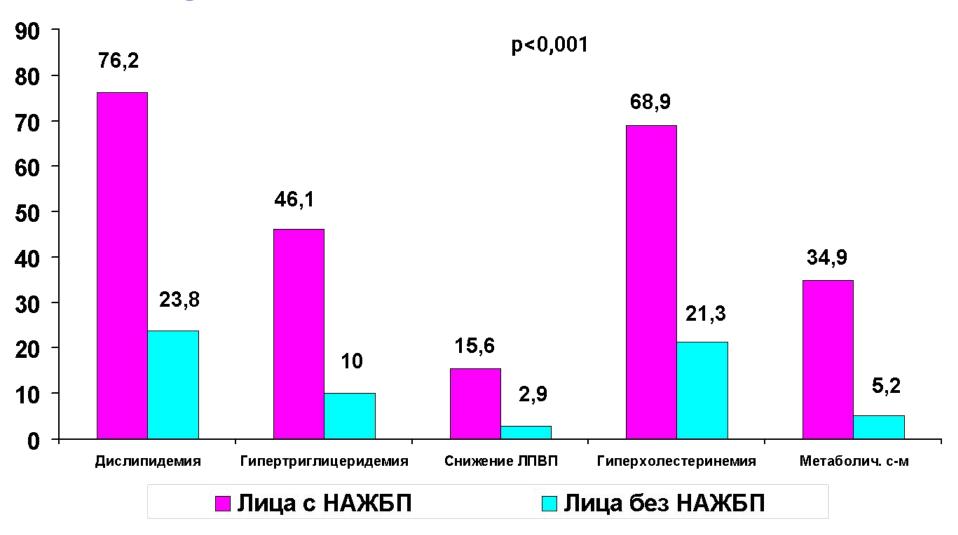
Факторы риска НАЖБП у населения Сибири



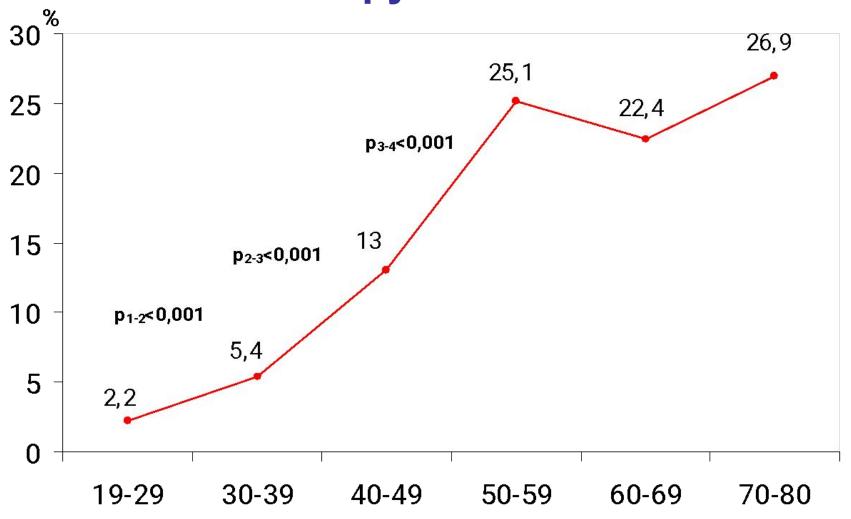
Факторы риска НАЖБП у населения Сибири



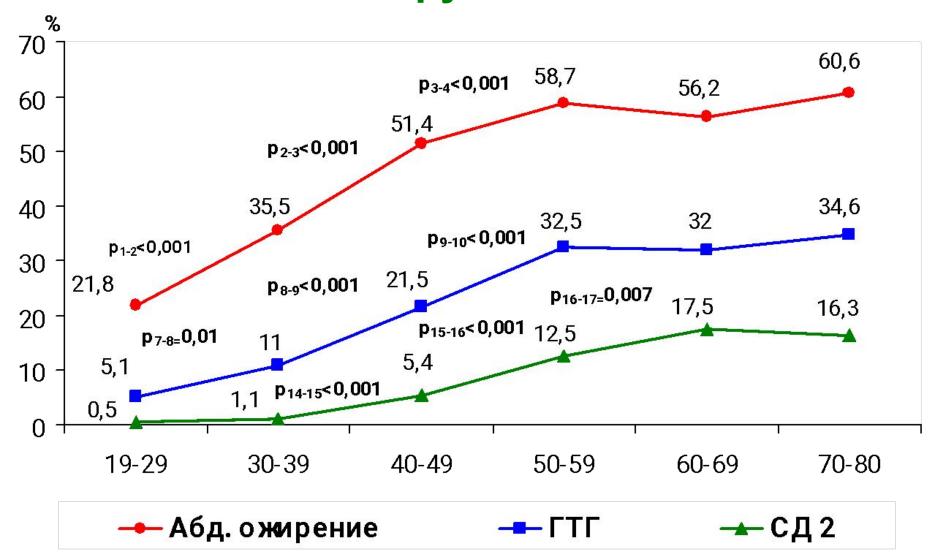
Факторы риска НАЖБП у населения Сибири



Распространенность метаболического синдрома в различных возрастных группах



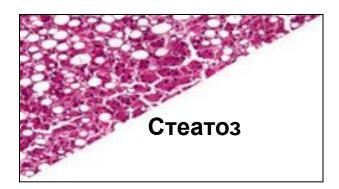
Распространенность факторов риска НАЖБП в различных возрастных группах



Патогенез НАСГ



- •Жирные кислоты
- •Адипонектин
- •Лептин
- •Ангиотензин ІІ
- •IL-6



Потенциальные факторы, вызывающие развитие НАСГ

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

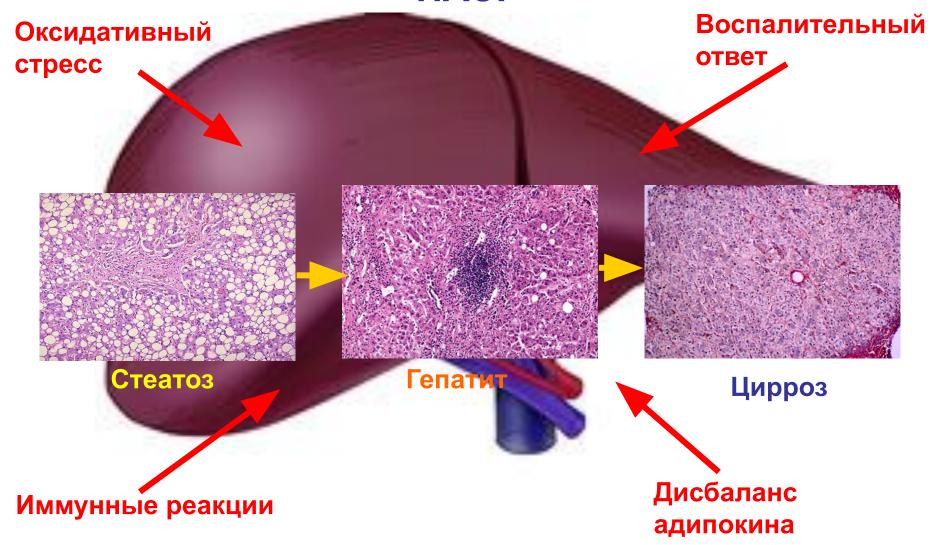




16th United European Gastroenterology Week

October 18-22, 2008 Vienna · Austria

Патогенетические механизмы развития НАСГ





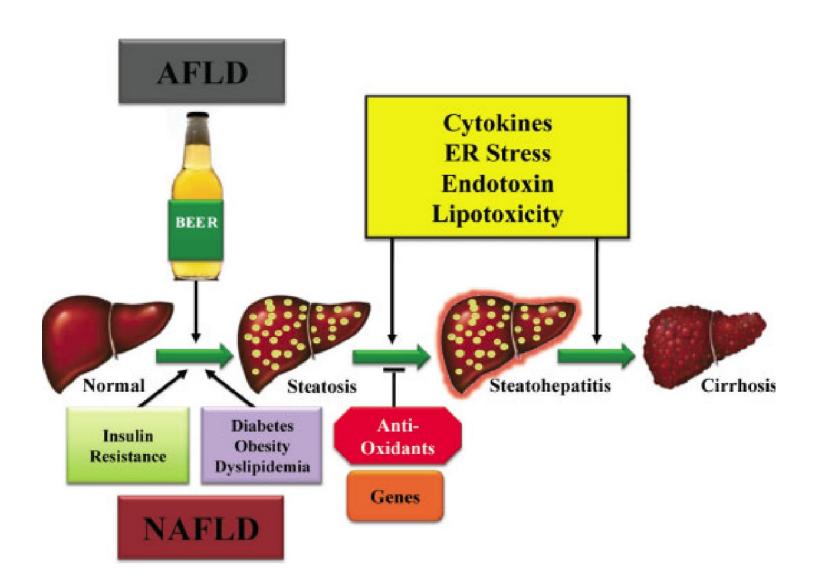
EASL Copenhagen, April 22-26, 2009

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

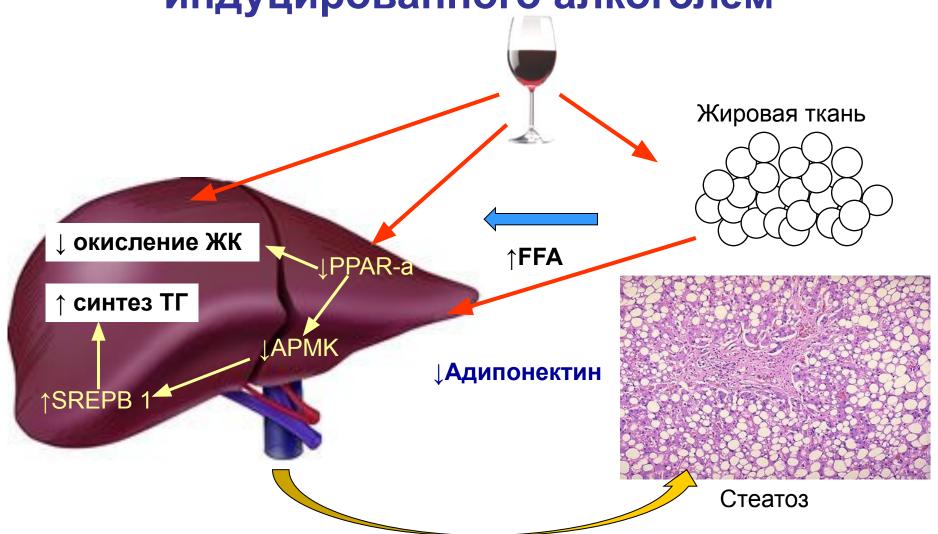




16th United European Gastroenterology Week

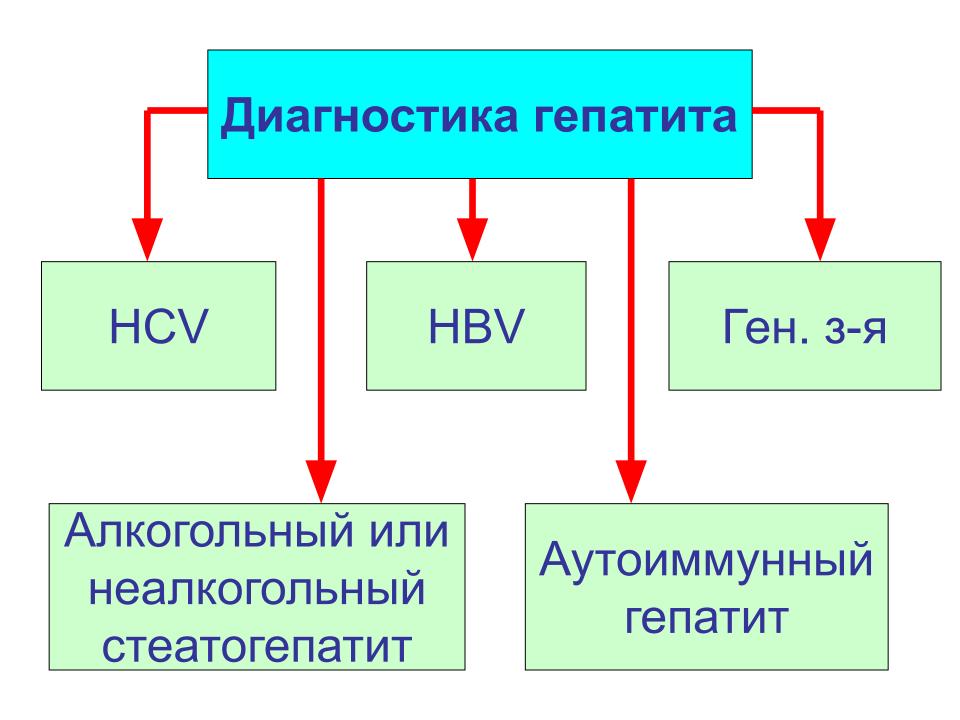
October 18-22, 2008 Vienna · Austria

Механизмы стеатоза печени, индуцированного алкоголем



Ludwig J. et el (1980), USA

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



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. ΓΓΤΠ > N
- 6. AЛT > 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 магниторезонансная спектроскопия лучше других исследований для диагностики стеатоза печени.

Рекомендации по лечению НАСГ AASLD, 2007

- 1. Снижение веса, коррекция образа жизни
- 2. Цитопротекторы
- а. S-аденозилметионин (гептрал)
- b. фосфатидилхолин
- с. УДХК
 - 3. Антиоксиданты
- а. Витамин Е
- b. Витамин, В 12, Фолиевая кислота
- с. Бетаин

Рекомендации по лечению НАСГ AASLD, 2007

- 4. Сенситайзеры инсулина
- а. Метформин
- b. Троглитазон
 - 5. Препараты против ожирения
- а. Орлистат
- b. Сибутрамин
- 6. Пентоксифиллин
- 7. Пробиотики
- 8. Антигиперлипидемические препараты
- а. Аторвастатин
- b. Правастатин

Лечение неалкогольного стеатогепатита



AASLD, 2007

Исследования влияния модификации образа жизни на развитие НАСГ

15

8

34

31

16

3 месяца

3 месяца

1 год

15 месяцев

1 год

Улучшение

Улучшение

Улучшение

Улучшение

Нет

различий

на развитие НАСГ								
Исследования	Терапия	Дизайн исследования	Количество обследованных	Продолжи- тельность	Аминотранс- феразы			
Andersen, 1991	Диета	Открытое	41	4-23 месяца	Улучшение			

Открытое

Открытое

Открытое

Открытое

Открытое

Ueno et al.,

Kugelmas et

al., 2003

Zhu et al.,

Hickman et

Huang et al.,

al., 2004

2005

2003

1997

Диета,

физическая

нагрузка

Диета,

физическая

нагрузка

Диета,

физическая

нагрузка

Диета,

физическая

нагрузка

Диета

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

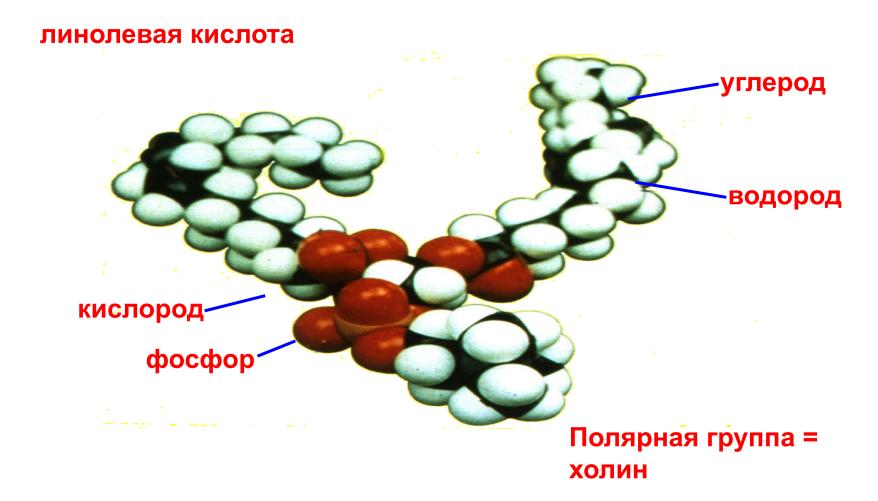
Отобрали 9 трайлов.

Глитазоны эффективны для лечения НАСГ, особенно без сах. диабета (p< 0,001).

Метформин не влияет на клинику НАСГ.

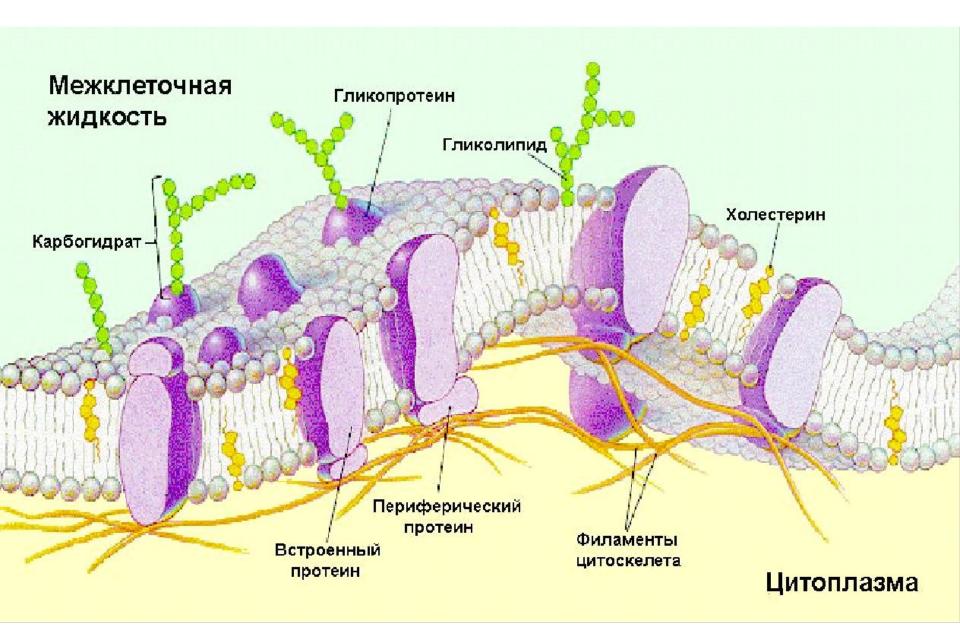
Эссенциале (Фосфатидилхолин)

линолевая кислота

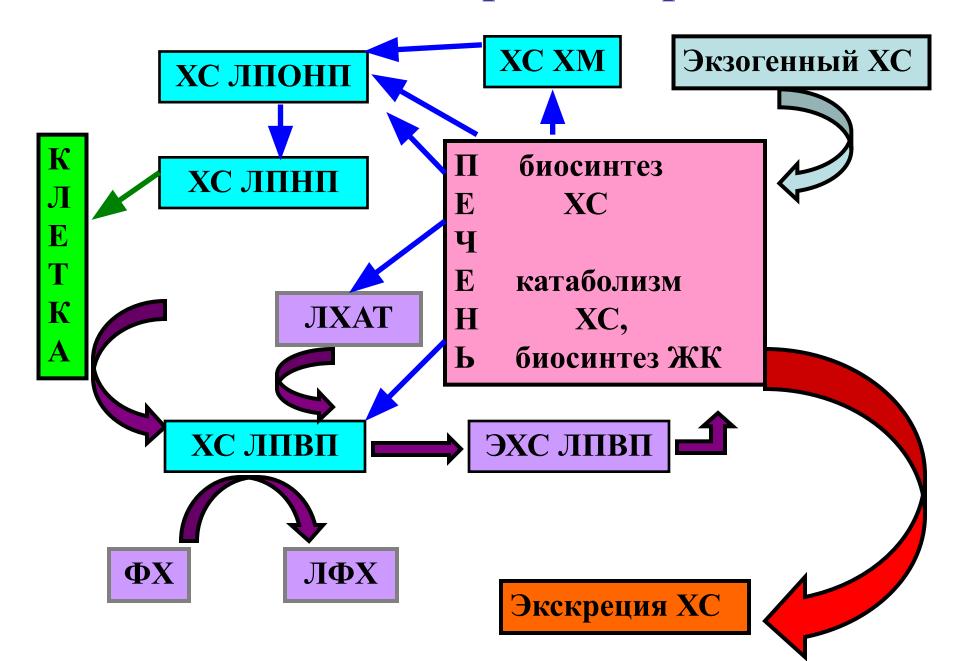


Эссенциале Haber P.S. et al., 2003

Фосфатидилхолин работает как антиоксидант, регулирует активность СҮР2Е1, восстанавливает активность S-аденозилметионин синтетазы, снижает активацию звездчатых клеток и синтез коллагена.



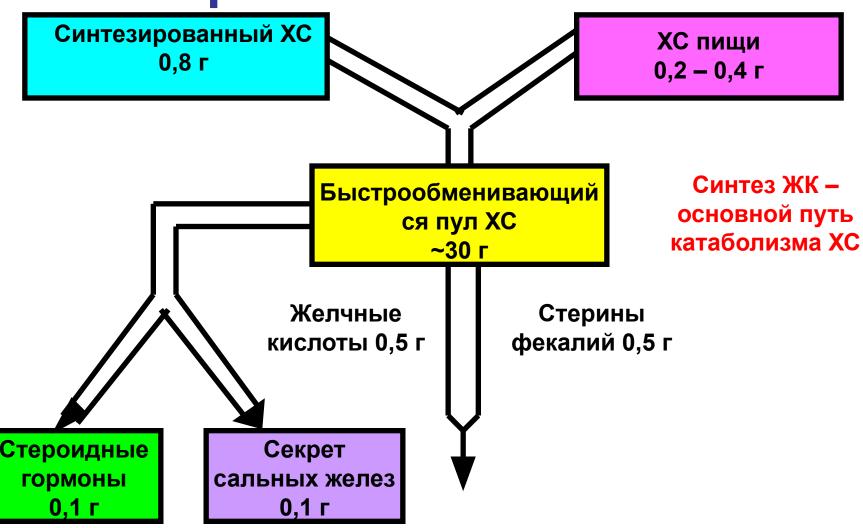
Обмен холестерина в организме



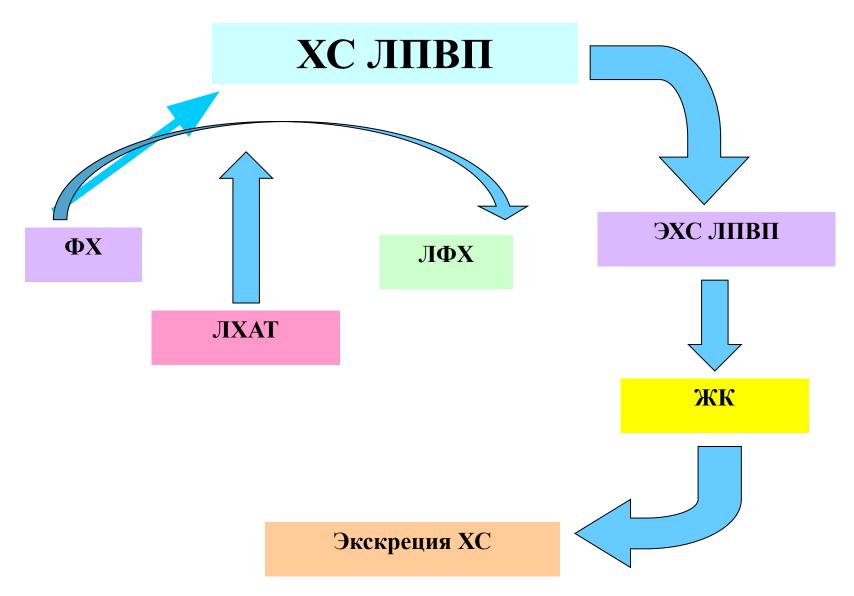
Механизм обратного транспорта холестерина

- 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 (СЕТР)
- 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

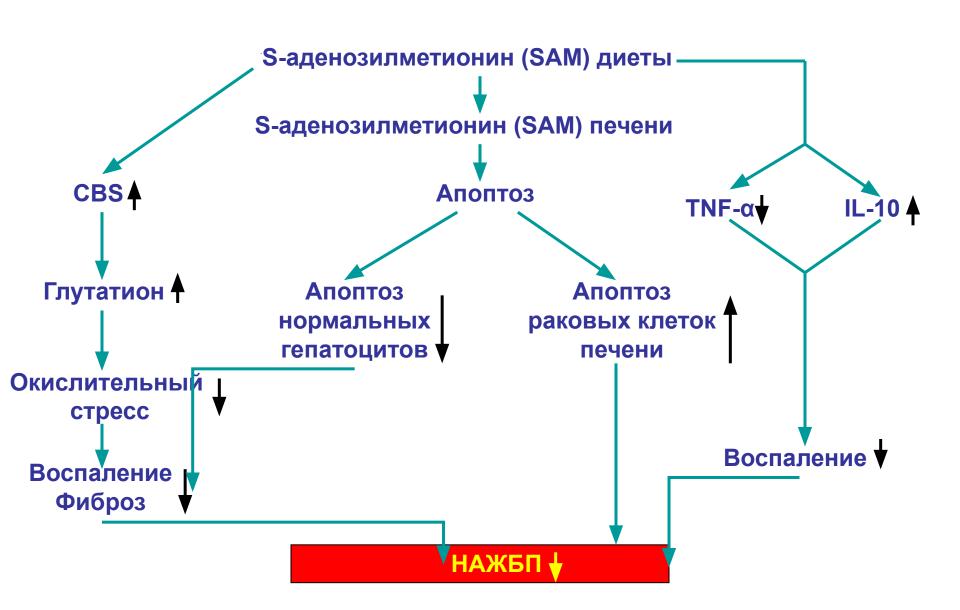
• Трансметилирование

Синтез белков, гормонов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов, нейромедиаторов

- <u>Восстановление текучести и поляризации клеточной мембраны</u>
- Обеспечение молекулярного транспорта
- Деление и дифференцировка клеток
- Восстановление активности ферментных систем
- Синтез желчи

Механизм действия Гептрала

Purohit V. et al, 2007





- **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

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 CTEATO3A 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

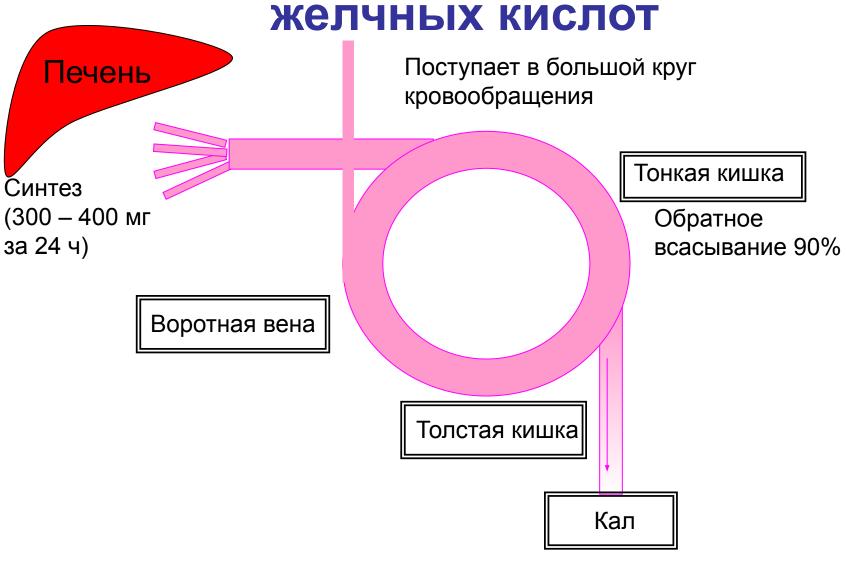
De Minicis S. et al. (Italy)

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

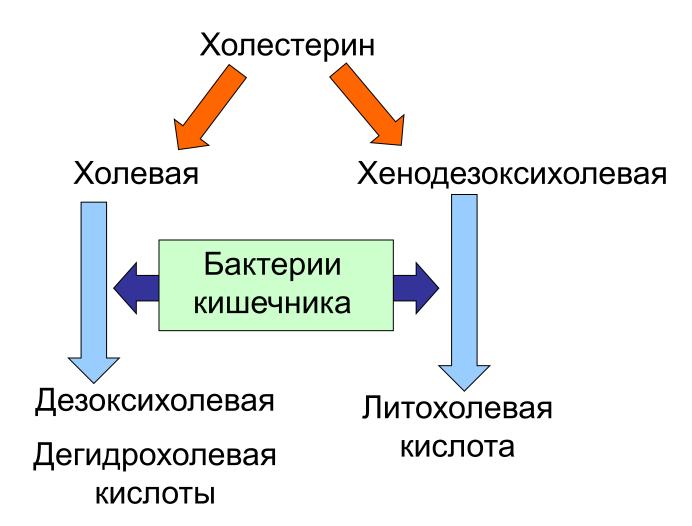


(потеря 300 – 400 мг за 24 ч)

Образование вторичных желчных кислот

Первичные желчные кислоты

Вторичные желчные кислоты



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.

