

Неалкогольная жировая болезнь печени



Мехтиев С.Н.

профессор кафедры госпитальной терапии СПбГМУ им. И.П. Павлова

Клинический пример, пациентка Д., 39 лет

- Менеджер. Работа нервная. На работу и с работы на машине. Вечером до 2-3 часов смотрит телевизор.
- Питается не менее 3 раз в день (диеты не соблюдает):
 - Завтрак – не завтракает
 - Перекус в 11 часов – сыр, кофе, выпечка
 - Обед – салат, кофе, булочка
 - Ужин – мясо/рыба с гарниром, десерт, бокал сухого красного вина или пива
 - На ночь баночку пепси с кексом



Жалобы:

- Периодические головные боли в затылочной области, связанные с повышением и перепадами АД.
- Небольшая утомляемость после привычных нагрузок.
- Избыточный вес.

Анамнез болезни:

3 года страдает ГБ, по поводу которой принимает эналаприл 10 мг х 2 р.д. Максимальное АД-170/95, рабочее АД-135/80 мм.рт.ст. Последний год отмечает частые подъемы АД до 160/90 мм.рт.ст. Всегда была полной. По окончании института, весила около 90 кг. Потом начала постепенно поправляться, на фоне привычного питания вес вырос до 106 кг. Пробовала похудеть, без эффекта.

Утомляемость беспокоит последний год.

Анамнез жизни:

Перенесенные заболевания – ОРВИ.

Вредные привычки:

- Алкоголь с 15 лет, бокал сухого красного вина или пива через день, 1-2 дня в неделю не употребляет алкоголь.
- Курит: 1 пачка сигарет в сутки

Наследственность: про отца не знает, у матери ГБ, ИБС, сахарный диабет (не помнит какой тип, последние несколько лет на инсулинотерапии)

Больная Д. Данные объективного обследования

- Общее состояние удовлетворительное. Рост-172 см, вес-106 кг (ИМТ-35,9 кг/м²).
- Телосложение гиперстеничное. Кожные покровы без особенностей.
- Сердце: левая граница расширена на 1,0 см кнаружи от линии m-cl, тоны ритмичные, Ps-82 в мин., удовлетворительного наполнения, не напряжен. Акцент 2 тона над аортой. АД-145/85 мм рт.ст.
- ЧДД 18 в минуту, дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются
- Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот правильной формы, несколько вздут, равномерно участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный.
- Печень + 2,0 см из под реберной дуги, размер 15:14:15 см, край ровный, эластичный. Селезенка не увеличена. Пальпация других зон - безболезненна

Какова этиология увеличения печени у пациентки Д.?

-Неалкогольная

-Алкогольная

-Лекарственная

1 алкогольная единица (АЕ) (стандартная доза) 10 г спирта

250 мл пива 4,8% =
100 мл сухого вина (12%) =
70 мл крепленого вина (18%) =
30 мл крепких напитков (40%).



- -мужчины – **до 21 АЕ в неделю**
- -женщины – **до 14 АЕ в неделю**

Сколько единиц выпивает больная Д.?

(бокал сухого красного вина или пива через день или ежедневно, 1-2 дня в неделю не употребляет алкоголь)

250 мл пива 4,8% =
100 мл сухого вина (12%) =
70 мл крепленого вина (18%) =
30 мл крепких напитков (40%).



- -мужчины – **до 21 АЕ в неделю**
- -женщины – **до 14 АЕ в неделю**

Больная Д. выпивает до 6 АЕ в неделю

250 мл пива 4,8% =
100 мл сухого вина (12%) =
70 мл крепленого вина (18%) =
30 мл крепких напитков (40%).



- -мужчины – **до 21 АЕ в неделю**
- -женщины – **до 14 АЕ в неделю**

Больная Д., предварительный диагноз:

- § Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 3
- § Ожирение 2 ст.
- § НЖБП



План обследования пациентки Д.:

§ Лабораторные методы:

- Клинический анализ крови и общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, глюкоза, липидограмма, протеинограмма
- коагулограмма
- HBsAg, anti-HBcor, anti-HCV
- Копрограмма

§ Инструментальные методы:

- ЭКГ
- Ультрасонография (УЗИ)



Дополнительное обследование пациентки Д.:

- Ig G, M, ANA, anti-LKM-1, ASMA, AMA-M2
- Сывороточное железо и % насыщения трансферрина железом, мутации в гене HFE
- Церулоплазмин, суточная экскреция меди с мочой
- Альфа-1-антитрипсин
- Гликемический профиль, HbA1c, инсулин натощак, НОМА
- Моча на микроальбуминурию, СКФ
- Фибромакс

§ Инструментальные:

- ü ФГДС
- ü ЭХО-КГ, ВЭМ
- ü Эластография, эластометрия печени
- ü Биопсия печени

§ Консультации:

- ü офтальмолога

Данные обследования пациентки Д.:

Клинический анализ крови и мочи – без патологии.

Биохимический анализ крови:

- АЛТ-**132**, АСТ-**72**, общий белок-70, ЩФ-200 (N до 220), ГГТП-**74** (N до 40), билирубин общий-11,7
- глюкоза натощак – **6,4** ммоль/л, инсулин-**32** мкЕд/мл
- липаза-25 амилаза-110 (100)
- HCV, HBsAg, aHBcorAg - отрицательны.
- AMA, ANA, ASMA - отрицательны.
- Церулоплазмин, медь, ферритин - 280, ЖСС – в норме.
- Креатинин – 77 мкмоль/л, СКФ-100 мл/мин./1,73 м²

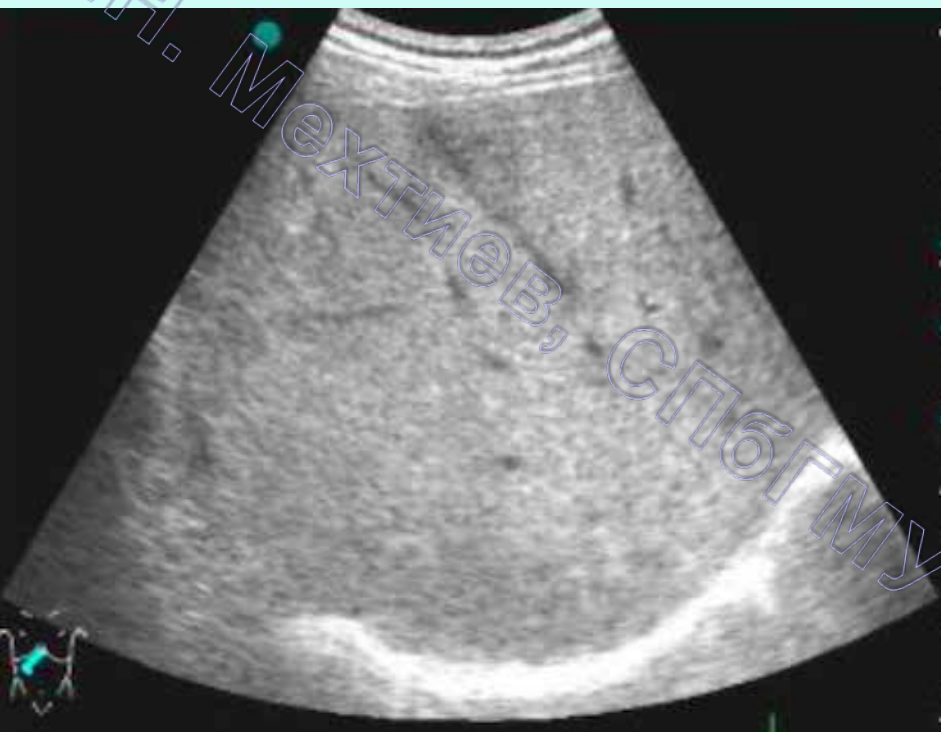
Липидограмма:

- ОХС-**7,1** ТГ-**3,9** ЛПНП-**4,1** ЛПВП-**0,81**
- Копрограмма:**
минимальная амлорея и креаторея. Яйца глистов и гельминты не обнаружены.

Данные обследования пациентки Д.:

- **Альбуминурия – 34 мг/сут,**
СКФ – 81 мл/мин/1,73 м² (СКД-EPI)
- **Биохимический анализ крови:**
 - § Глюкоза венозной плазмы – 6,8 ммоль/ л,
повторно: глюкоза капиллярной крови
натощак – 6,8, после еды – 10,1 ммоль/л
 - § **HbA1c – 6,2%**
- **Консультация окулиста: ангиопатия сетчатки.**

Данные обследования пациентки Д.:



УЗИ: Печень + 2,5 см, гиперэхогенная, контуры ровные, выражен симптом дистального затухания ЭХО-сигнала, холедох не расширен. Желчный пузырь размеры 6,3 x 1,9 см, стенки 2 мм, конкрементов нет. $S1=10,1 \text{ см}^2$. Поджелудочная железа 25x22x28мм, контуры ровные,

- четкие, железа диффузно гиперэхогенна с мелкими гипоэхогенными участками.

Заключение: признаки жирового гепатоза 3 степени

- **ФГДС:** Поверхностная гастропатия, недостаточность кардии. Нр - отрицательный.
- **ЭКГ:** признаки гипертрофии левого желудочка.

Как будем оценивать активность и стадию фиброза в печени у пациентки Д.?

-УЗИ фиброэластография

-Фиброскан

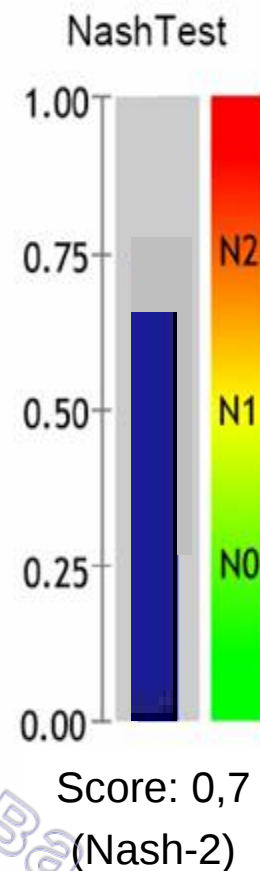
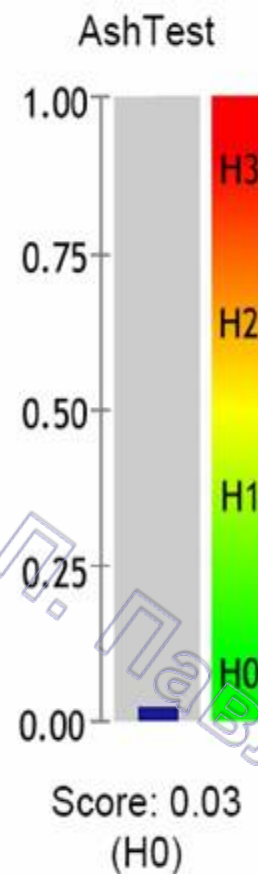
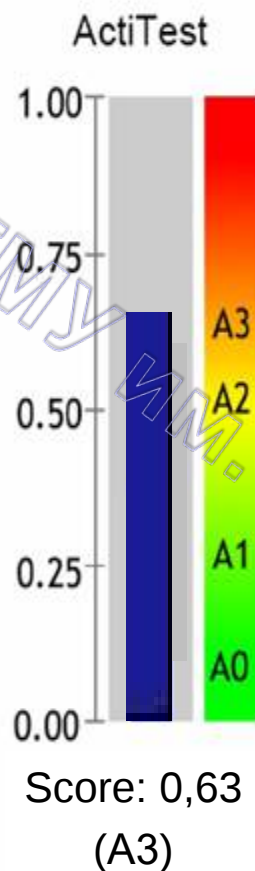
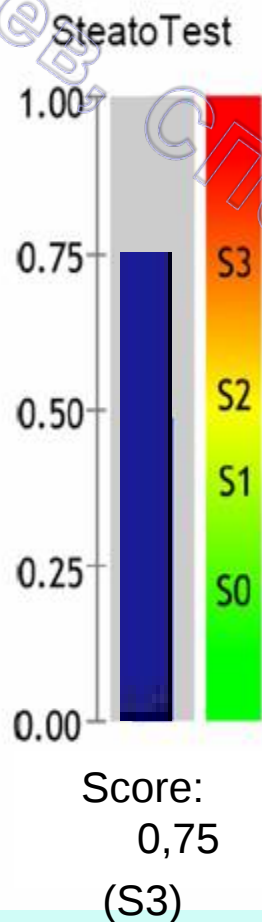
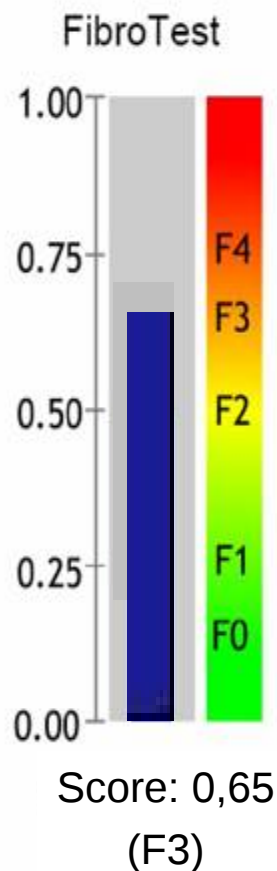
-Фибромакс

Пациентка Д., Fibro-MAX

-2-макроглобулин
-A1

-гаптоглобин
-ГГГТ

-аполипопротеин
-общий билирубин

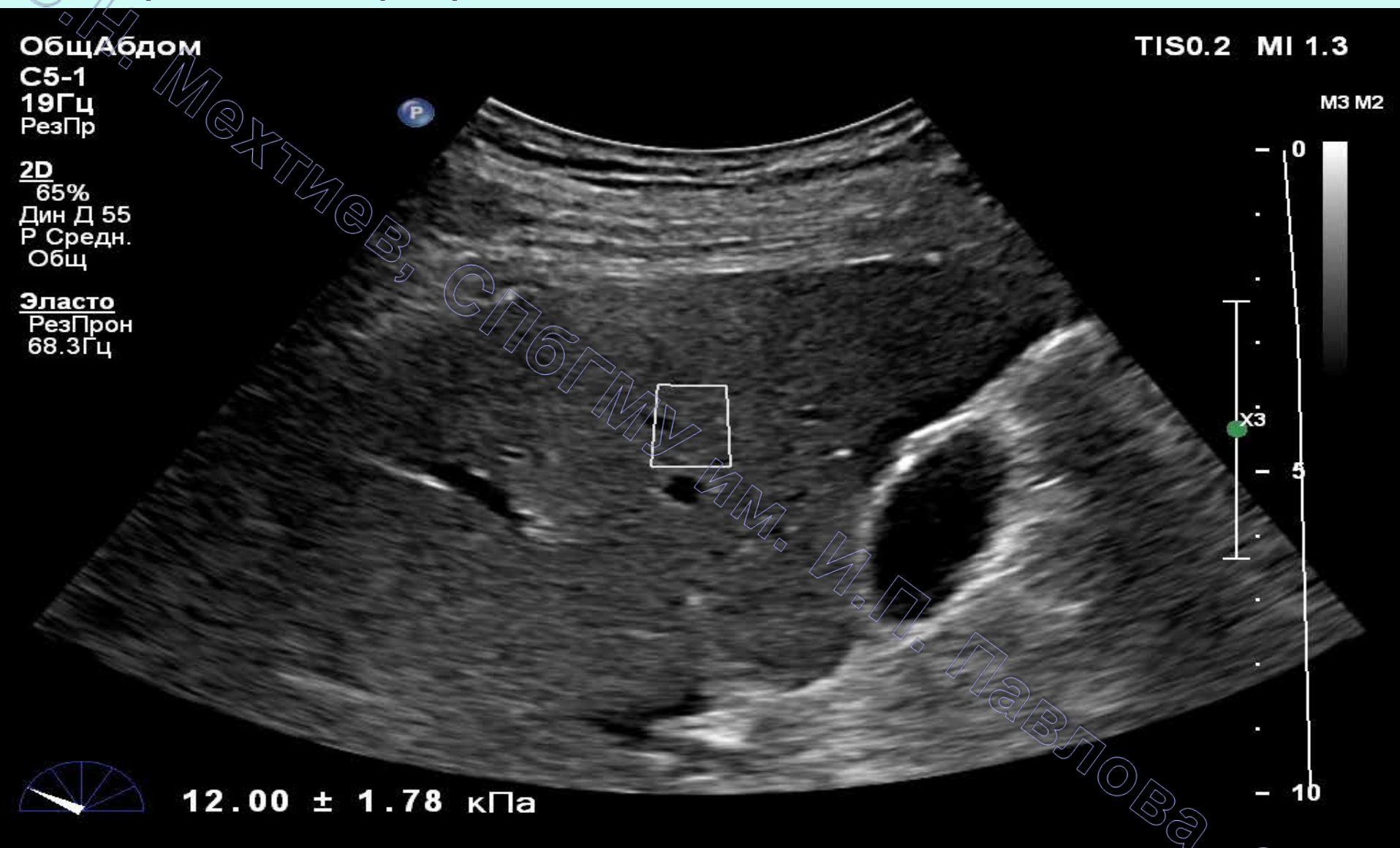


Преобладание Nash-активности!

FibroScan®



Фиброэластография со сдвиговой волной пациентки Д.



- Среднее значение расчетного коэффициента упругости 10,17 у.е., соответствует F-3

Пациентка Д., Окончательный диагноз:

Основной

Гипертоническая болезнь II ст.
Артериальная гипертензия
2 степени, риск 3

Фоновый:

НТГ

Ожирение 2 ст.
Дислипидемия

Сопутствующий:

Неалкогольный стеатогепатит
высокая активность АЗ,
стеатоз S3, фиброз F3
(по фибромакс и ФЭГ)



С.Н.Медведев СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2017

План лечения?

Р

С.Н. Мехтиев, СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2017

Большая Д., Направления терапии:

Основной

- ГБ II стадии. АГ 2 степени, риск 3 – нестабильное течение - ?

Фоновый:

- НТГ - ?
- Ожирение 2 ст. - ?
- Дислипидемия - ?

Сопутствующий:

- НАСГ - ?

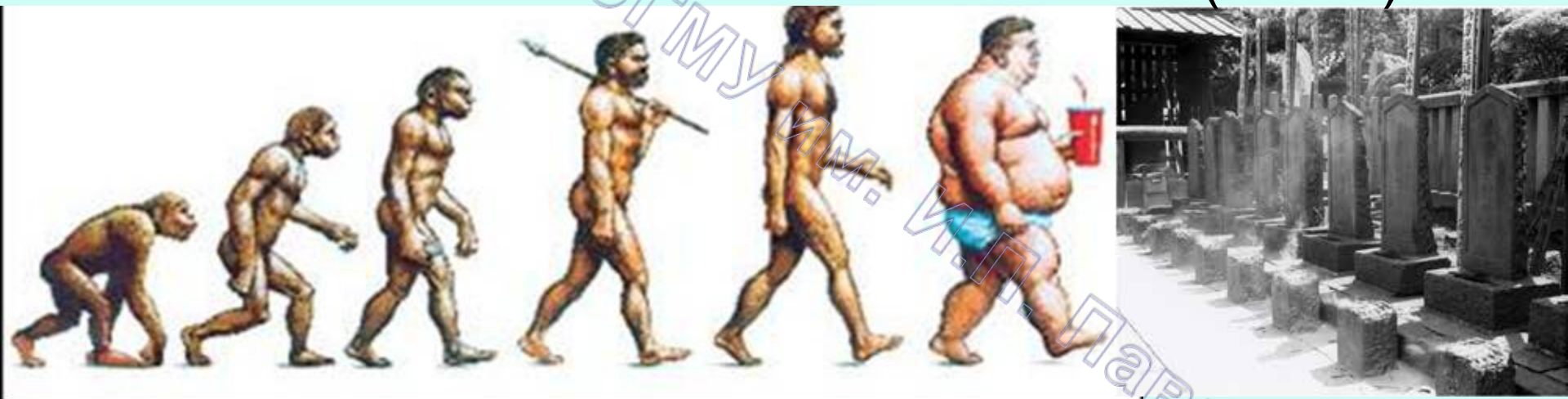


Что в первую очередь?

Феноменология НЖБП

В МКБ-10 данной нозологии НЕТ! – пока!

- Ludwig в 1980 году, изучая изменения в печени у больных **ожирением и сахарным диабетом** без указаний на прием алкоголя сформулировал понятие: неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).



ЖГ → НАСГ → Цирроз печени → ГЦК

*в 2001 году экспертами Национального института Здоровья США к уже признанным составляющим МС был добавлен 6 критерий



Феноменология НЖБП

В МКБ-10 данной нозологии **НЕТ!** – **пока!**

- Ludwig в 1980 году, изучая изменения в печени у больных **ожирением и сахарным диабетом** без указаний на прием алкоголя сформулировал

**НЖБП – это изменения печени
у пациентов с ожирением
и СД 2 типа**



ЖГ → НАСГ → Цирроз печени → ГЦК

*в 2001 году экспертами Национального института Здоровья США к уже признанным составляющим МС был добавлен 6 критерий



Большая Д., Окончательный диагноз:

Основной

Гипертоническая болезнь II стадии.

Артериальная гипертензия 2 степени, риск 3

Фоновый:

Ожирение 2 степени – есть!

- Нарушение толерантности к глюкозе
- Дислипидемия



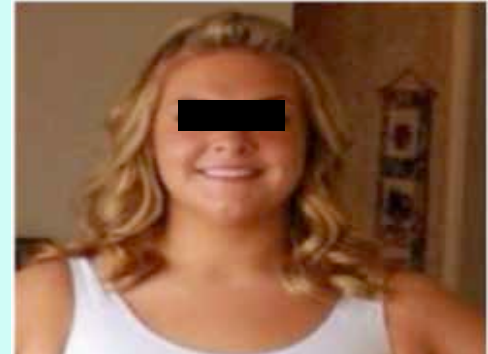
Каков риск СД у пациентки Д.?

-Высокий

-Общепопуляционный

-Низкий

Большая Д., Окончательный диагноз:
Основной
Гипертоническая болезнь II стадии.
Артериальная гипертензия 2 степени, риск 3



**С учетом наследственности, НТГ
и ожирения, пациентка Д. имеет
высокий риск СД!**

Каков риск СД у пациентки Д.?

- Высокий
- Общепопуляционный
- Низкий

И.П. Павлова, 2017

Ожирение и СД 2 типа в 21 веке

2.1 млрд людей с избыточной массой тела или ожирением

415 миллионов больных СД
90% - СД 2 типа

80% больных СД 2 имеют
макровазкулярные осложнения

Смертность: более чем у 50% больных СД 2
типа. Основные причины: инфаркт и инсульт,
сердечно-сосудистые катастрофы

Ожирение и СД 2 типа в 21 веке

2.1 млрд людей с избыточной массой тела или ожирением

415 миллионов больных СД

**Какова роль печени
в формировании сердечно-
сосудистых катастроф?**

Смертность: более чем у 50% больных СД 2 типа. Основные причины: инфаркт и инсульт, сердечно-сосудистые катастрофы

Частота и причины **ожирения печени**: Исследование Диониса



- до 40% среди населения среднего и пожилого возраста (53 % при избыточной м.т. у детей)

Частота и причины **ожирения печени**: Исследование Диониса

- Какова частота у больных с нарушением углеводного обмена (НТГ, СД 2 типа)?



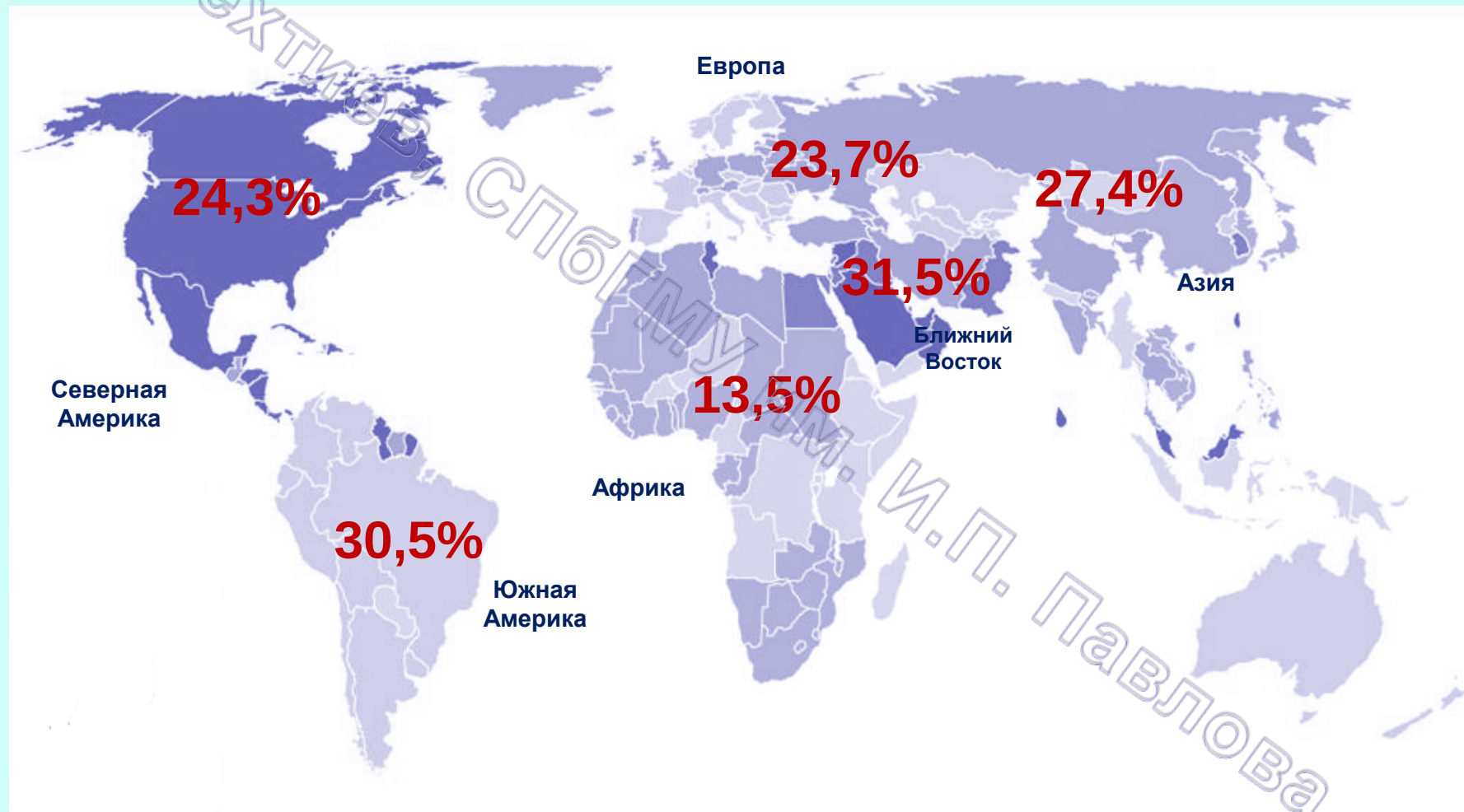
- до 40% среди населения среднего и пожилого возраста (53 % при избыточной м.т. у детей)

Ожирение печени у больных СД 2 типа



Распространенность НЖБП

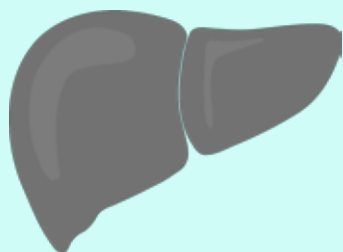
**25% в целом
в популяции**



**По данным метанализа 86 клинических исследований
с включением 8 515 431 пациента из 22 стран**

Эпидемиология НЖБП

Неалкогольная
жировая болезнь
печени



Каждый **4**
взрослый*

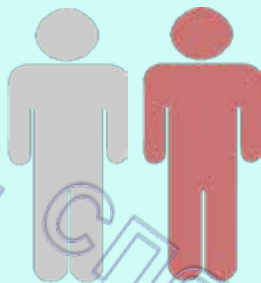
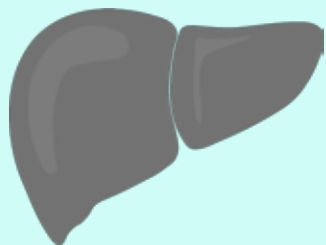
По данным метанализа 86 клинических исследований
с включением 8 515 431 пациента из 22 стран

* По данным исследований с использованием визуализационных методов диагностики

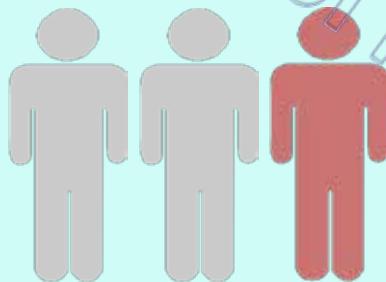
**По данным исследований с использованием биопсии

НЖБП и сопутствующие заболевания

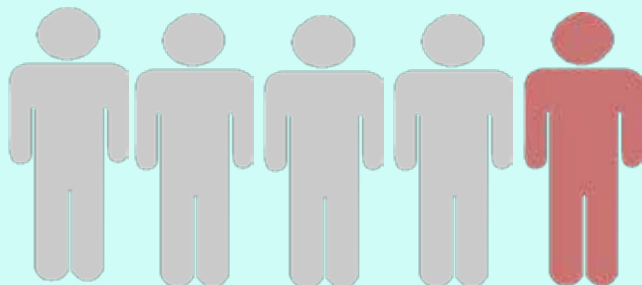
НЖБП



Ожирение
каждый **2** пациент



Метаболический синдром
каждый **3** пациент



Сахарный диабет 2 типа
каждый **5** пациент

Дислипидемия у **70%** пациентов с НЖБП

НЖБП – это болезнь!

- А) признаки стеатоза печени (при УЗИ или гистологические)
- Б) отсутствие причин для вторичного накопления жира в печени (значительного потребления алкоголя, использования стеатогенных лекарств, наличия наследственных заболеваний)
 - AGA, AASLD, ACG, 2012

Макровезикулярное накопление жира, более чем 5% гепатоцитов.

• D.M. TORRES, 2012



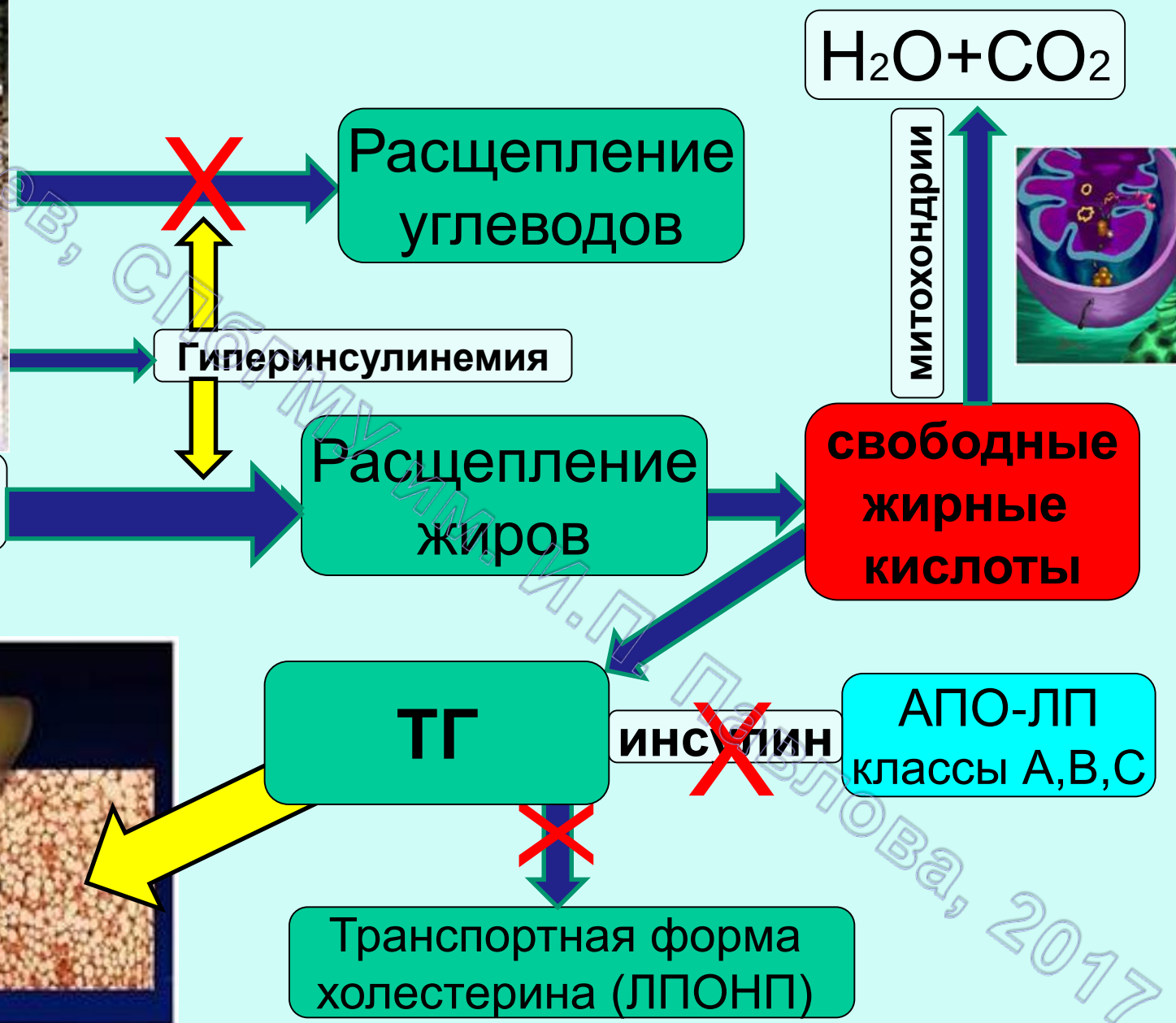
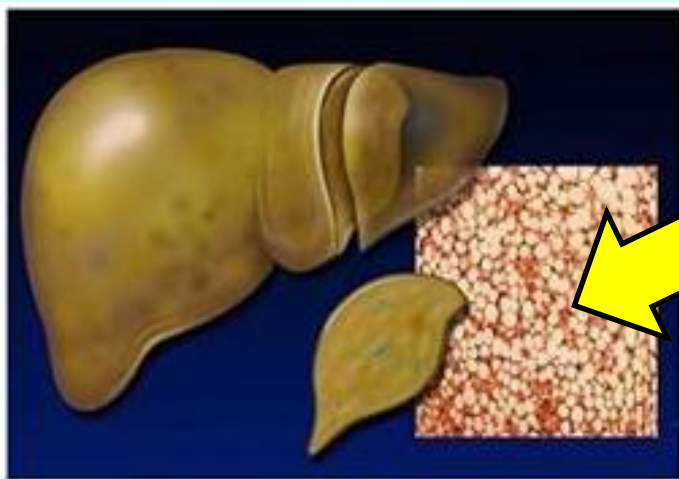
N.Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, A. M. Diehl, E. M. Brunt, K. et al. A. J. Sanyal, 8The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. HEPATOLOGY, June 2012

D.M. TORRES, C.D. WILLIAMS, S.A. HARRISON. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Cl. Gastroenter. Hepatol. 2012;10:837–858

Механизм жирового гепатоза



Инсулинорезистентность



Патогенез НАСГ

Жировой гепатоз — **первый «удар»** по печени



Что является причиной второго удара?

-Алкоголь

-Лекарства

-Продукты ПОЛ

Патогенез НАСГ

второй «удар»

Появление источника свободных радикалов,
стимулирующих ПОЛ, вызывающих
оксидативный стресс

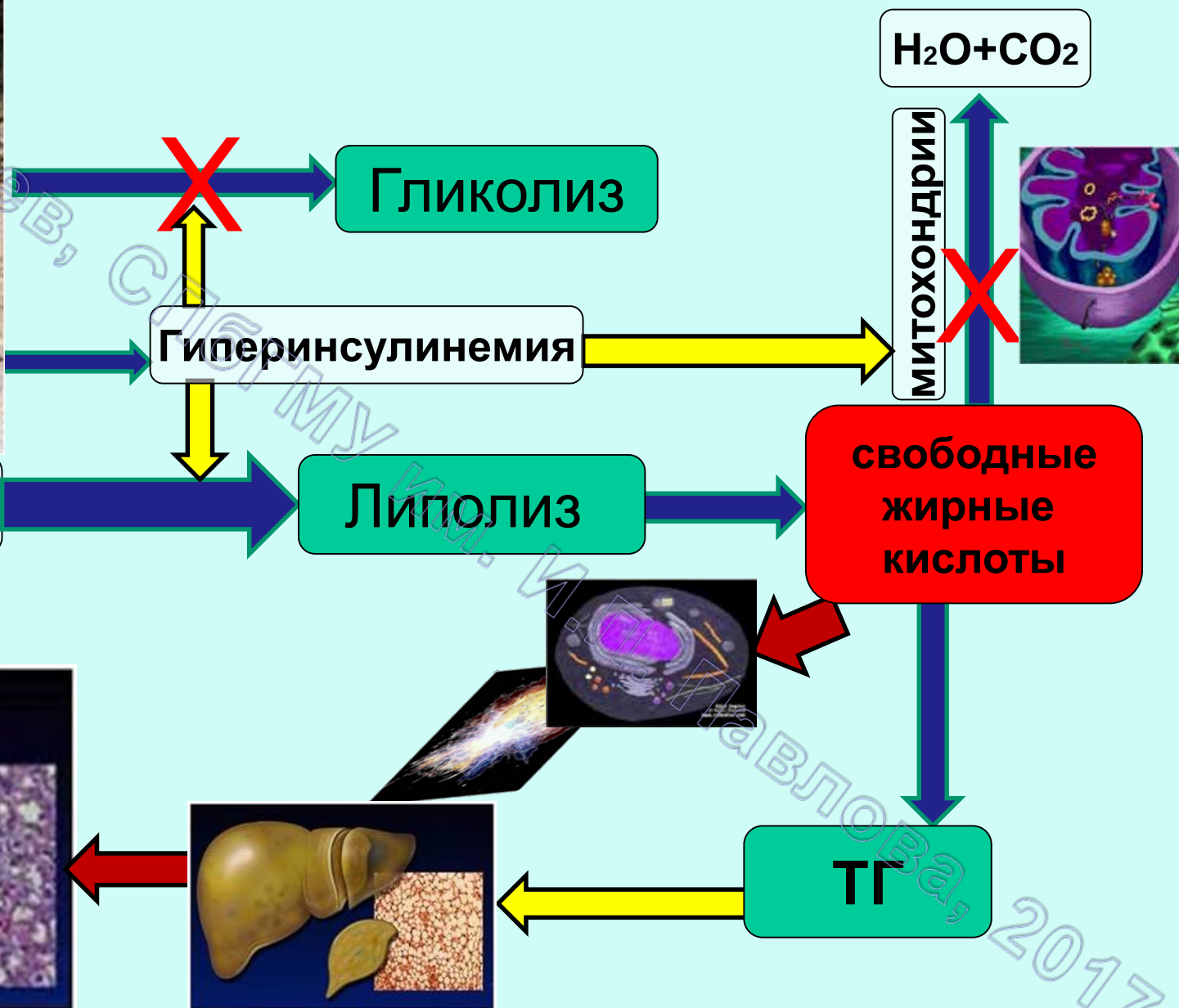
- $\text{TNF}\alpha$ и некоторые TNF-индуцибельные цитокины (IL-6 и -8), выработка которых индуцируется под влиянием **эндотоксинов микрофлоры кишечника**



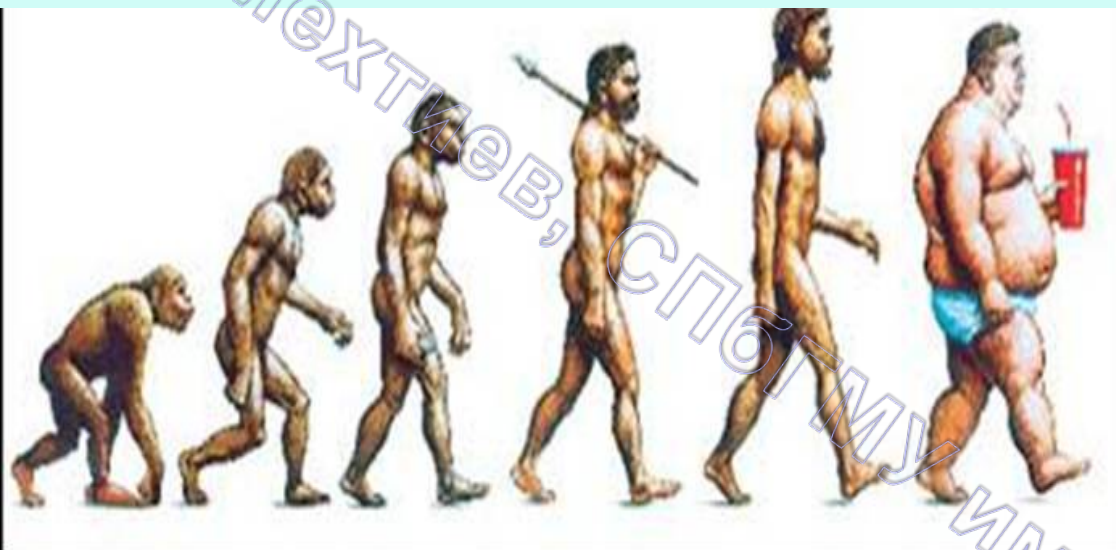
Механизм НАСГ



Инсулинорезистентность



Феноменология НЖБП



Норма → ЖГ → **НАСГ** → какова встречаемость?

- По данным аутопсий жертв автокатастроф в США, НАСГ обнаруживается у 2% людей с нормальной массой тела, и у 20% страдавших **ожирением**.

Wanless I.R., 1990

Распространенность НАСГ по данным различных наблюдений

1,5-6,5%

- в целом в популяции

7-30%

- среди пациентов, которым была сделана биопсия

61-69%

- среди пациентов, направленных на биопсию в связи с подозрением на НАСГ

Распространенность НАСГ по данным различных наблюдений

1.5-6.5%

7-20%

61-69%

- Какова частота у больных с нарушениями углеводного обмена?

биопсия

связи с
подозрением
на НАСГ

НАСГ у пациентов с НТГ и СД 2 типа

Общая популяция

Частота НЖБП 25-40%

Частота НАСГ 3-6,5%

Среди пациентов с СД 2

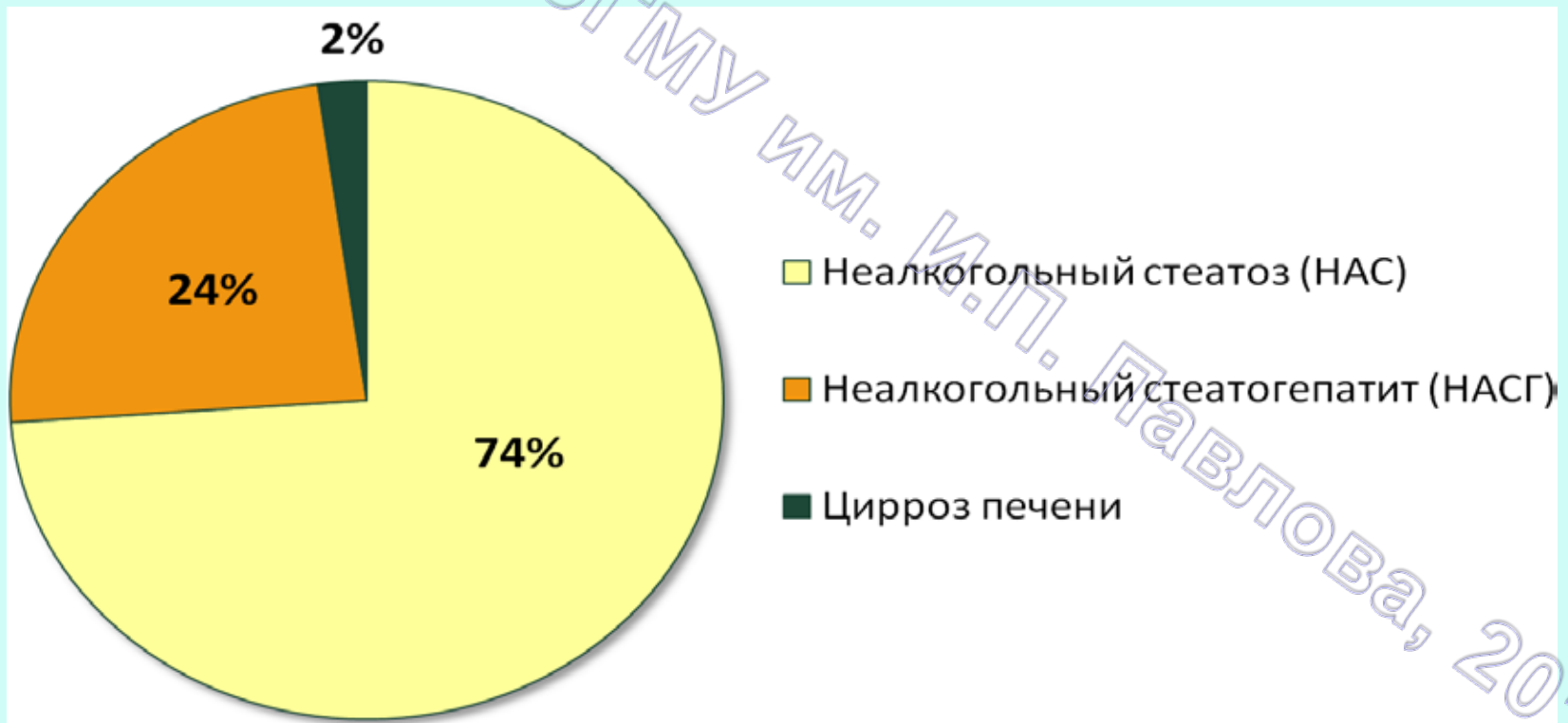
Частота НЖБП 60-80%

Частота НАСГ
12-40%

НЖБП: эпидемиология в РФ

(данные 2014 г)

- Распространенность НЖБП в РФ – 37,3% ($\approx$ 54 млн. человек)
- В течение 7 лет заболеваемость увеличилась на 10,3% ($\approx$ 16 млн. новых больных)



Эпидемиология НЖБП

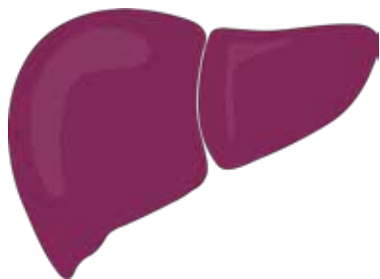
Неалкогольная
жировая болезнь
печени



Каждый **4**
взрослый*

Каковы факторы риска прогрессирования ЖГ в НАСГ?

Неалкогольный
стеатогепатит



Каждый **2**
взрослый с
НЖБП**

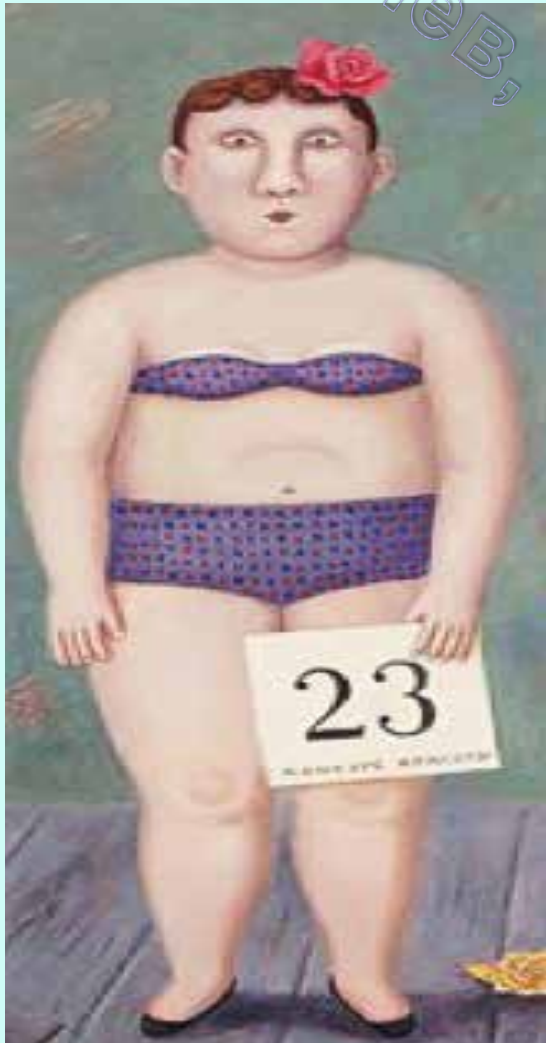
По данным метаанализа 86 клинических исследований
с включением 8 515 431 пациента из 22 стран

* По данным исследований с использованием визуализационных методов диагностики

**По данным исследований с использованием биопсии

Факторы прогрессирования НЖБП

Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Ассоциации (2012):



- инсулинорезистентность (ИР)
- гипергликемия
- гипертриглицеридемия
- отсутствие физической нагрузки
- возраст
- генетические факторы?

Надо проводить пациентке Д.
диагностику на носительство
PNPLA3 I148M и TM6SF2?

Диагностика

- Carriers of the *PNPLA3* I148M and the *TM6SF2* E167K variants have a higher liver fat content and increased risk of NASH. NAFLD due to these variants is not systematically associated with features of insulin resistance. Genotyping may be considered in selected patients and clinical studies but is not recommended routinely (**B2**)

- Носители *PNPLA3* I148M и *TM6SF2* вариантов E167K имеют более высокое содержание жира печени и повышенный риск развития НАСГ.
- НЖБП при этих вариантах не связано с ИР.
- Генотипирование может быть рассмотрено у избранных пациентов, в клинических исследованиях, **в рутинной клинической практике не рекомендуется (B2)!**

Как связаны ожирение и НЖБП?



- инсулинорезистентность (ИР)
- гипергликемия
- гипертриглицеридемия
- отсутствие физической нагрузки
- возраст
- генетические факторы
- ожирение**

У пациентки Д. –
ожирение 3 ст.

Влияние ожирения на риск развития НЖБП

Исследование по оценке влияния ожирения и метаболического статуса на риск развития стеатоза и ФП

Обследовано 2198 пациентов без ХЗП

Цель: оценка метаболического статуса и наличия стеатоза и фиброза печени при помощи ТЭ

Метаболический статус

Ожирение – ИМТ ≥ 25 кг/м²

Метаболический синдром – критерии АТР III:

- ОТ >102 см для мужчин и >88 см для женщин
- ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л
- АД $\geq 130/85$ мм рт ст
- ЛПВП $<1,0$ для мужчин, $<1,3$ для женщин
- Глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л

Стеатоз

CAP* (затухание сигнала) ≥ 238 dB/M

Фиброз

Показатель эластичности печени (жесткость паренхимы) >7 кПа

*CAP - controlled attenuation parameter

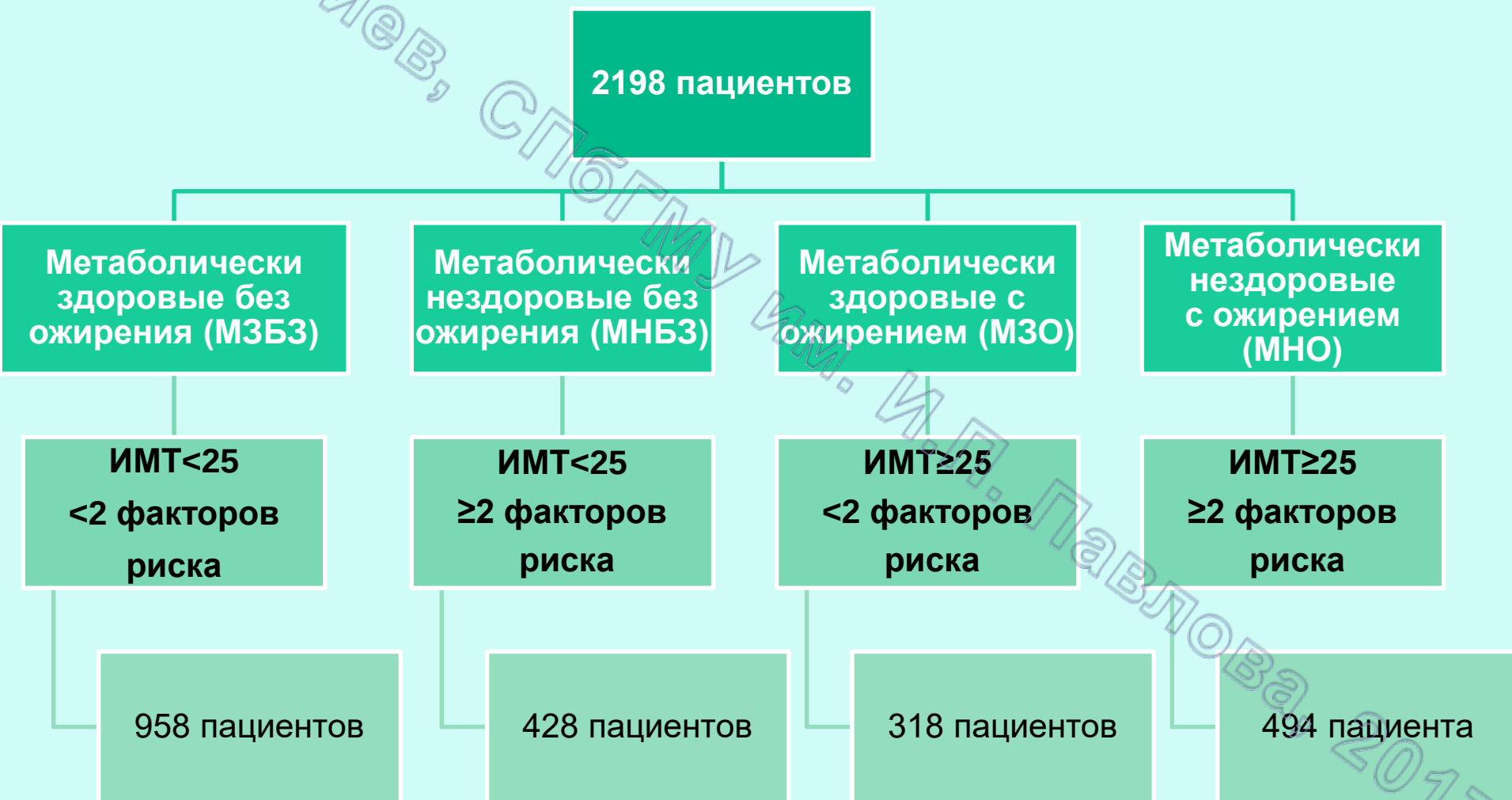
АТР III – критерии Национальной образовательной программы США по холестерину третьего пересмотра

ОТ – окружность талии

Влияние ожирения на риск развития НЖБП

Исследование по оценке влияния ожирения и метаболического статуса на риск развития стеатоза и фиброза печени

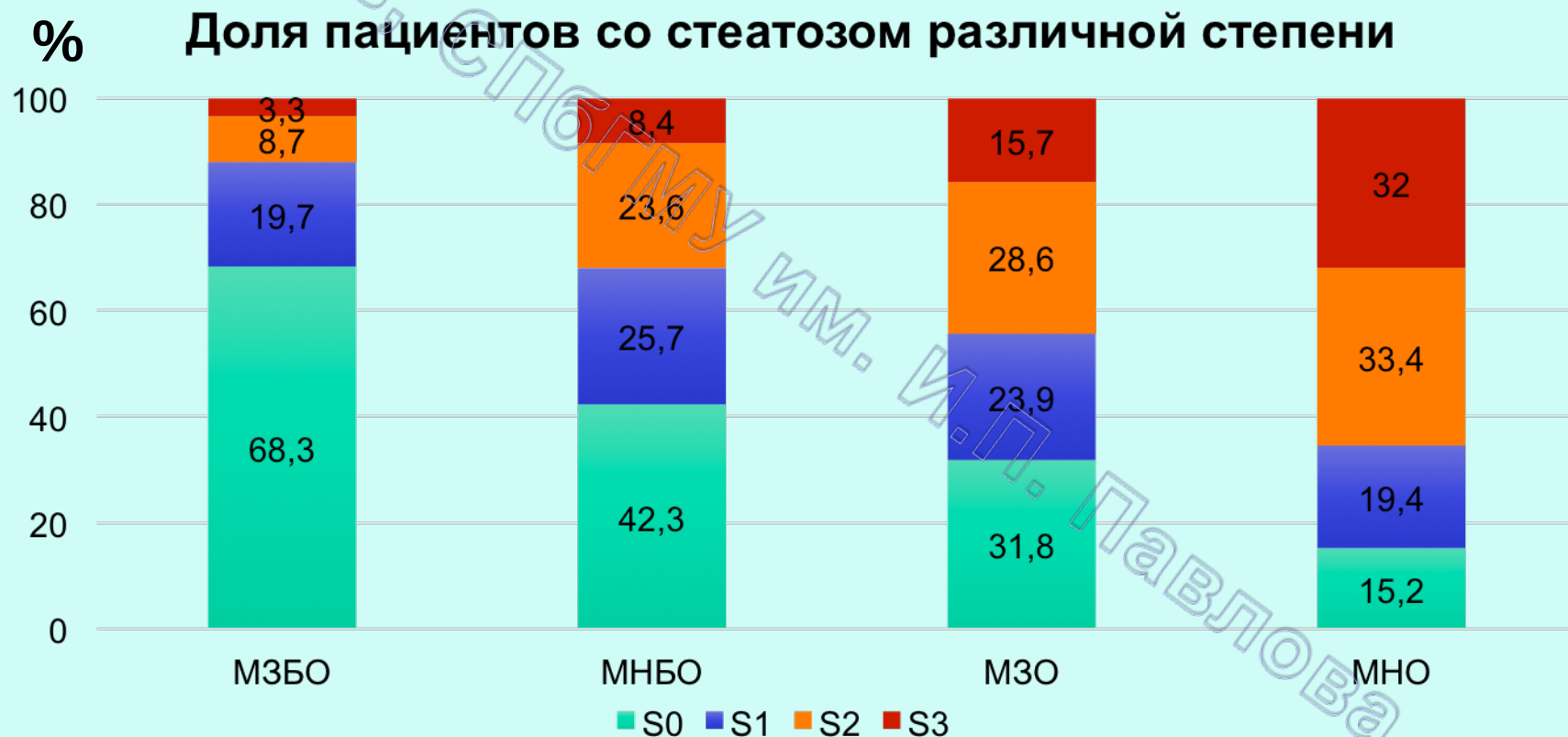
Распределение пациентов по группам:



Влияние ожирения на риск развития НЖБП

Исследование по оценке влияния ожирения и метаболического статуса на риск развития стеатоза и фиброза печени

Распределение степени стеатоза в зависимости от ожирения и метаболического статуса



Оценка показателя CAP

Достоверное уменьшение доли пациентов без стеатоза и увеличение числа пациентов со стеатозом S3 ($p < 0,001$)

Влияние ожирения на риск развития НЖБП

Исследование по оценке влияния ожирения и метаболического статуса на риск развития стеатоза и фиброза печени

Результаты

По сравнению с метаболически здоровыми без ожирения риск фиброза



Не выше для
метаболически
нездоровых без
ожирения

ОР 1,75 [95% ДИ 0,65–4,74]



в 4 раза выше для
метаболически
здоровых с
ожирением

ОР 4,14 [95% ДИ 1,73–9,91]

$P < 0,001$



в 10 раз выше для
метаболически
нездоровых с
ожирением

ОР 10,05 [95% ДИ 4,86–20,80]

Ожирение увеличивает риск фиброза печени независимо от наличия других метаболических нарушений и факторов риска!

НЖБП и ожирение: предикторы фиброза

Поперечное исследование

- § Медицинский бариатрический центр Тель-Авива за 2013-2014гг.
- § Пациенты с морбидным ожирением ИМТ>40 или >35 при наличии сопутствующих заболеваний, ИМТ=41,71±4,68 кг/м²
- § Исключены: вирусные, аутоиммунные, алкогольные поражения печени
- § Диагноз фиброз подтвержден – транзитной эластографией FibroScan®
- § Включен - 91 пациент, соответствовали критериям - 77

Результаты:



21%
F2



39%
F3 или F4

НЖБП и ожирение: предикторы фиброза

Какие факторы увеличивают риск фиброза при ожирении?

По данным многофакторного анализа:



**Мужской
пол**

**↑ риска
в 8 раз**

(95%ДИ: 2,36;
26,64, $P=0,001$)



ИМТ

**↑ риска
в 1,3 раза**

(95%ДИ: 1,11;
1,60, $P=0,002$)

**Максимальный риск развития ФП зафиксирован у
курящих мужчин с большим индексом массы тела**

Какая жировая ткань (ЖТ) хуже для печени, повышает риск НЖБП?

-Подкожная (ПЖТ)

-Висцеральная (ВЖТ)

-Смешанная

Влияние ВЖТ на риск развития НЖБП



Скрининг 2017 добровольцев в 2011-2013
Оценка антропометрических данных
УЗИ брюшной полости
КТ для оценки объема ВЖТ и ПЖТ
Исходно НЖБП у 642 пациентов
Последующее наблюдение в течение 4,4 года



У 288 пациентов из 1375 без исходного диагноза (20,9%) через 4 года была выявлена НЖБП



Исходный **объем ВЖТ был достоверно выше** в группе пациентов, у которых впоследствии была выявлена НЖБП – **$119,8 \pm 47,2 \text{ см}^3$** в сравнении с $88,7 \pm 43,7 \text{ см}^3$



По данным многофакторного анализа **ВЖТ – является фактором риска НЖБП: увеличивая ее в 2 раза** (сравнение наименьшего и наибольшего объема – OR 2,23; 95% ДИ: 1,28-3,89, $p=0,002$)

Метаболический синдром и выраженный фиброз при НЖБП

Определение профиля пациента с высоким риском фиброза в зависимости от возраста

Результаты поперечного многоцентрового исследования



853 пациента с НЖБП
НЖБП подтверждена пункционной биопсией
2004-2015



Оценка метаболического статуса

Метаболический синдром – критерии АТР III:

- ОТ > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин
- ТГ ≥ 1,7 ммоль/л
- АД ≥ 130/85 мм рт ст
- ЛПВП < 1,0 для мужчин, < 1,3 для женщин
- Глюкоза ≥ 6,1 ммоль/л



Многофакторный анализ взаимосвязи фиброза F3-F4 и компонентов метаболического синдрома

АТР III – критерии Национальной образовательной программы США по холестерину третьего пересмотра

Petta S, et al. *Liver Int.* 2017 Feb 24. doi: 10.1111/liv.13397. [Epub ahead of print]

Метаболический синдром и выраженный фиброз при НЖБП

Определение профиля пациента с высоким риском фиброза в зависимости от возраста

Характеристики пациентов

Три возрастные группы



N=279
<41 года

Средний возраст 32,7
Мужчины 86%
Висцеральное
ожирение 46,9%
НТГ/СД 2 18,6%
АГ 14,6%
МС 21,2%
F4 2,2%



N=314
41-54 года

Средний возраст 47,7
Мужчины 67,2%
Висцеральное
ожирение 62,7%
НТГ/СД 2 34,5%
АГ 36,3%
МС 38,2%
F4 5,1%



N=270
≥55 лет

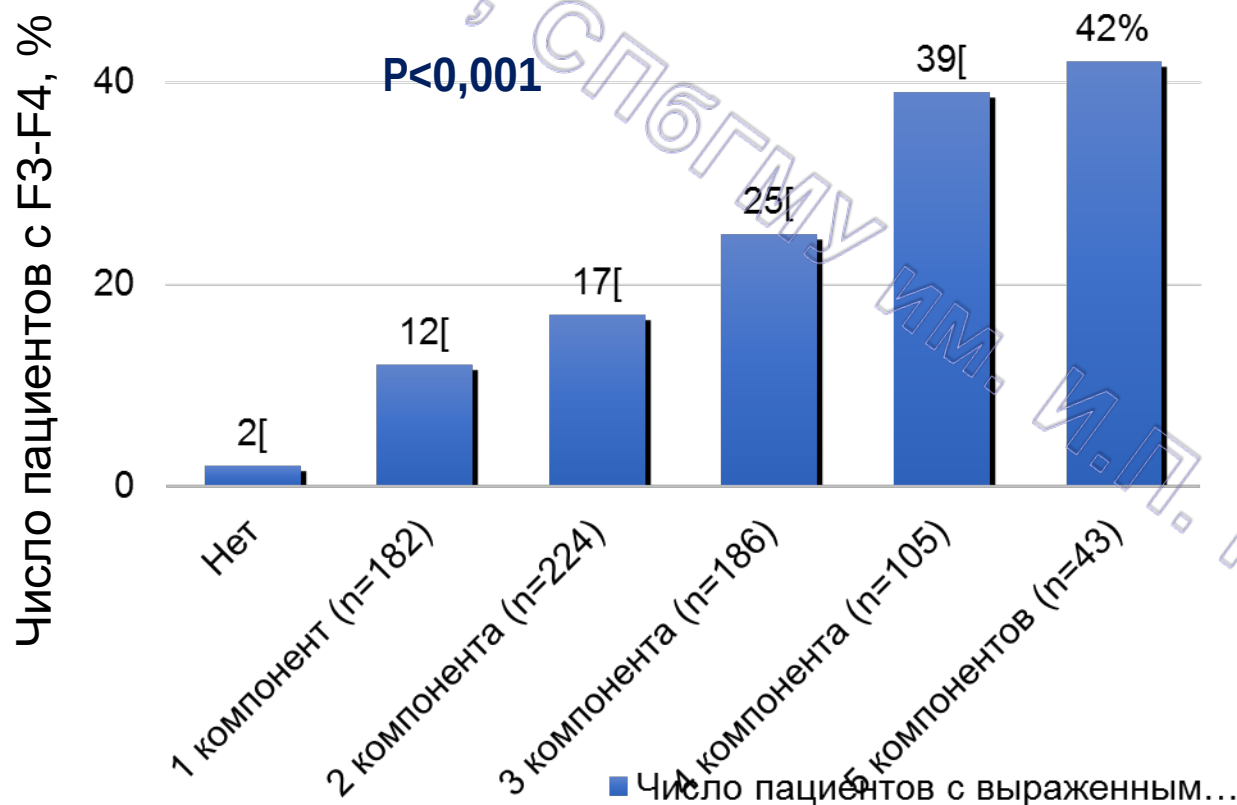
Средний возраст 61,8
Мужчины 50%
Висцеральное
ожирение 79,6%
НТГ/СД 2 63,7%
АГ 57,0%
МС 57,5%
F4 13,0%

АГ – артериальная гипертензия, МС – метаболический синдром, СД – сахарный диабет,
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

Метаболический синдром и выраженный фиброз при НЖБП

Распространенность выраженного фиброза зависит от количества компонентов МС

Чем больше количество компонентов МС у пациентов, тем выше частота выраженного фиброза



МС – метаболический синдром

Метаболический синдром и выраженный фиброз при НЖБП

Определение профиля пациента с высоким риском фиброза в зависимости от возраста

Результаты многофакторного анализа

Три возрастные группы



N=279
<41 года

Максимальный риск фиброза у пациентов с **ожирением**, НТГ/СД 2 и уровнем ЛПВП <1,04/1,3 F3-F4 29% vs 3% у пациентов без этих компонентов МС



N=314
41-54
года

Максимальный риск фиброза у пациентов с **ожирением**, НТГ/СД 2 и уровнем ЛПВП <1,04/1,3 F3-F4 36% vs 3% у пациентов без этих компонентов МС



N=270
≥55 лет

Максимальный риск фиброза у пациентов с НТГ/СД 2 и уровнем ЛПВП <1,04/1,3 F3-F4 55% vs 21% у пациентов без этих компонентов МС

Ожирение было независимым фактором риска F3-F4 у пациентов до 54 лет, у лиц старше не влияло на риск фиброза

Факторы прогрессирования НЖБП

Модифицированные рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (2012):



- ИР
- гипергликемия
- гипертриглицеридемия
- отсутствие физической нагрузки
- возраст
- генетические факторы

-Ожирение!

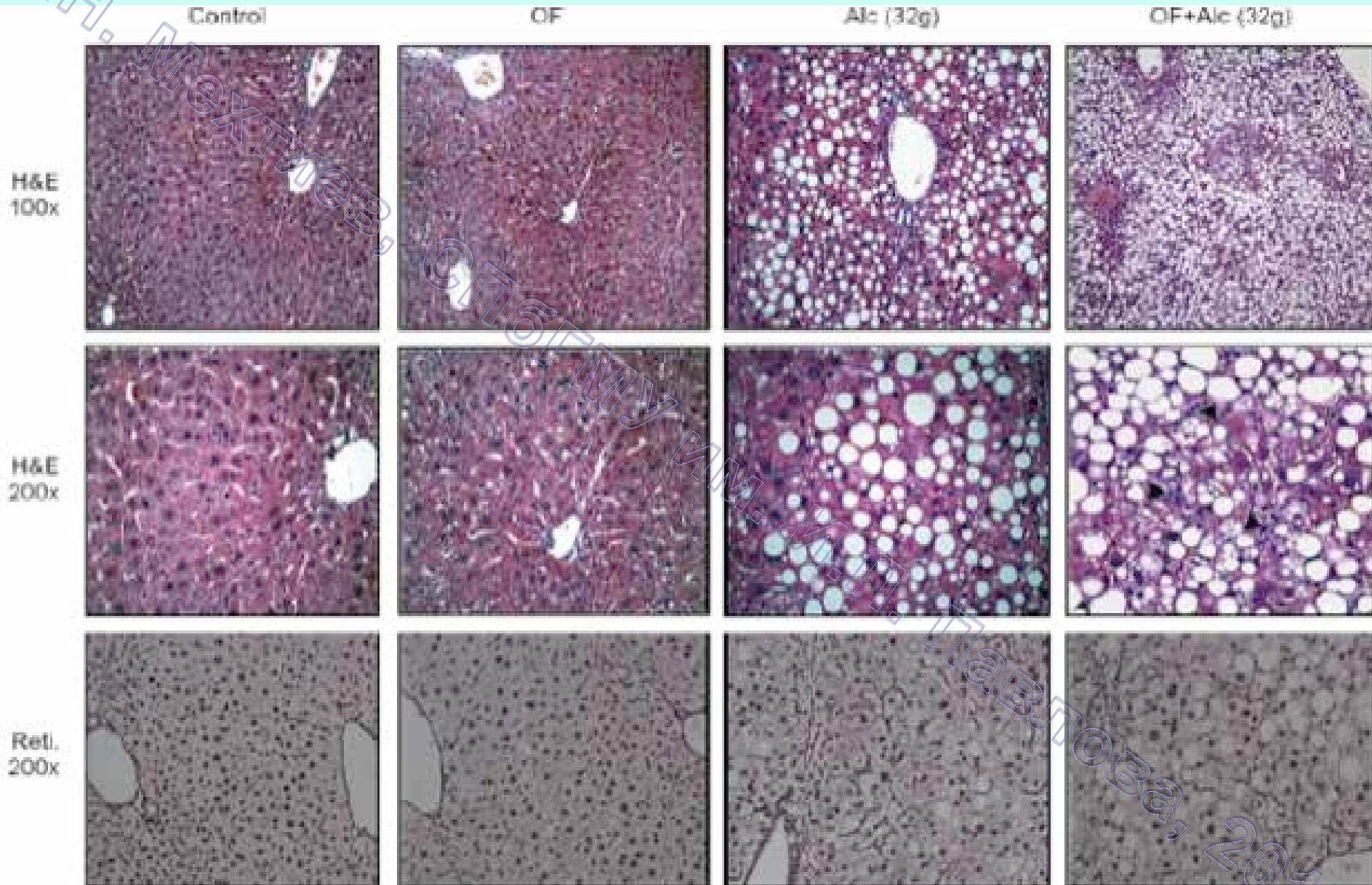
Ухудшает ли прогноз пациентки Д.
употребление алкоголя?

-Ухудшает

-Не влияет

-Улучшает

Ожирение и алкоголь - синергисты



Пить или не пить? *Вот в чем вопрос:*



ФАКТ

Пациенты с НЖБП часто употребляют алкоголь в умеренном количестве

Умеренное употребление алкоголя снижает риск СС смерти в общей популяции

Нет данных по влиянию алкоголя на риск СС смерти у пациентов с НЖБП

Умеренное употребление алкоголя связано со снижением риска стеноза сонных артерий вследствие атеросклероза у пациентов с НЖБП

Потенциальный синергизм механизмов повреждения печени алкоголем и на фоне НЖБП может приводить к прогрессированию поражения печени

Пить или не пить? Вот в чем вопрос:

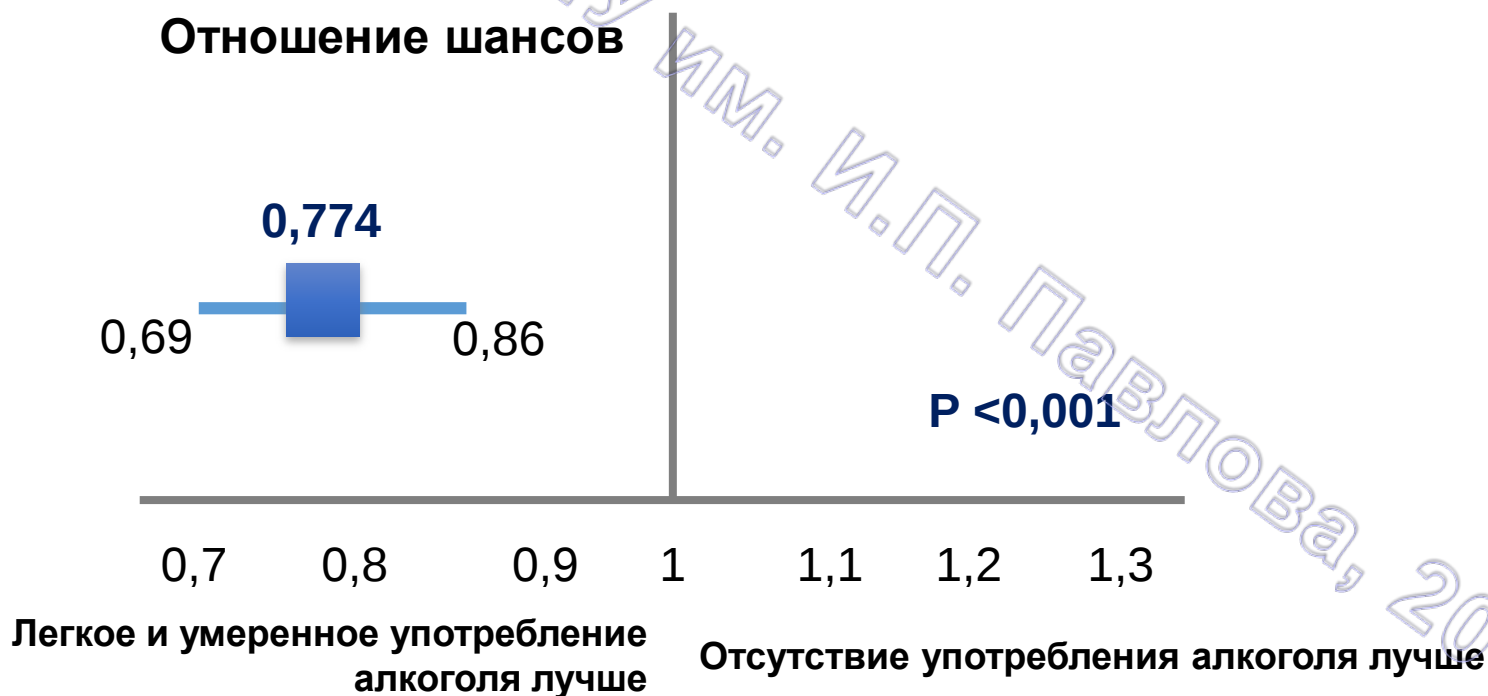
???



Умеренное употребление алкоголя снижает риск развития НЖБП

Мета-анализ 16 исследований 76 608 пациентов

Снижение риска развития стеатоза на **22,6%** у пациентов с легким и умеренным употреблением алкоголя в сравнении с не употребляющими алкоголь



Умеренное употребление алкоголя снижает риск развития фиброза при НЖБП

Дизайн

- § Шведское проспективное исследование, 5 университетских клиник
- § 120 пациентов с НАСГ, подтвержденным биопсией (107 были включены)
- § Оценка фиброза 0-4
- § Умеренное употребление алкоголя от 1 до 13 АЕ в неделю (по данным опросников)

Исходные характеристики:

Средний возраст 55,9 лет 69% мужчины

F-0 – 20 пациентов

F-1 – 42 пациента

F-2 – 17 пациентов

F-3 – 13 пациентов

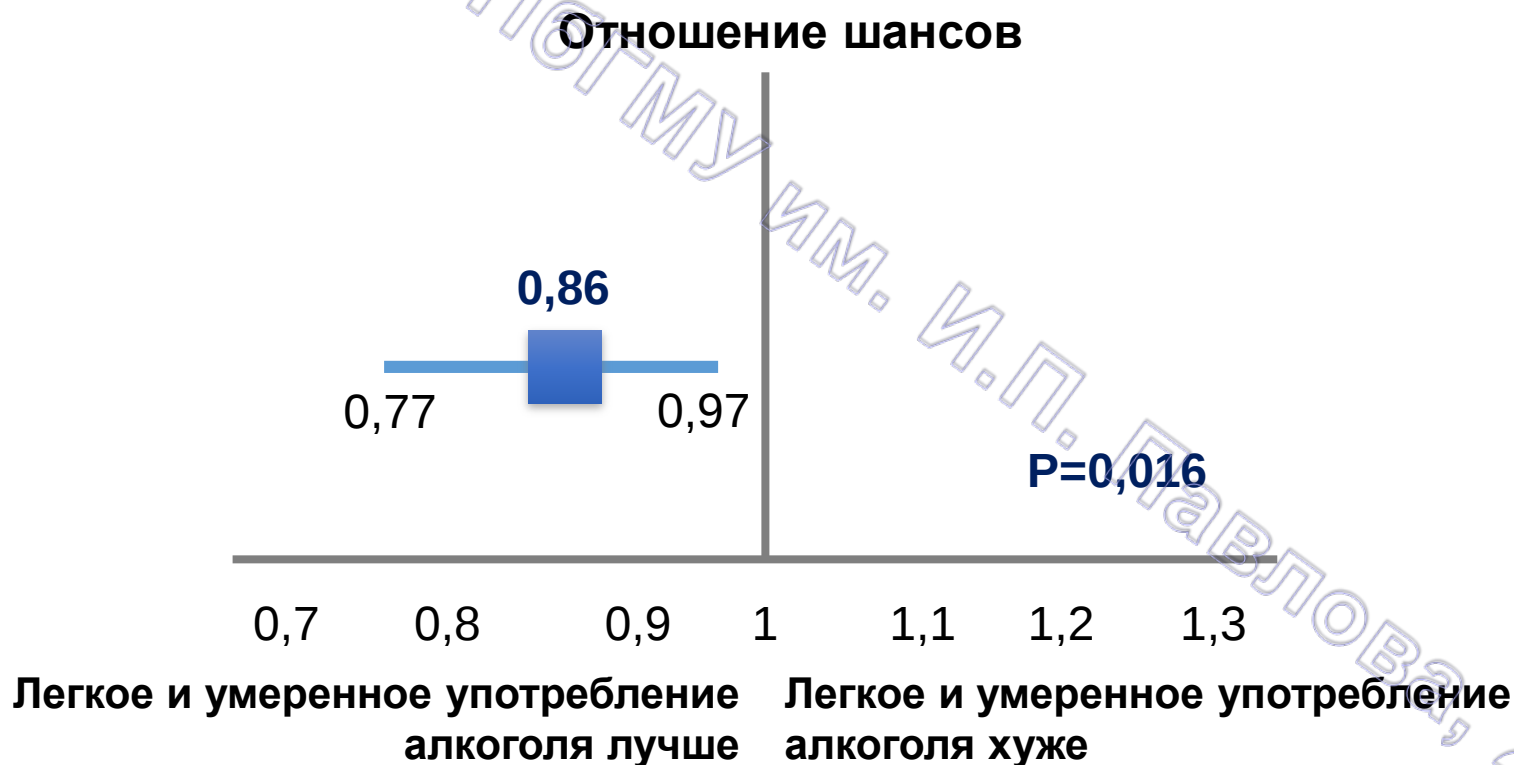
F-4 – 15 пациентов



Умеренное употребление алкоголя снижает риск развития фиброза при НЖБП



Снижение риска развития ФП на **14%** у пациентов с легким и умеренным употреблением алкоголя (1-13 АЕ в неделю)

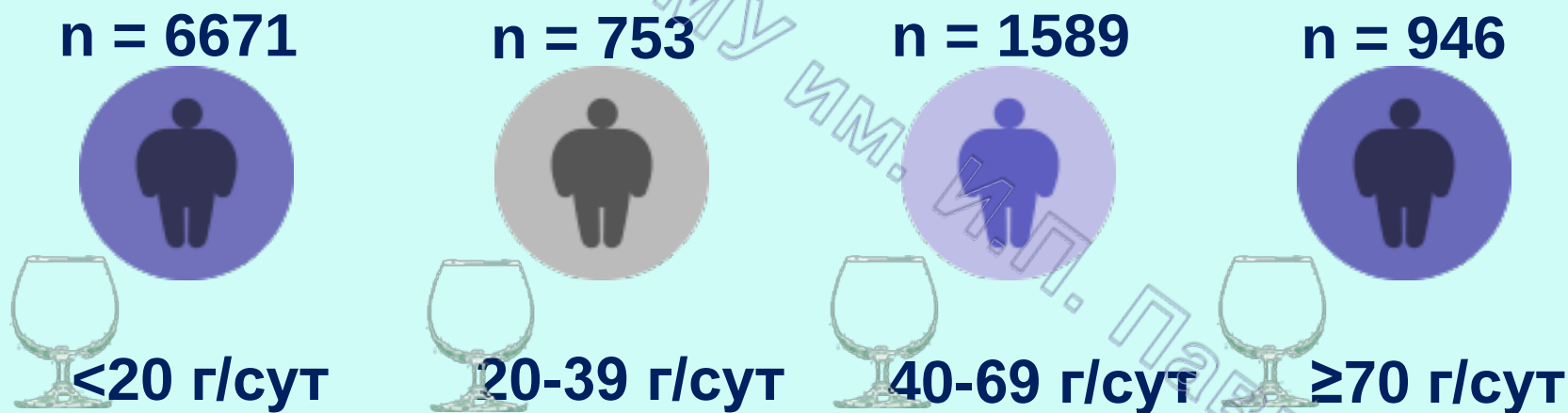


Влияние алкоголя на риск развития ГЦК у пациентов с ЖГ на фоне НЖБП



Дизайн: Многоцентровое ретроспективное когортное исследование Центры гепатологии в Японии 9959 пациентов со стеатозом без вирусных гепатитов 1997-2011

В исследование включено 4 группы:

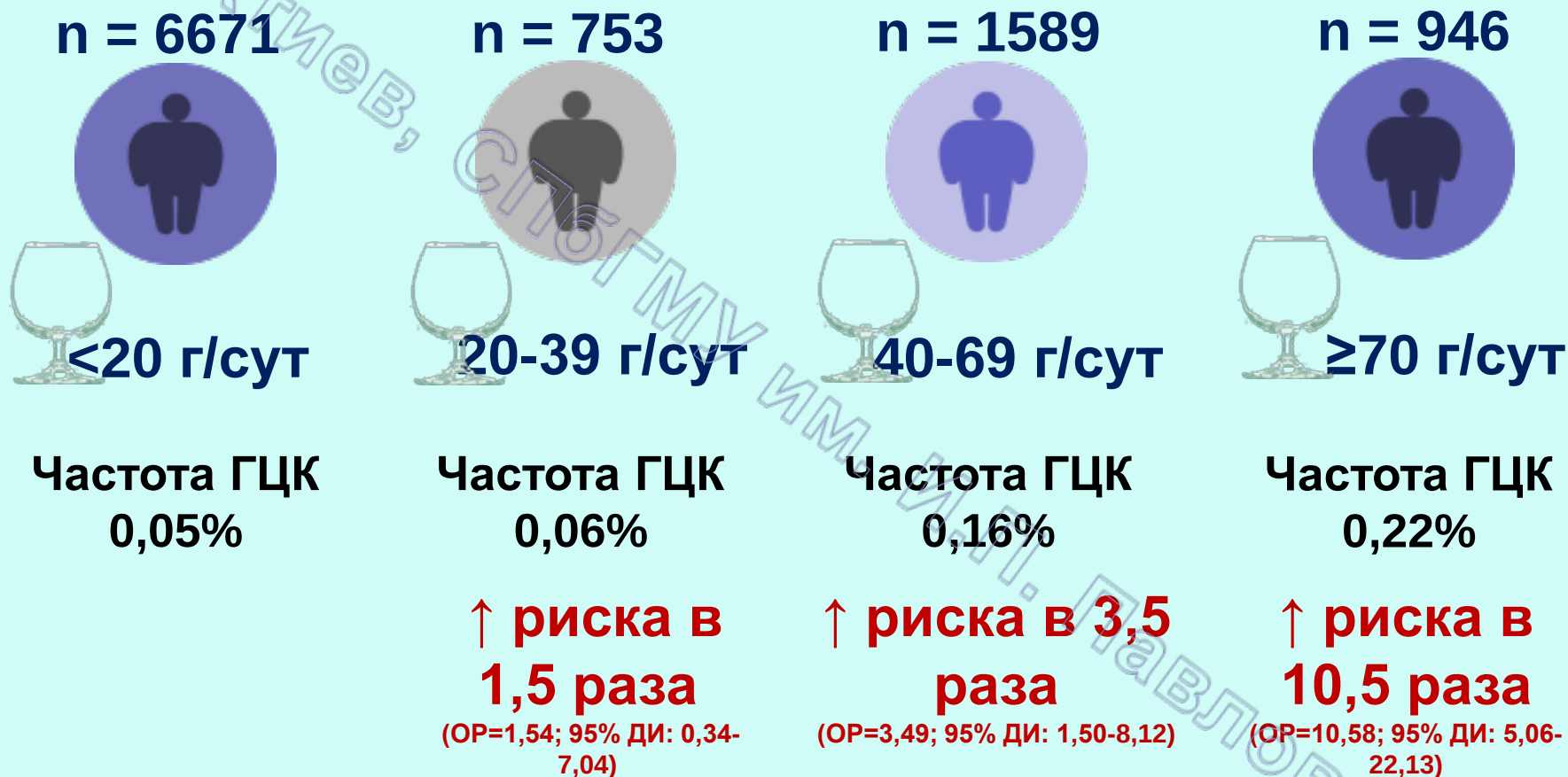


Время до возникновения ГКЦ
Среднее время наблюдения в исследовании
составило 5,4 года

Влияние алкоголя на риск развития ГЦК у пациентов со стеатозом печени



Результаты



в сравнении с группой, употребляющей
менее 20 г этанола в сутки

Влияние алкоголя на риск развития ГЦК у пациентов со стеатозом печени



По данным мультивариатного анализа

Результаты

Употребление алкоголя у пациентов со стеатозом печени является независимым фактором риска ГЦК!



40-69 г/сут

↑ риска в 2,5 раза
(OR=2,48; 95% ДИ: 1,01-6,05, P=0,047)



≥70 г/сут

↑ риска в 12,6 раза
(OR=12,61; 95% ДИ: 5,68-28,00, P<0,001)

Нет достаточных данных «за» и «против» умеренного употребления алкоголя у пациентов с НЖБП

Влияние на прогноз поражения печени

Умеренное употребление алкоголя может **уменьшать** стеатоз печени и препятствовать развитию фиброза у пациентов с НЖБП



Умеренное употребление алкоголя может **увеличивать** риск ГЦК у пациентов с циррозом печени на фоне НЖБП

Нужны рандомизированные проспективные исследования по оценке влияния умеренного употребления алкоголя на клинические исходы у пациентов с НЖБП

АЛКОГОЛЬ - ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЖБП в ГЦК!

Факторы прогрессирования НЖБП

Рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (2012):



- ИР
- ожирение
- гипергликемия
- гипертриглицеридемия
- отсутствие физической нагрузки
- возраст
- генетические факторы

-алкоголь!

Какой самый важный фактор прогноза у пациентов с НЖБП?

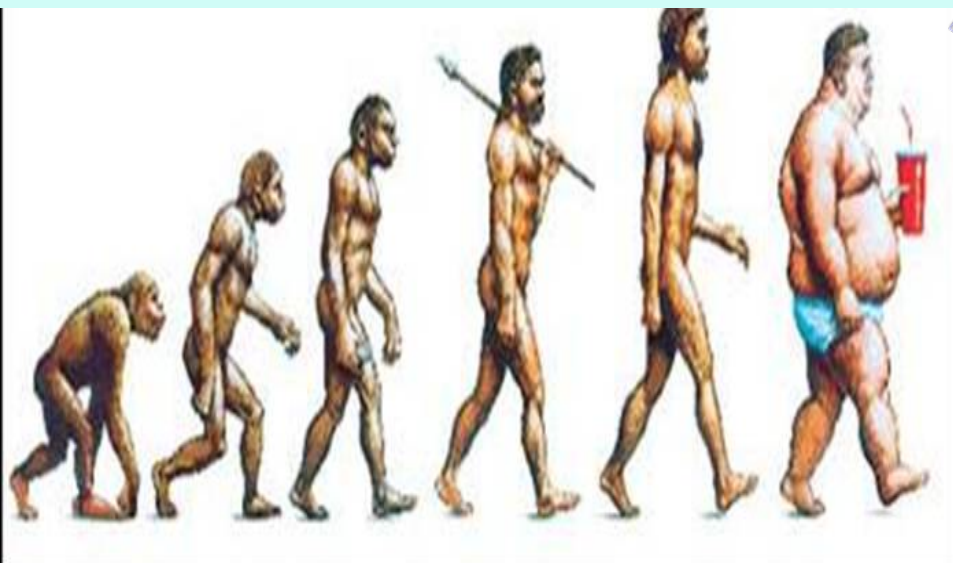
-Стеатоз печени

-Воспаление в печени

-Фиброз печени

ФП – самый значимый прогностический фактор течения НЖБП

- Воспаление и некроз – не являются прогностическими факторами течения НЖБП
- Прогрессирующий ФП при НАСГ причина криптогенного ЦП
- Прогрессирующий ФП может скрываться за стабильным или улучшающимся стеатозом и биохимией крови



ЖГ → НАСГ → **ФП** → изменение прогноза!

Протокол DIREG_L_01903 (Россия)

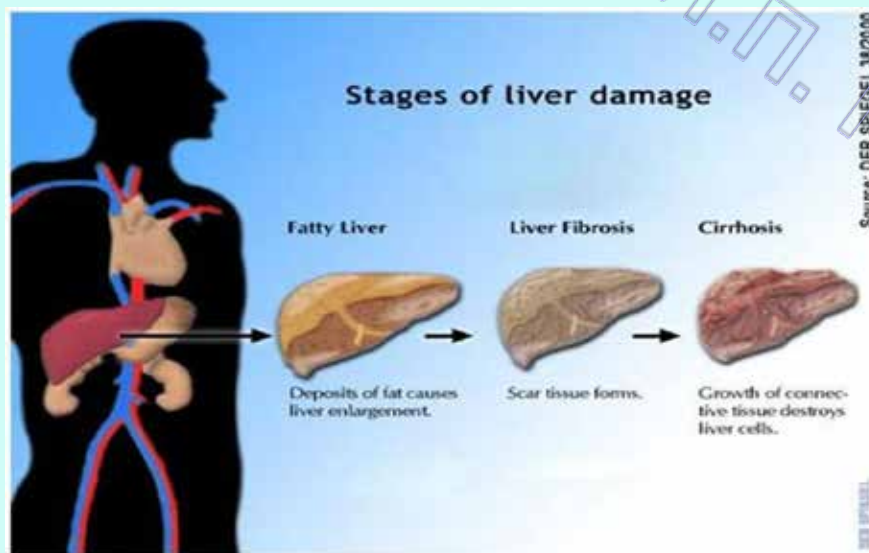
Клинико-морфологические варианты НЖБП

Стеатоз печени – у 6406/8315 (77%)

Стеатогепатит – у 1375/8315 (20%)

Цирроз печени – у 237/8315 (3%)

«Циррозогенность» НЖБП составила 3%!



Протокол DIREG_L_01903 (Россия)

Клинико-морфологические варианты НЖБП

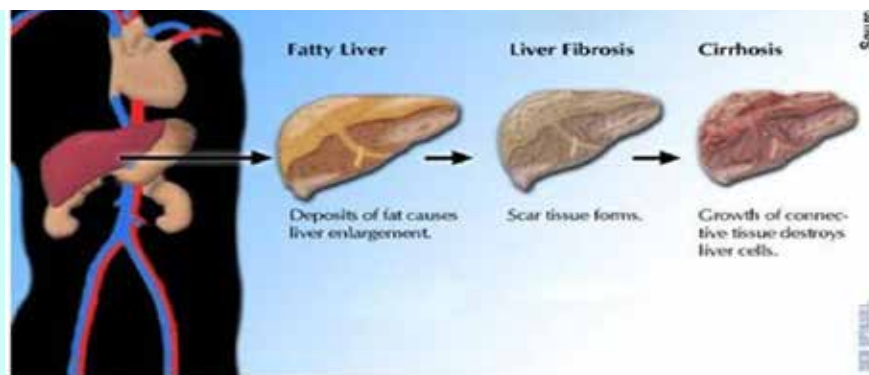
Стеатоз печени – у 6406/8315 (77%)

Стеатогепатит – у 1375/8315 (20%)

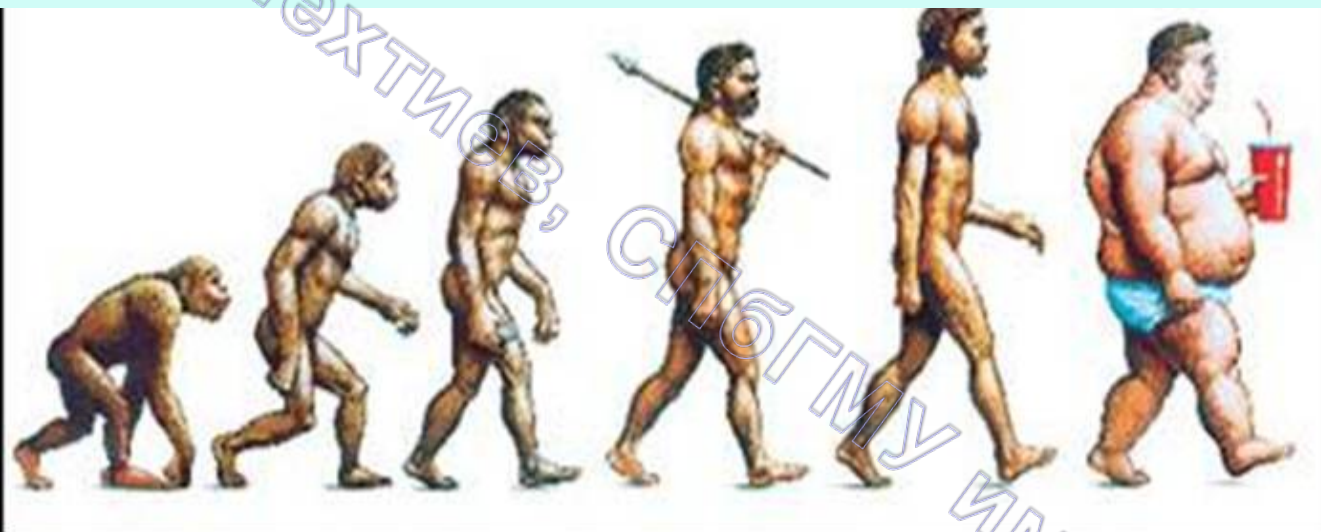
Цирроз печени – у 237/8315 (3%)

«Циррозогенность» НЖБП составила 3%!

А где место фиброза печени (ФП)?

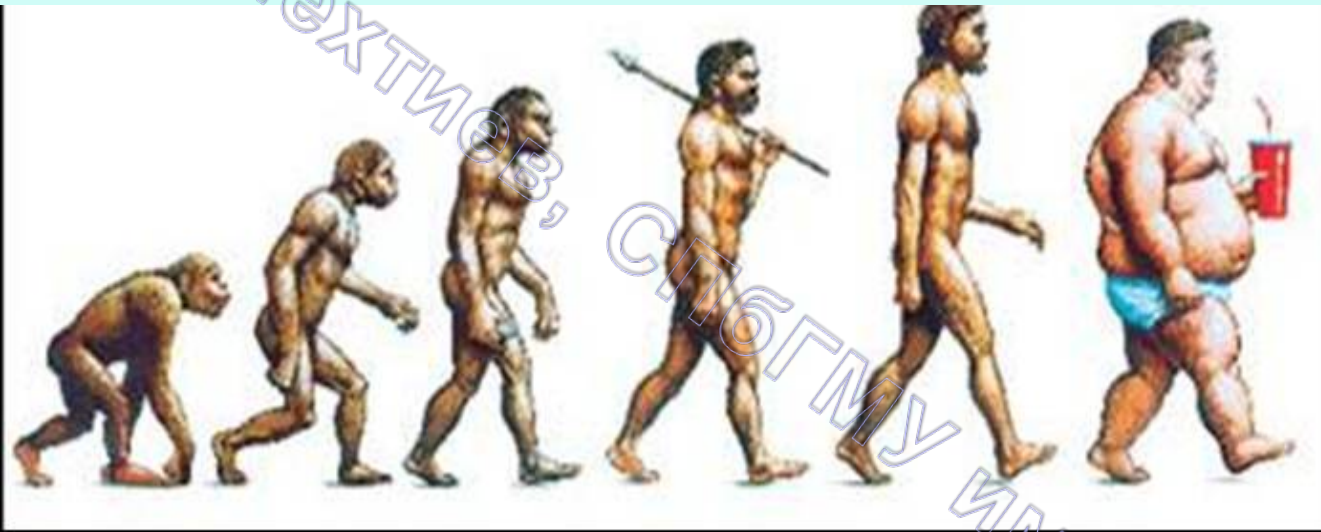


Феноменология НЖБП



«Вопрос о ФП у больных НЖБП – тема пока загадочная и неопределенная!»

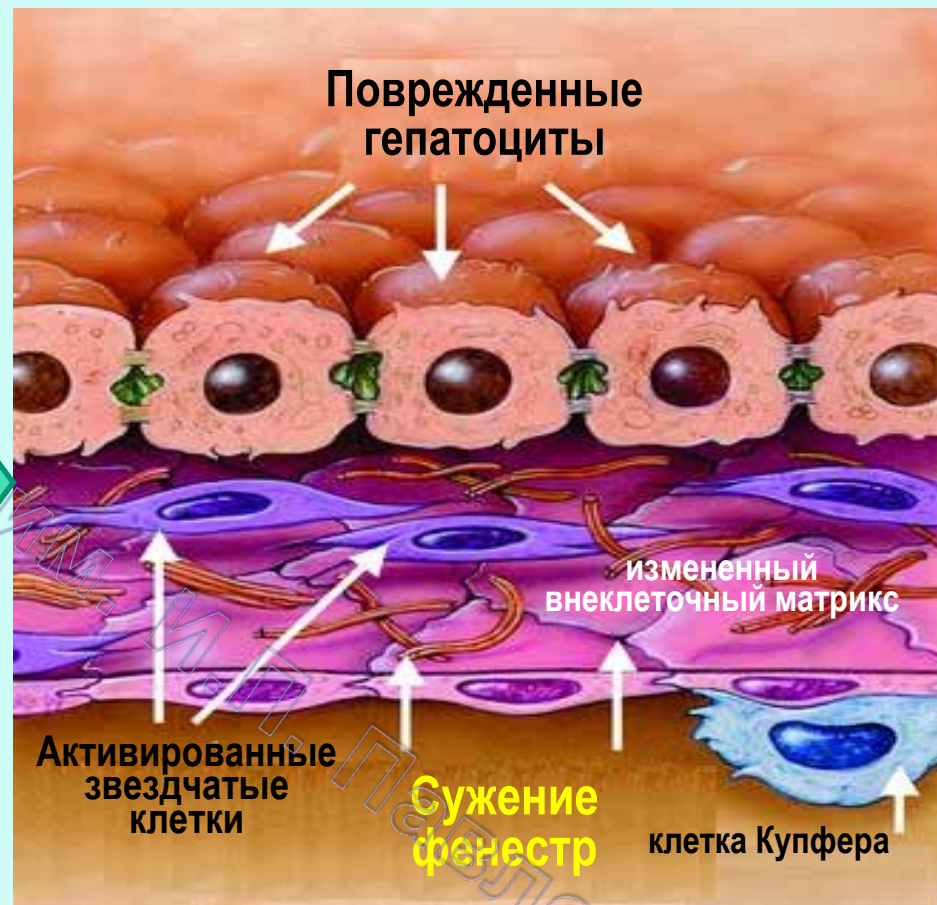
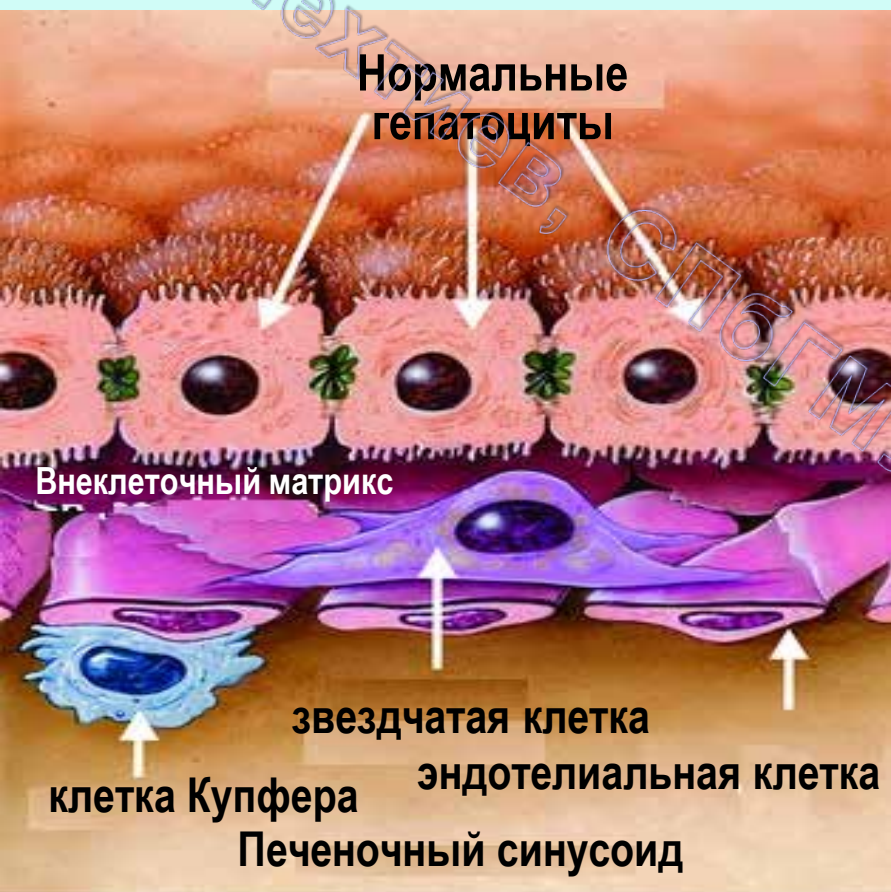
Какова роль ФП в прогрессировании НЖБП?



«Вопрос о ФП у больных НЖБП – тема пока загадочная и неопределенная!»

Печеночный эндотелий - уникален!

Формирование ФП → Базальная мембрана → ?



ФП приводит к ПГ и является эквивалентом ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ!

ФП - меняет течение заболевания! Как?

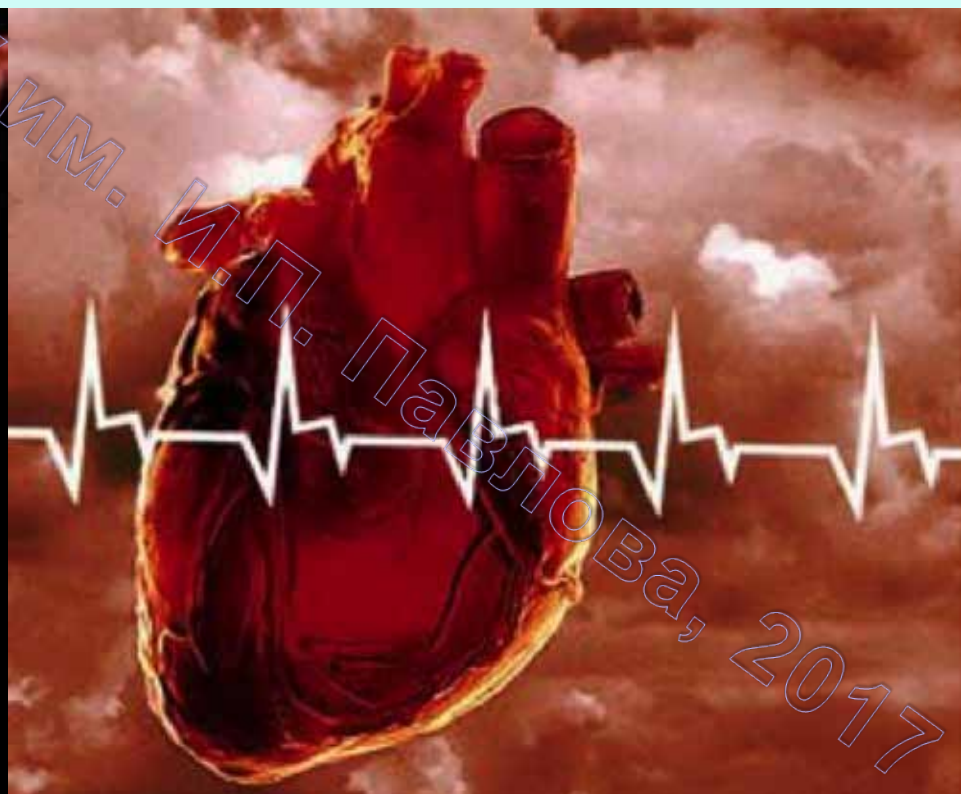
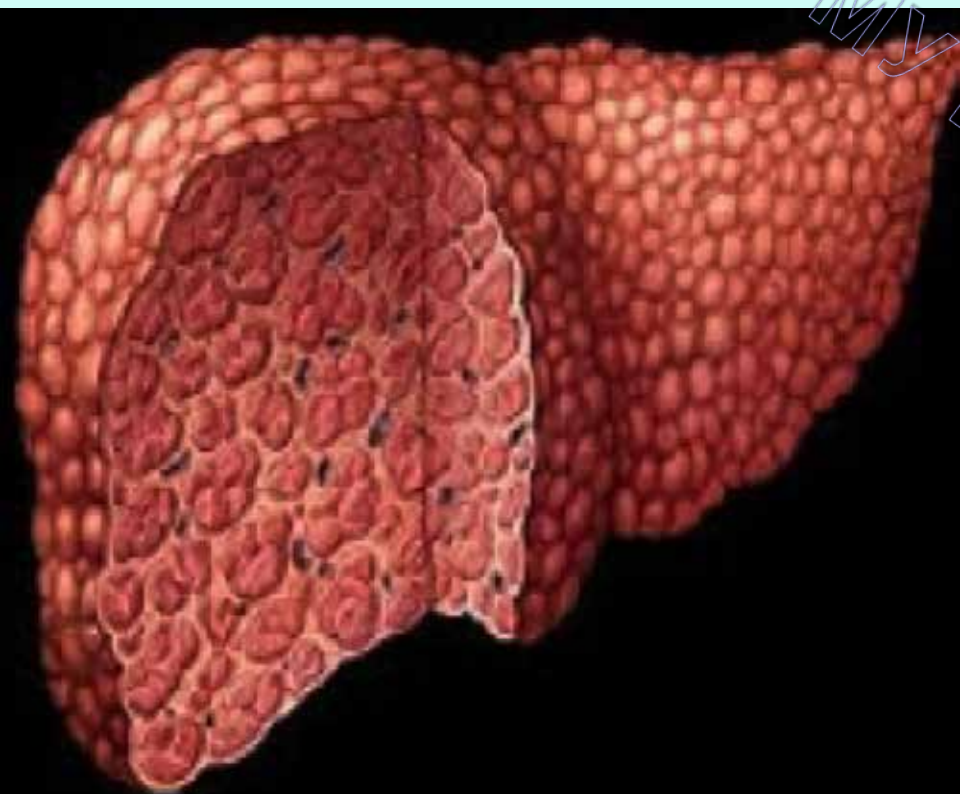
ЖГ → НАСГ → **ФП** → ЦП → ГЦК

ЭД → к чему приводит?



ФП, как отражение ЭД – меняет прогноз!

- **ФП:** быстро прогрессирует до цирроза печени
- **ФП:** в 3 раза повышается риск осложнений сердечно-сосудистой системы (инфаркт, инсульт, пр.)



ФП – как предиктор смерти при НЖБП

Систематический обзор и метанализ:

5 когортных исследований у пациентов НЖБП

Оценивался:

- риск смерти от любых причин
 - риск смерти, связанной с заболеванием печени,
- в зависимости от стадии фиброза печени



ФП – как предиктор смерти при НЖБП

Систематический обзор и метанализ:

5 когортных исследований у пациентов НЖБП

Оценивался:

- риск смерти от любых причин
 - риск смерти, связанной с заболеванием печени,
- в зависимости от стадии фиброза печени



1 495 пациентов



17 456 пациенто-лет

ФП – как предиктор смерти при НЖБП

Систематический обзор и метанализ

Исследования, включенные в анализ

Автор Год	Время Место	Тип НЖБП, n	Пол Мужчины (n, %)	Средний возраст, лет	ИМТ кг/м ²	СЗ, n	Медиана наблюдения, лет	Качество исследования
Younossi, 2011 Ретроспективное	США	ЖГ 78 НАСГ 132	79 (38%)	НЖБП 48,1 НАСГ 49,1	НЖБП 34,9 НАСГ 37,4	ОЖ 102 СД 43	Медиана 12,2 Макс. 28,5	Высокое
Sebastiani, 2015 Ретроспективное	Канада 2003-2014	НАСГ 148	103 (70%)	49,5	31,3	ОЖ 74 СД 49 АГ 58 МС 42	Медиана 5	Высокое
Ekstedt, 2015 Проспективное	Швеция 1980-1993	НЖБП 229	149 (65%)	48,8	28,3	ОЖ 59 СД 31 АГ 138	Среднее 26,4 (от 6 до 33)	Высокое
Angulo11, 2015 Ретроспективное	Международ- ное 1975-2005	ЖГ 335 НАСГ 284	232 (38%)	49	30,7	СД 232 АГ 190	Среднее 12,6 (от 0,3 до 35)	Высокое
Leung, 2016 Проспективное	Гонконг 2006-2015	ЖГ 156 НАСГ 151	171 (56%)	51	27,6	СД 170 АГ 170 МС 186	Медиана 4,1	Высокое

АГ – артериальная гипертензия; ЖГ – жировой гепатоз; МС – метаболический синдром
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ОЖ – ожирение; СД – сахарный диабет
СЗ – сопутствующие заболевания

ФП – как предиктор смерти при НЖБП

Систематический обзор и метанализ

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фиброз	Смерть от любых причин		Смерть, связанная с заболеванием печени	
	Смертность (на 1000 пациенто- лет)	Относительный риск (95% ДИ)	Смертность (на 1000 пациенто- лет)	Относительный риск (95% ДИ)
Стадия 0	15,2	Точка сравнения	0,30	Точка сравнения
Стадия 1	17,1	1,58 (1,19-2,11)	0,64	1,41 (0,17-11,95)
Стадия 2	27,9	2,52 (1,85-3,42)	4,28	9,57 (1,67-54,93)
Стадия 3	36,0	3,48 (2,51-4,83)	7,92	16,69 (2,92-95,36)
Стадия 4	45,8	6,40 (4,11-9,95)	23,3	42,30 (3,51-510,34)

ИТОГО, если у пациента с НЖБП, выявляется F-4:

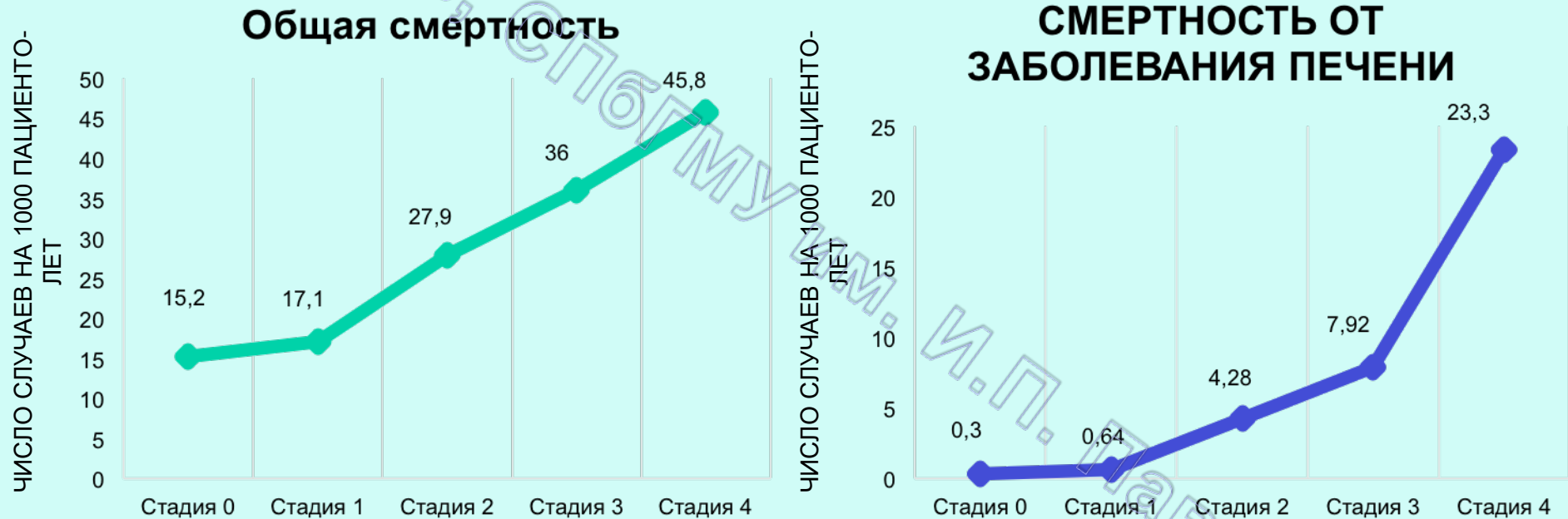
- риск смерти от любых причин возрастает в **6** раз
- риск смерти от заболевания печени в **42** раза



Фиброз – основной предиктор смерти при НЖБП!

Систематический обзор и метанализ

РЕЗУЛЬТАТЫ:



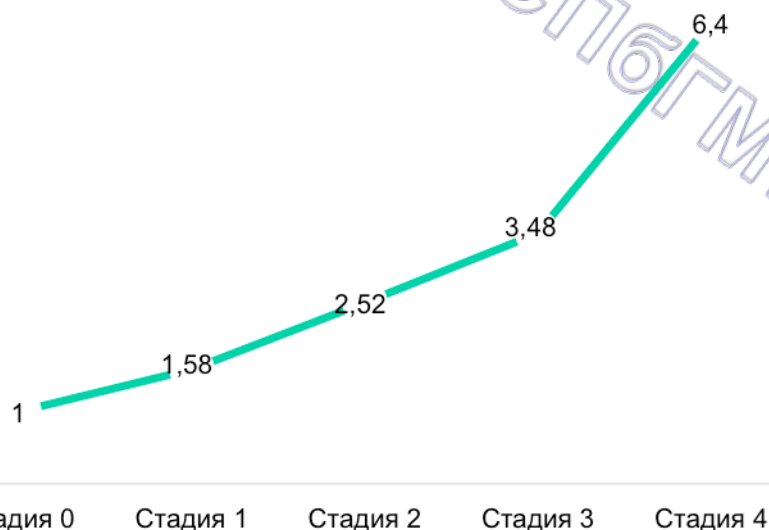
Значительное увеличение показателя смертности среди пациентов с НЖБП и продвинутой стадией фиброза

Фиброз – основной предиктор смерти при НЖБП

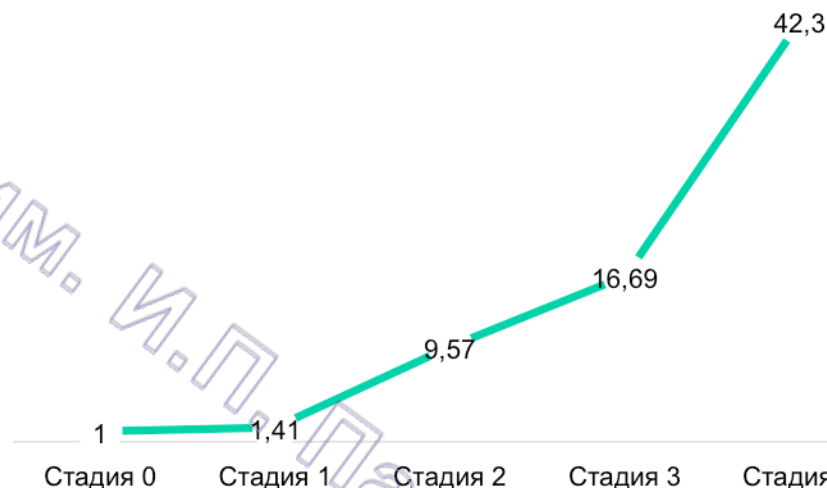
Систематический обзор и метаанализ

Чем выше стадия ФП, тем выше риск смерти!

Риск смерти от любых причин



Риск смерти от заболевания печени



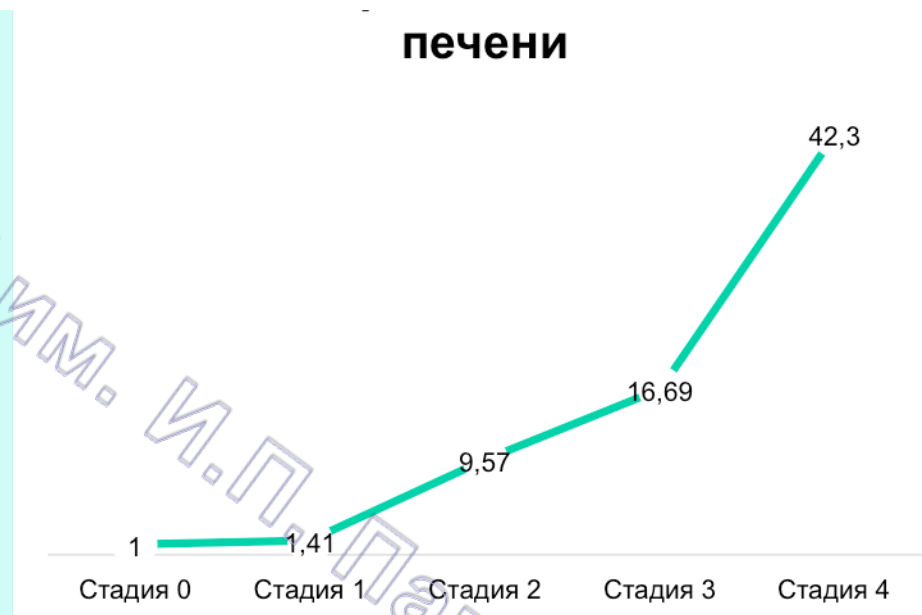
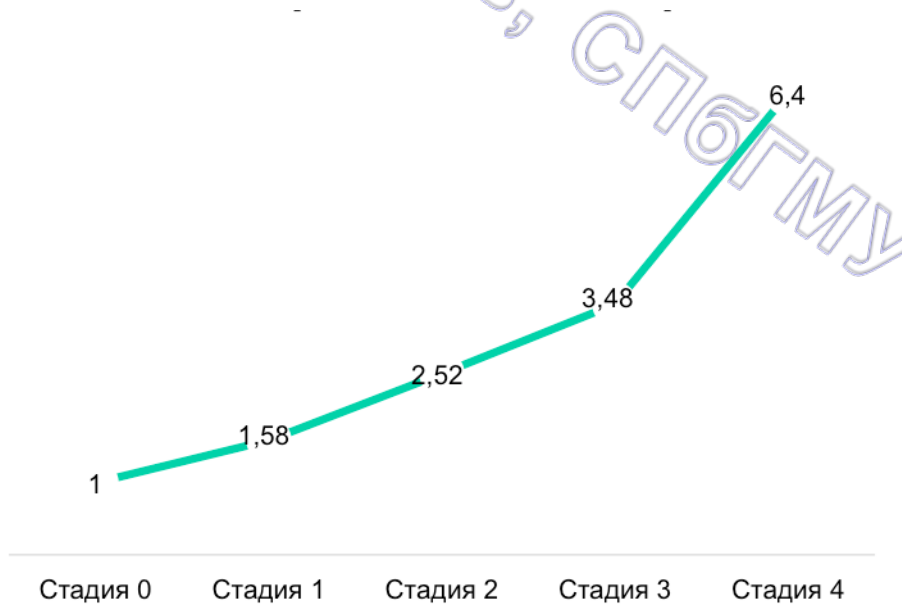
Значительное увеличение риска смерти у пациентов с НЖБП и продвинутой стадией фиброза

Фиброз – основной предиктор смерти при НЖБП

Систематический обзор и метаанализ

Чем выше стадия ФП, тем выше риск смерти!

Пациентка Д., имеет F-3?



Значительное увеличение риска смерти у пациентов с НЖБП и продвинутой стадией фиброза

Факторы прогрессирования НЖБП

Модифицированные рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (2012):



- ИР
- ожирение
- гипергликемия
- гиперТГ
- отсутствие нагрузки
- возраст
- генетические факторы
- алкоголь

-Фиброз печени!

Верификация диагноза НАСГ

диагноз - исключения

Основывается на наличии трех позиций:

- 1) **гистологических характеристик** (наличие ЖГ)
- 2) **отсутствие употребления алкоголя** как причины заболевания
- 3) **данные исследований, позволяющие исключить** наличие других хронических заболеваний печени.

Верификация диагноза НАСГ

диагноз - исключения

Основывается на наличии трех позиций:

1) гистологических характеристик (наличие ЖГ)

- **Дорогой диагноз!**

3) данные исследований, позволяющие **исключить наличие других хронических заболеваний печени.**



Как поставить диагноз ЖГ?

1. Выявление факторов риска (ожирение, алкоголь, сахарный диабет, подагра, гиперлипидемия, нарушения питания, прием лекарств и др.)
2. Клиническая картина – никакой (малоспецифична)
3. **Гепатомегалия**
4. Биохимические пробы печени: ГГТП, АЛТ, АСТ, триглицериды, билирубин, ЩФ, белковые фракции, состав липидов - нормальные

Как поставить диагноз ЖГ?

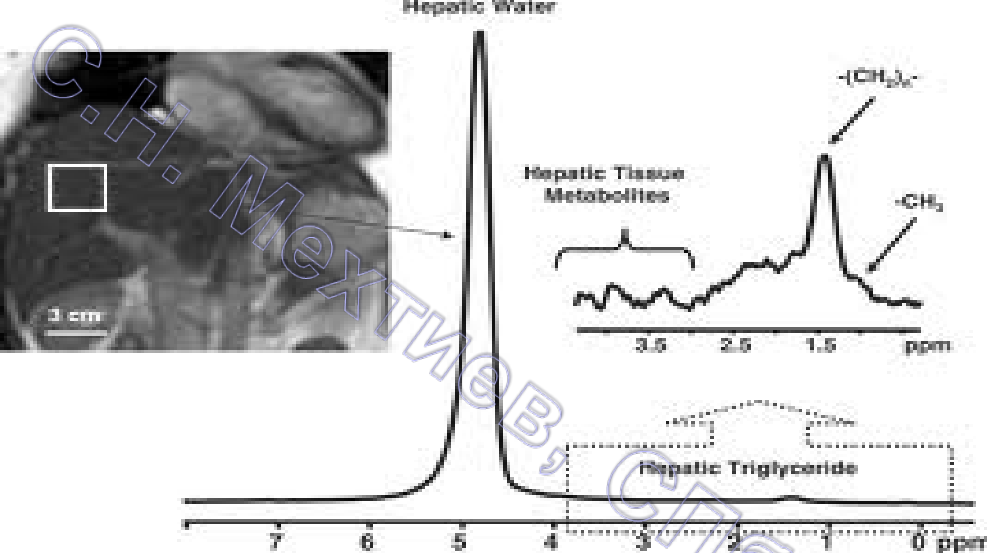
1. Выявление факторов риска (ожирение, алкоголь, сахарный диабет, подагра, гиперлипидемия, нарушения питания, прием лекарств и др.)
2. Клиническая картина — никакой

Как определить количество жира в печени?

триглицериды, билирубин, ЩФ, белковые фракции, состав липидов - нормальные

И.П. Павлова, 2017

Диагностика ЖГ при НЖБП

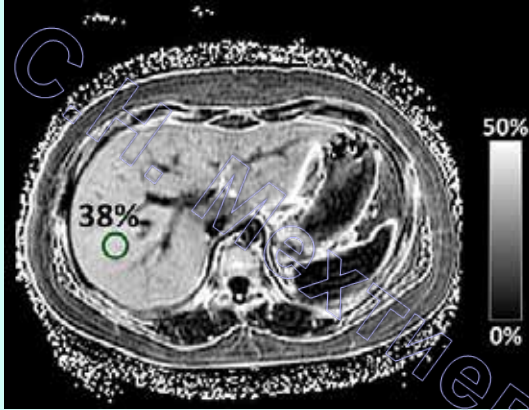


Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) — метод позволяющий определить биохимические изменения тканей при различных заболеваниях по концентрации определенных метаболитов. МР — спектры отражают относительное содержание биологически активных веществ в определенном участке ткани,

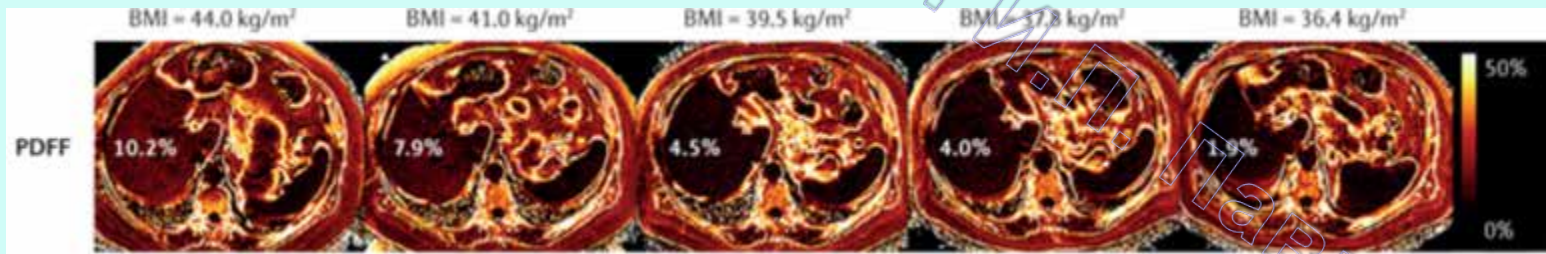
- **Протонная магнитно-резонансная спектроскопия**

- наиболее точный визуализирующий метод
- позволяет установить диагноз при содержании жира в печени более 5,56 %

Диагностика ЖГ при НЖБП

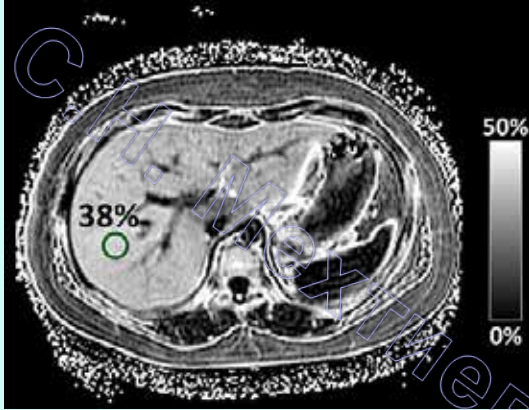


- МРТ - оценка плотности протонов жировой фракции печени (PDFF).



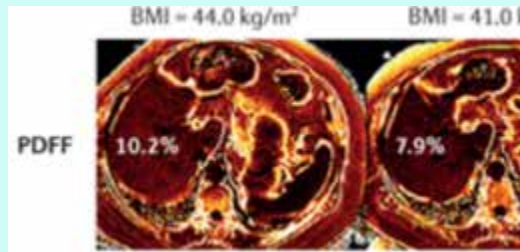
EASL 2016: эта технология оценена в исследованиях, но дорога и не рекомендуется для клинического использования (A1)

Диагностика ЖГ при НЖБП



Кто основной поставщик диагноза ЖГ?

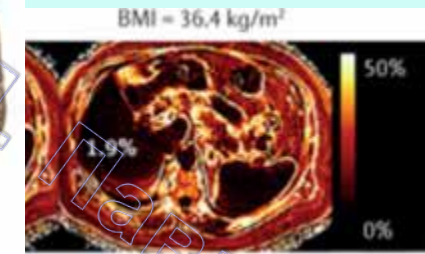
протонов жи
(PDFF).



EASL 2016: эта т
рекомендуется дл

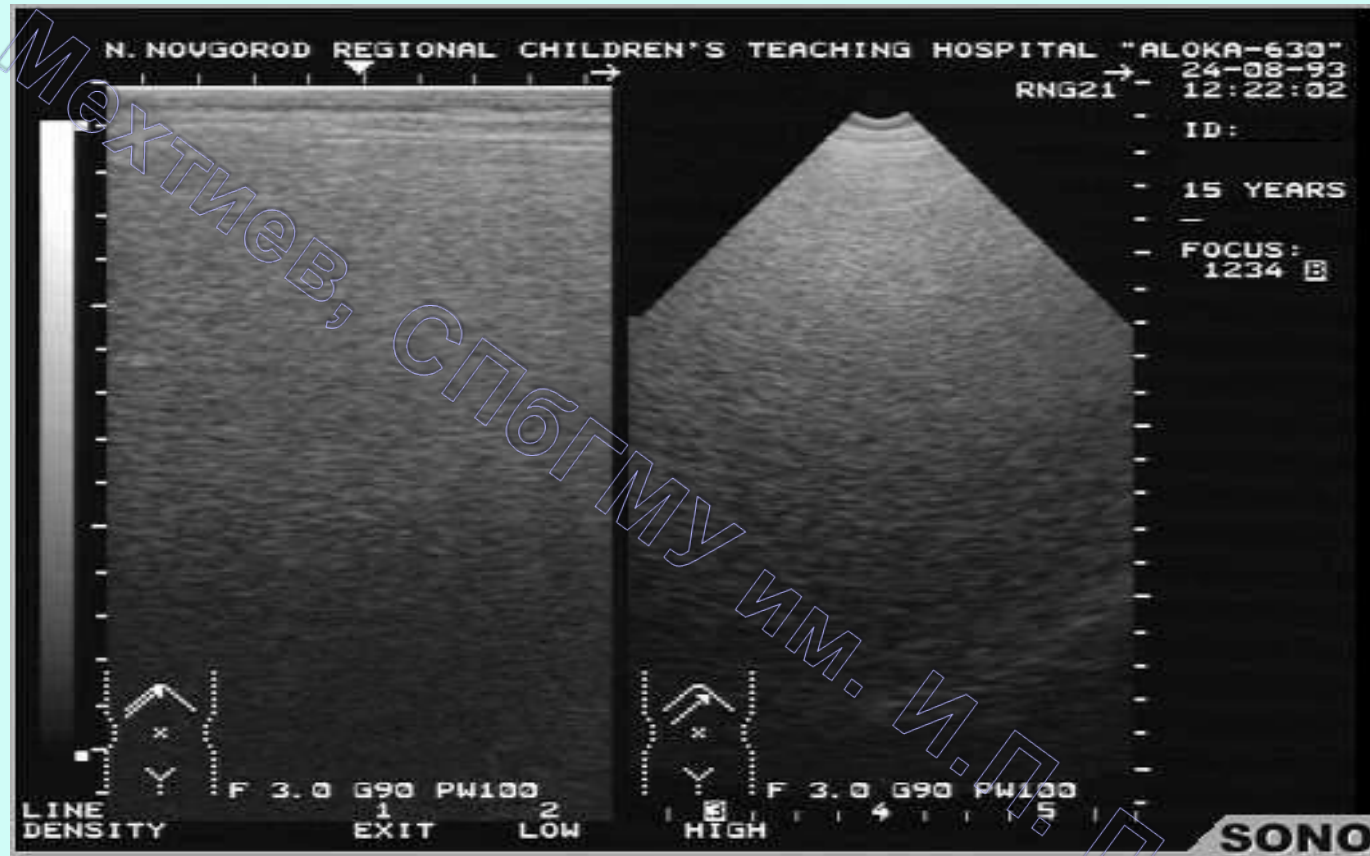


и печени



х, но дорога и не
)

Основной поставщик диагноза ЖГ:



Эхографическая картина жирового гепатоза. Звукопоглощение значительно повышено (при максимальном уровне усиления прибора и использовании частоты сканирования 3,0 MHz не визуализируются глубокие участки печени, капсула печени и крупные сосуды). Эхоструктура паренхимы мелкозернистая.

Основной поставщик диагноза ЖГ:



Каковы патогномоничные признаки на УЗИ?



Эхографическая картина жирового гепатоза. Звукопоглощение значительно повышено (при максимальном уровне усиления прибора и использовании частоты сканирования 3,0 MHz не визуализируются глубокие участки печени, капсула печени и крупные сосуды). Эхоструктура паренхимы мелкозернистая.

Сонографические признаки жирового гепатоза

Признак	I степень	II степень	III степень	IV степень
Увеличение печени	нет	передне-задний размер	Обе доли равномерно	Обе доли значительно
Гиперэхогенность паренхимы	умеренная	значительная	значительная, тотальная	резко выражена тотальная
Дистальное затухание звука	не выражено	не выражено	выражено	резко выражено
Визуализация печеночных вен	не нарушена	незначительно ухудшена	ухудшено	резко ухудшено

Данные обследования пациента Д:

- **УЗИ:** Печень + 2,5 см, **гиперэхогенная**, контуры ровные, **значительно выражен симптом дистального затухания ЭХО-сигнала**, холедох не расширен. Желчный пузырь размеры 6,3 x 1,9 см, стенки 2 мм, конкрементов не выявлено. S1=10,1 см² через 30 мин после пробного завтрака желчный пузырь размеры 5,7 x 1,5 см, S2=6,0 см². Поджелудочная железа 25x22x28 мм, контуры ровные, четкие, железа диффузно гиперэхогенна с мелкими гипоэхогенными участками.



Заключение: **признаки жирового гепатоза III степени**

Как формулировать диагноз ЖБП:

Ожирение 3 степени. Жировой гепатоз 3 степени (К 76.0) жировая дегенерация печени



Критерии НЖБП:

в наличие стеатоза, подтвержденное данными визуализационного (УЗИ) или гистологического исследования

в отсутствие причин для вторичного накопления жира в гепатоцитах

- **УЗИ является предпочтительной диагностической процедурой 1-й линии** диагностики для визуализации НЖБП, так как обеспечивает дополнительную диагностическую информацией.
- Количественная оценка жира печени может быть получена только 1-H-MRS. Этот метод имеет значение в клинических испытаниях и экспериментальных исследованиях, но дорог и **не рекомендуется в клинических условиях.**
- **Диагноз НАСГ должен быть поставлен с помощью биопсии печени**, доказывающей стеатоз, баллонирование гепатоцитов и лобулярное воспаление.

US is the preferred first-line diagnostic procedure for imaging of NAFLD, as it provides additional diagnostic information (A1)

Whenever imaging tools are not available or feasible (e.g. large epidemiological studies), serum biomarkers and scores are an acceptable alternative for the diagnosis of steatosis (B2)

A quantitative estimation of liver fat can only be obtained by ¹H-MRS. This technique is of value in clinical trials and experimental studies, but is expensive and not recommended in the clinical setting (A1)

NASH has to be diagnosed by a liver biopsy showing steatosis, hepatocyte ballooning and lobular inflammation (A1)

- **УЗИ является предпочтительной диагностической процедурой 1-й линии** диагностики для визуализации НЖБП, так как обеспечивает дополнительную диагностическую информацией.

Кому из пациентов с НЖБП надо делать биопсию печени?

имеет значение в клинических испытаниях и экспериментальных исследованиях, но дорог и не рекомендуется в клинических условиях.

- **Диагноз НАСГ должен быть поставлен с помощью биопсии печени**, доказывающей стеатоз, баллонирование гепатоцитов и лобулярное воспаление.

US is the preferred first-line diagnostic procedure for imaging of NAFLD, as it provides additional diagnostic information (A1)

Whenever imaging tools are not available or feasible (e.g. large epidemiological studies), serum biomarkers and scores are an acceptable alternative for the diagnosis of steatosis (B2)

NASH has to be diagnosed by a liver biopsy showing steatosis, hepatocyte ballooning and lobular inflammation (A1)



Рекомендации РГА/РОПГП

Проведение пункционной биопсии печени показано:

1. Наличие неинвазивных критериев выраженного фиброза печени

- по данным эластометрии плотность ткани печени $>9,3$ кПа с использованием XL-датчика (или >9.6 кПа для обычного датчика) или по расчетным индексам (FIB-4, APRI, Hepascore и др.)

2. Отсутствие положительной динамики уровня АЛТ, АСТ и ГГТ при адекватном снижении веса и физических нагрузках у пациентов с ожирением

3. Болезненность печени при пальпации

4. Немотивированная слабость у пациентов с признаками стеатоза печени



Рекомендации РГА/РОПГП

Проведение пункционной биопсии печени показано:

1. Наличие неинвазивных критериев выраженного

Надо ли делать пациентке Д. биопсию печени?

обычного датчика) или по расчетным индексам (FIB-4, APRI, Hepascore и др.)

2. Отсутствие положительной динамики уровня АЛТ, АСТ и ГГТ при адекватном снижении веса и физических нагрузках у пациентов с ожирением

3. Болезненность печени при пальпации

4. Немотивированная слабость у пациентов с признаками стеатоза печени



Рекомендации РГА/РОПГП

Проведение пункционной биопсии печени показано:

1. Наличие неинвазивных критериев выраженного

Что Вам дадут результаты биопсии печени?

обычного датчика) или по расчетным индексам (FIB-4, APRI, Hepascore и др.)

- 2. Отсутствие положительной динамики уровня АЛТ, АСТ и ГГТ при адекватном снижении веса и физических нагрузках у пациентов с ожирением
- 3. Болезненность печени при пальпации
- 4. Немотивированная слабость у пациентов с признаками стеатоза печени

- **Клинические, биохимические или визуализирующие методики не позволяют отличить НАСГ от стеатоза**, в том числе цитокератина-18 (СК-18), М65 и М30 (66% чувствительность, 82% специфичность).
- СК-18 изменяется параллельно с гистологическим улучшением, но не лучше, чем АЛТ в выявлении гистологических ответчиков.
- На сегодняшний день, **неинвазивные тесты не используются для диагностики НАСГ.**

- Biomarkers and scores of fibrosis, as well as transient elastography, are acceptable non-invasive procedures for the identification of cases at low risk of advanced fibrosis/cirrhosis (A2). The combination of biomarkers/scores and transient elastography might confer additional diagnostic accuracy and might save a number of diagnostic liver biopsies (B2)
- Monitoring of fibrosis progression in clinical practice may rely on a combination of biomarkers/scores and transient elastography, although this strategy requires validation (C2)
- The identification of advanced fibrosis or cirrhosis by serum biomarkers/scores and/or elastography is less accurate and needs to be confirmed by liver biopsy, according to the clinical context (B2)
- In selected patients at high risk of liver disease progression, monitoring should include a repeat liver biopsy after at least 5-year follow-up (C2)

- Биомаркеры и индексы фиброза, а также транзитная эластография (ТЭ), являются приемлемыми неинвазивными процедурами для выявления случаев с низким риском развития продвинутого фиброза / цирроза (A2). Сочетание биомаркеров /индексов и ТЭ могут давать дополнительную диагностическую точность.

- Мониторинг прогрессирования фиброза в клинической практике может полагаться на комбинацию биомаркеров / индексов и ТЭ, хотя эта стратегия требует проверки.

- Идентификация продвинутого фиброза или ЦП путем оценки сывороточные биомаркеры / индексов и / или ТЭ менее точна и должна быть подтверждена с помощью биопсии печени, в соответствии с клиническим контекстом.

- У отдельных пациентов с высоким риском прогрессии заболевания печени, мониторинг должен включать повторную биопсию печени после, по крайней мере, 5-летнего периода наблюдения.

• Biomarkers and scores of fibrosis, as well as transient elastography, are acceptable non-invasive procedures

• Биомаркеры и индексы фиброза, а также

Неинвазивные методы – возможно применять только для выявления лиц с низким риском прогрессии.

Они приемлемы для оценки прогрессирования заболевания, но НЕ для определения активности и стадии НАСГ

биопсию печени после, по крайней мере, 5-летнего периода наблюдения.

КАКОВЫ ИСХОДЫ ЖБП?



- Сердечно-сосудистые катастрофы
- Цирроз печени
- Гепатоцеллюлярная карцинома

КАКОВ ИСХОД у ПАЦИЕНТКИ Д.?



- Сердечно-сосудистые катастрофы
- Цирроз печени
- Гепатоцеллюлярная карцинома

Клинические исходы НЖБП

В течение 1 года из 1000 пациентов с НАСГ



ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

Каковы подходы к лечению НЖБП?



ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

Принципы дифференцированной терапии НЖБП

	НЖБП
Воздействие на факторы риска	+
Коррекция ИР	+
Терапия ЖГ	+
Терапия оксидативного стресса (гепатита)	+
Терапия фиброза печени	+
Терапия ассоциированных клинических состояний	+

Принципы дифференцированной терапии НЖБП

	НЖБП
Воздействие на факторы риска, какие у пациентки Д.?	+
Коррекция ИР	+
Терапия ЖГ	+
Терапия оксидативного стресса (гепатита)	+
Терапия фиброза печени	+
Терапия ассоциированных клинических состояний	+

Принципы дифференцированной терапии НЖБП

	НЖБП
Воздействие на факторы риска, какие у пациентки Д.?	+

- наличие фоновой терапии ГБ
- употребление небольших доз алкоголя
- отсутствие физической нагрузки

Терапия фиброза печени	+
Терапия ассоциированных клинических состояний	+

Принципы терапии НЖБП

1. Воздействие на факторы риска

- отмена гепатотоксичных препаратов
- компенсация артериальной гипертензии (**выбор**)
- нормализация углеводного обмена
- нормализация липидного обмена (**выбор**)



Павлова, 2017

Отсутствуют специальные рекомендации для лечения ГБ у больных с НЖБП!

- отмена гепатотоксичных препаратов
- компенсация артериальной гипертензии (**выбор**)
- нормализация углеводного обмена
- нормализация липидного обмена (**выбор**)



Павлова, 2017

Выделена отдельная группа: НАСГ ассоциированный с АГ

- NASH patients with fibrosis associated with hypertension should receive closer monitoring because of a higher risk of disease progression (**B1**)

Пациенты НАСГ с фиброзом, ассоциированным с АГ, должны получать более тщательный контроль, как с более высоким риском прогрессирования (B1)

- Cardiovascular complications frequently dictate the outcome of NAFLD and screening of the cardiovascular system is mandatory in all persons, at least by detailed risk factor assessment (**A1**)

Кардиоваскулярные осложнения часто определяют исход НЖБП, поэтому скрининг состояния ССС является обязательным для подробной оценки факторов риска (A1)

При выборе антигипертензивной терапии у пациентов с НЖБП необходимо учитывать их влияние на липидный и углеводный метаболизм и состояние инсулинрезистентности

	ИР	Функция β-клеток	Липидный спектр крови
ИАПФ	↓	+	нейтральное
АРАII	↓	+	нейтральное
Блокаторы кальциевых каналов	Существенно не влияют	+/-	нейтральное
Тиазидовые диуретики	↑	Ухудшают	Ухудшают
В-блокаторы	↑	Ухудшают	Ухудшают

При выборе антигипертензивной терапии у пациентов с НЖБП необходимо учитывать их влияние на липидный и углеводный метаболизм и состояние инсулинрезистентности

	ИР	Функция β -клеток	Липидный спектр крови
ИАПФ		+	нейтральное

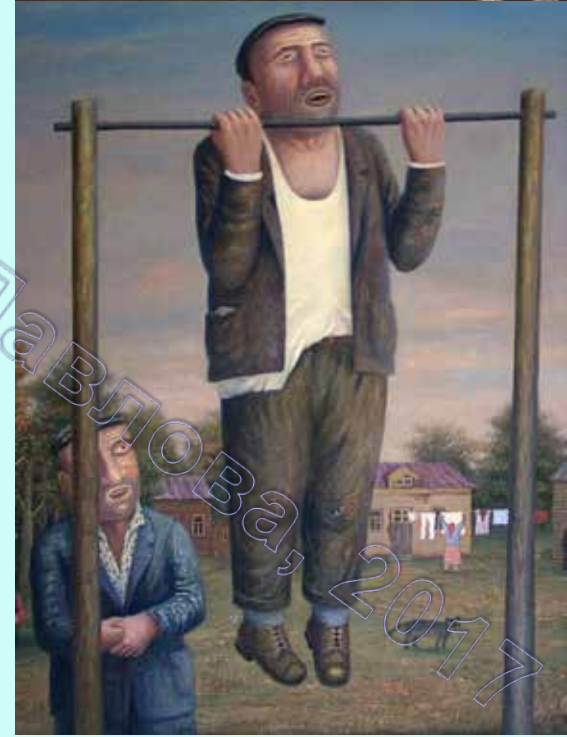
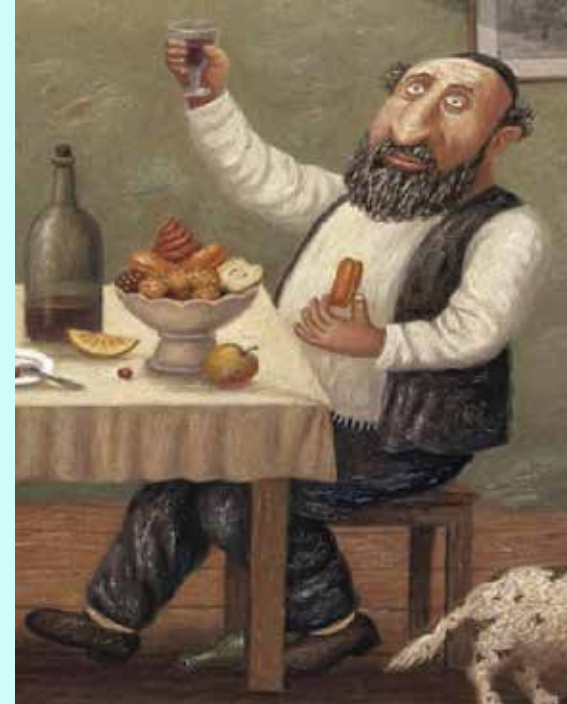
Наиболее оптимальными для лечения ГБ у пациента с НЖБП являются АРА II (лосартан)

диуретики		Ухудшают	Ухудшают
В-блокаторы	↑	Ухудшают	Ухудшают

Принципы терапии НЖБП

Факторы риска

- Пациентам ЖГ возможно умеренное употребление алкоголя, НАСГ и ФП - полностью исключить алкоголь!
- Пациентам ЖБП рекомендуется повышение физической активности
- При ЖБП рекомендуется:
 - отмена гепатотоксичных препаратов
 - компенсация АГ



Лечение

- Structured programmes aimed at lifestyle changes towards healthy diet and habitual physical activity are advisable in NAFLD (C2)
- Patients without NASH or fibrosis should only receive counselling for healthy diet and physical activity and no pharmacotherapy for their liver condition (B2)
- In overweight/obese NAFLD, a 7–10% weight loss is the target of most lifestyle interventions, and results in improvement of liver enzymes and histology (B1)
- Dietary recommendations should consider energy restriction and exclusion of NAFLD-promoting components (processed food, and food and beverages high in added fructose. The macronutrient composition should be adjusted according to the Mediterranean diet (B1)
- Both aerobic exercise and resistance training effectively reduce liver fat. The choice of training should be tailored based on patients' preferences to be maintained in the long-term (B2)

- By improving obesity and diabetes, bariatric (metabolic) surgery reduces liver fat and is likely to reduce NASH progression; prospective data have shown an improvement in all histological lesions of NASH, including fibrosis (B1)

- Структурированные программы для изменение образа жизни вместе со здоровой диетой и привычной физической активностью
- Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно редуцируют жир в печени.
- Выбор тренировок должен быть основан на предпочтениях пациента для долговременной поддержки
- Бариатрическая хирургия

Принципы дифференцированной терапии НЖБП

	НЖБП
Воздействие на факторы риска	+
Коррекция ИР, какие проявления у пациентки Д.?	+
Терапия ЖГ	
Терапия оксидативного стресса	
Терапия фиброза печени	
Терапия ассоциированных клинических состояний	

Принципы дифференцированной терапии НЖБП

	НЖБП
Воздействие на факторы риска	+
Коррекция ИР, какие проявления у пациентки Д.?	+

- Ожирение 2 ст. – терапия?
- НТГ – терапия?

Терапия ассоциированных клинических состояний	
---	--

Принципы терапии НЖБП

Коррекция массы тела (ожирения)



Коррекция массы тела (безопасно снижение до 500 г в неделю для детей и до 1,5 кг в неделю для взрослых)

- Пища с высоким содержанием белка 1,5/кг
- Уменьшение поступления СЖК, углеводов

Коррекция ИР

(восстановление чувствительности к инсулину)

Бигуаниды (метформин), механизмы:

- уменьшает продукцию глюкозы в печени, подавляя глюконеогенез (центральная ИР);
- повышает чувствительность периферических тканей к инсулину (периферическая ИР);
- обладает центральным анорексигенным эффектом;
- снижает концентрацию триглицеридов в плазме;
- подавляет липолиз в жировой ткани и экспрессию TNF-а в печени.

побочные эффекты:

- гипогликемия — **нет**;
- лактатацидоз — **нет** (17 случаев за 50 лет, из 36 000 леченных, при тяжелой полиорганной недостаточности, Shelli 2003);
- гепатотоксичность — **нет** (3 случая гепатита за 50 лет);

Коррекция ИР

(восстановление чувствительности к инсулину)

Бигуаниды (метформин), механизмы:

- уменьшает продукцию глюкозы в печени, подавляя глюконеогенез (центральная ИР);
- повышает чувствительность периферических тканей к инсулину (периферическая ИР);
- обладает центральным анорексигенным эффектом;
- снижает концентрацию триглицеридов в плазме;

•Нужен ли пациентке Д. метформин?

побочные эффекты:

- гипогликемия — **нет**;
- лактатацидоз — **нет** (17 случаев за 50 лет, из 36 000 леченных, при тяжелой полиорганной недостаточности, Shelli 2003);
- гепатотоксичность — **нет** (3 случая гепатита за 50 лет);

Принципы дифференцированной терапии НЖБП

	НЖБП
Воздействие на факторы риска	+
Коррекция ИР (массы тела, физической нагрузки)	+
Терапия ЖГ	+
Терапия оксидативного стресса	
Терапия фиброза печени	
Терапия ассоциированных клинических состояний	

Какие последние рекомендации по лечению НЖБП?



Лечение



Пациентам без НАСГ и фиброза рекомендуется консультация по здоровому питанию и физической активности. Фармакотерапии для них – нет (В 2)

При избыточной массе тела / ожирении, основная цель мероприятий изменения образа жизни - потеря веса на 7-10%, для уменьшения активности печеночных ферментов и гистологии (В1)

Диета должна учитывать ограничение энергии и исключение промотирующих компонентов (фруктозы). Композиция макроэлементов должна быть скорректированы в соответствии с средиземноморской диетой (В1)

С.Н. Мехтеев © 1997 МУ им. И.П. Павлова, 2017 Принципы дифференцированной терапии НЖБП

	НЖБП
Воздействие на факторы риска	+
Коррекция ИР (массы тела, физической нагрузки)	+
Терапия ЖГ	+
Терапия оксидативного стресса	+
Терапия фиброза печени	
Терапия ассоциированных клинических состояний	

Гепатопротекторы в лечении НЖБП:

- Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)
- Силимарин
- Препараты артишока
- Витамины: А, Е
- Компоненты гепатоцеллюлярных циклов:
 - α -липоевая кислота
 - метионин (гептрал и др.)
 - метадоксил
 - орнитин-аспартат
- Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)
- Глицирризиновая кислота (ГК)





Рекомендации РГА/РОПИП

ОБСУЖДАЮТСЯ:

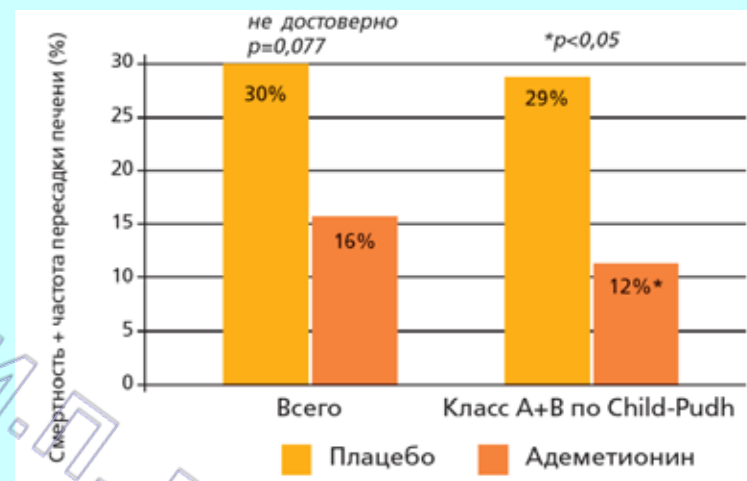
- Омега-3, 6, 9-полиненасыщенные жирные кислоты
- Статины
- Витамин Е 400 МТ/сут
- Инсулиносенситайзеры - пиоглитазон 30 мг/сут
- УДХК
- ЭФЛ
- Силибинин
- Метадоксин
- S-адеметионин
- Глицирризиновая кислота

Для подтверждения теоретического обоснования применения указанных лекарственных средств и выбора их оптимальной комбинации требуются развернутые мультицентровые исследования с обязательной динамической оценкой гистологической картины печени на фоне терапии.

Клиническая эффективность адеметионина (по данным РКИ)

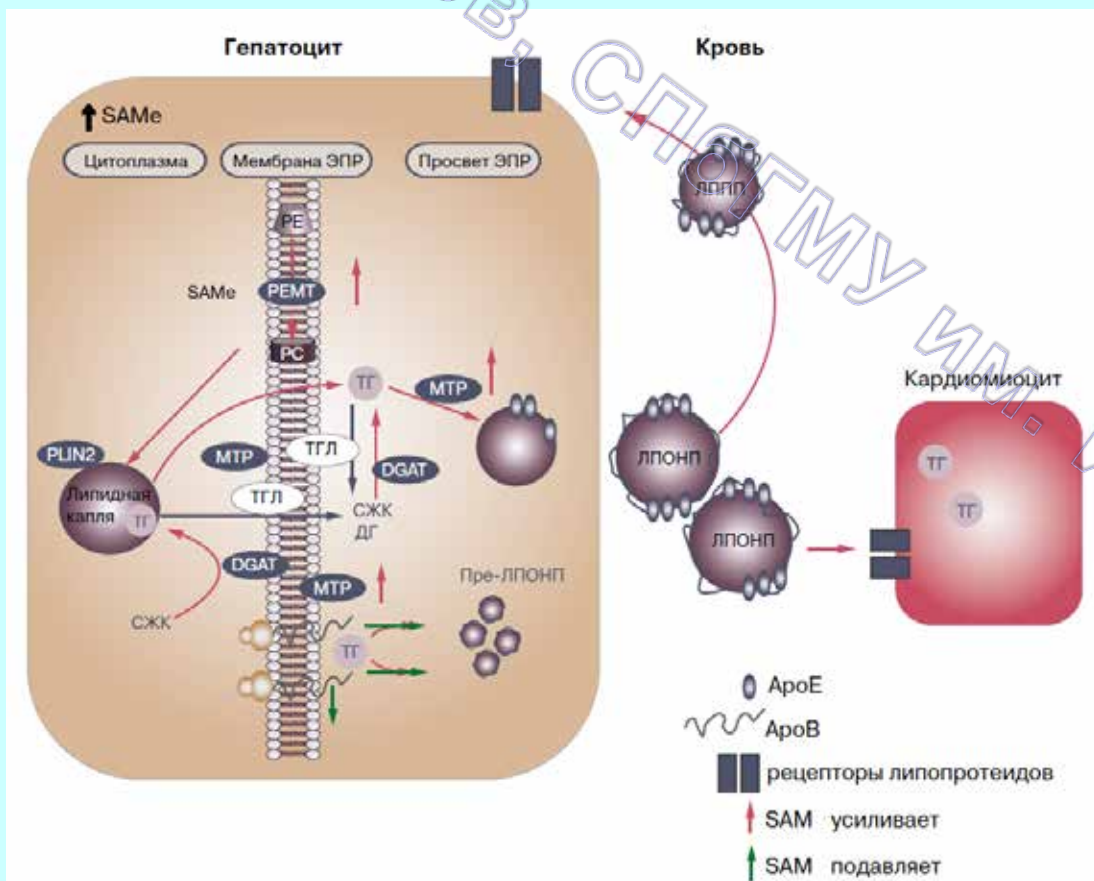
- Эффективность SAM при алкогольных болезнях печени была исследована в 9 РКИ.

Установлено влияние на показатели цитолиза и холестаза. В некоторых исследованиях показано влияние на гистологическую картину.



- Тенденция к снижению комбинированного показателя по смертности и частоте трансплантации печени за 2 года (16 vs 30%), после исключения из него пациентов с классом C по Ч-П [Mato J.M. et al., 1999].

Избыток адеметионина (SAM) и НЖБП



- При избытке SAM в печени нарушается образование и структура ЛПОНП, увеличивается их клиренс, что приводит к увеличению транспорта ЛПОНП в ткани и может способствовать развитию внепеченочных поражений НЖБП.

Комплекс Сукцинат+Никотинамид+Инозин+Меглумин+Метионин

(СНИММ)

Метионин

S-аденозилметионин
синтетаза

АТФ Фосфат

S - AM

Адеметионин
карбоксилаза

Декарбоксилиро-
ванные аналоги

Полиамины

Синтез
ДНК

Метил-ТГФК

ТГФК

Фосфатидилэтаноламин

Гомоцистеин

S - AG

Фосфатидилхолин
(лецитин)

Серин

Аденозин

Инозин

Мочевая кислота

Цистатионин

АТФ

Цикл
Кребса

НАД +

Сукцинил-Ко А

Гликолиз

Цистеин

**Янтарная
кислота**

Никотинамид

Коэнзим-А

Сульфаты

Таурин

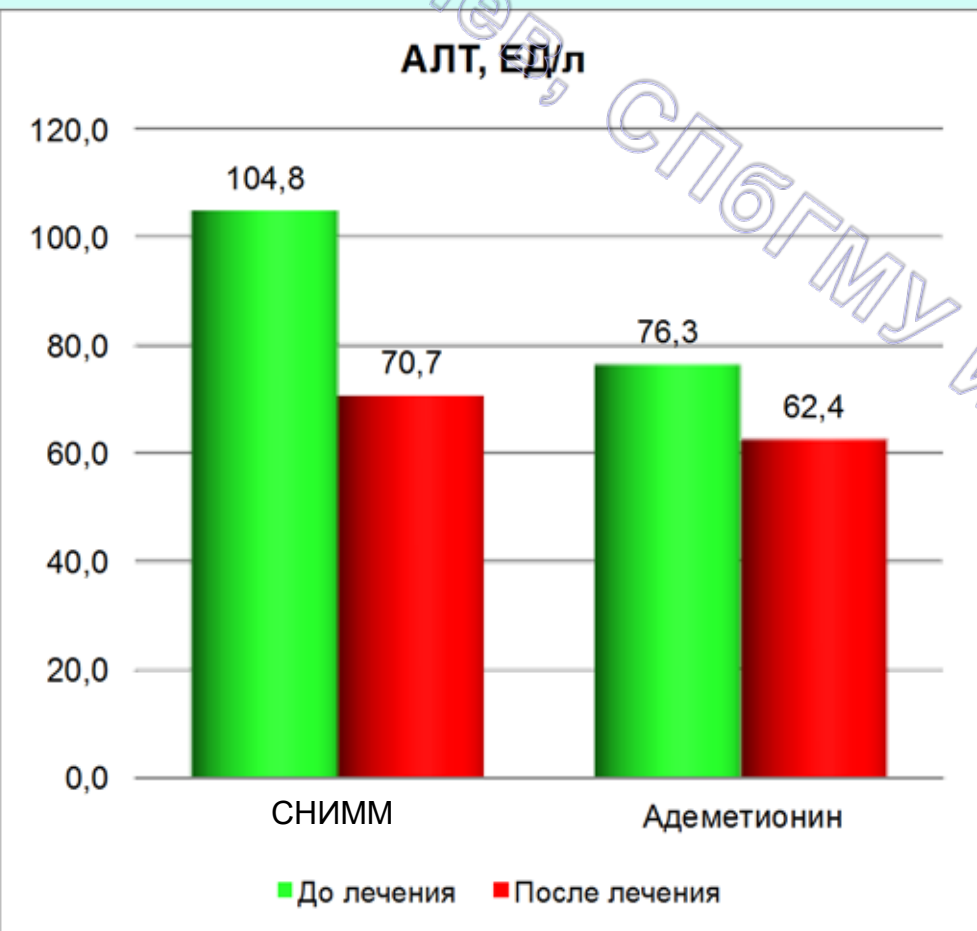
Глутатион



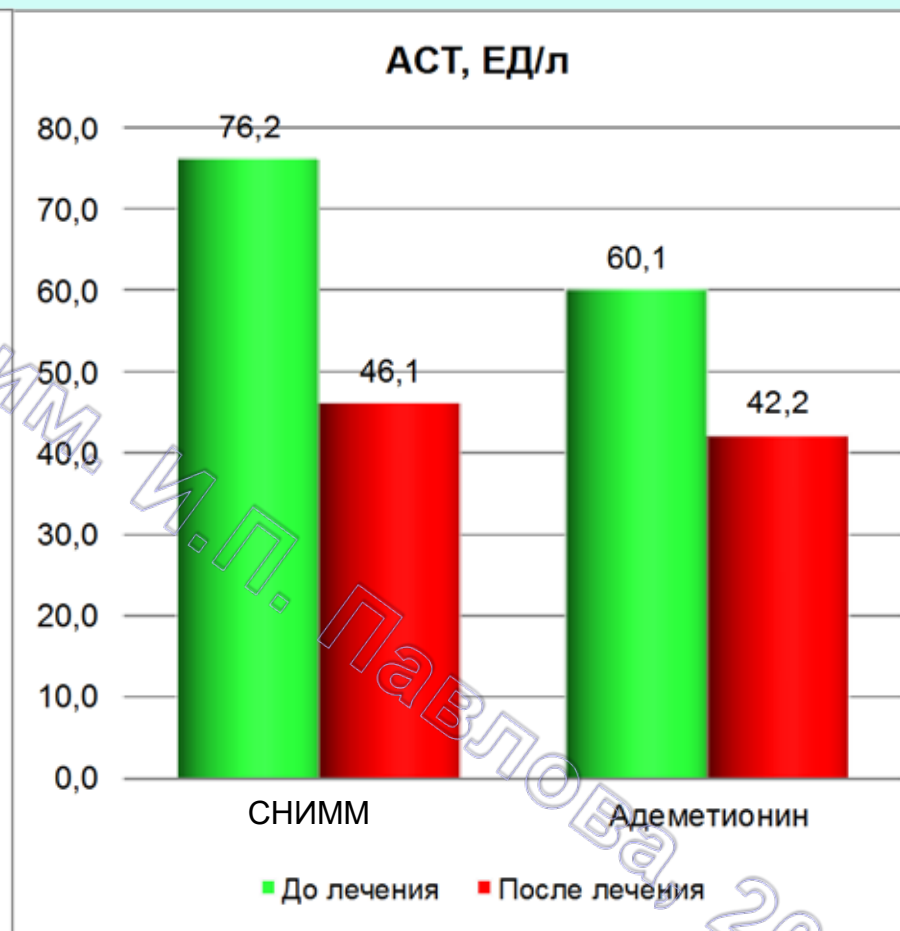
Оценка эффективности инфузионного метаболического корректора СНИММ (Сукцинат, Никотинамид, Инозин, Меглумин, Метионин) у больных НАСГ в комплексной терапии МС

- ГБОУ ВПО Северо Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург
- Число пациентов: 108 пациентов НАСГ на фоне метаболического синдрома (IDF, 2005)
- Дизайн исследования: рандомизированное контрольно-сравнительное исследование

Влияние на показатели цитолитического синдрома в зависимости от вида терапии



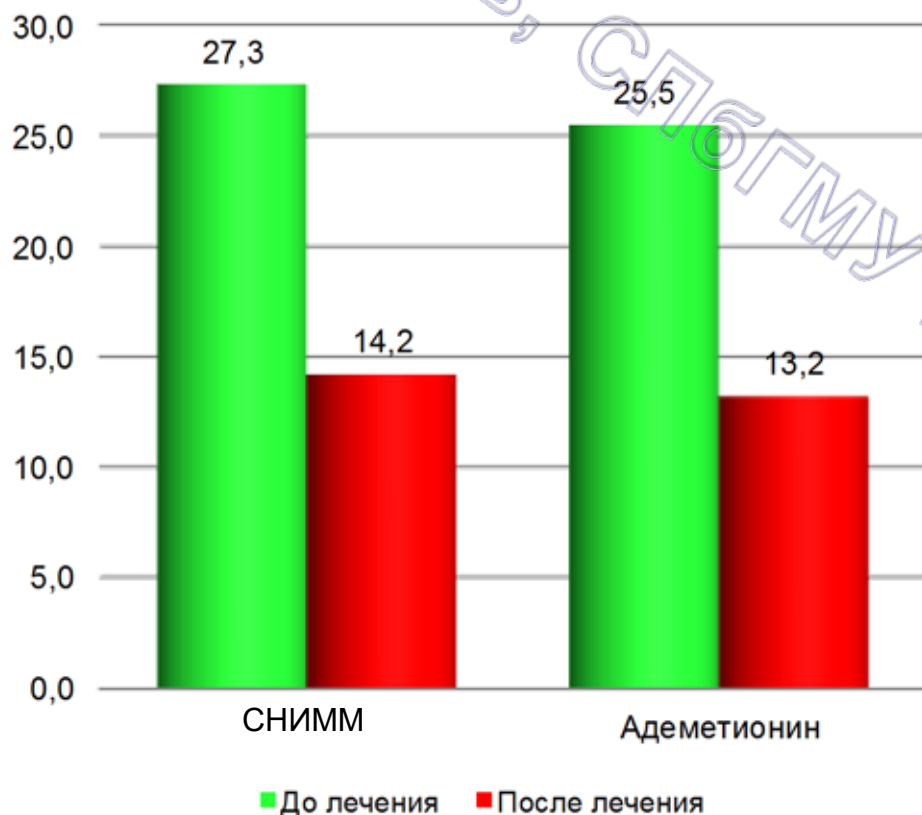
достоверность отличий $p < 0,05$



достоверность отличий $p < 0,05$

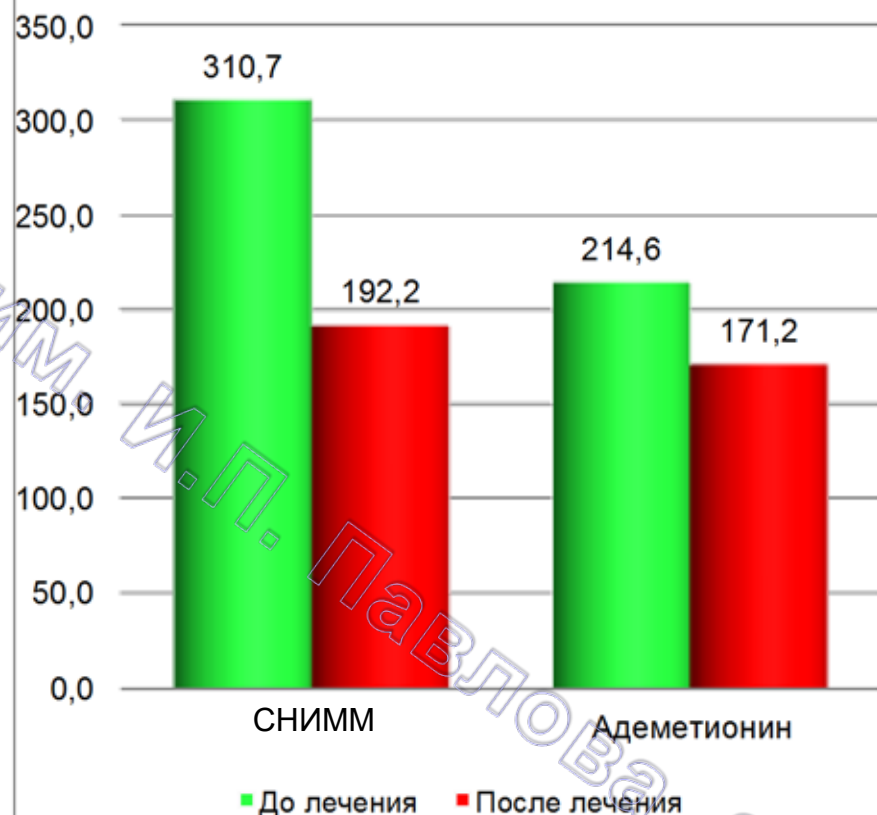
Влияние на показатели холестатического синдрома в зависимости от вида терапии

Билирубин, мкмоль/л



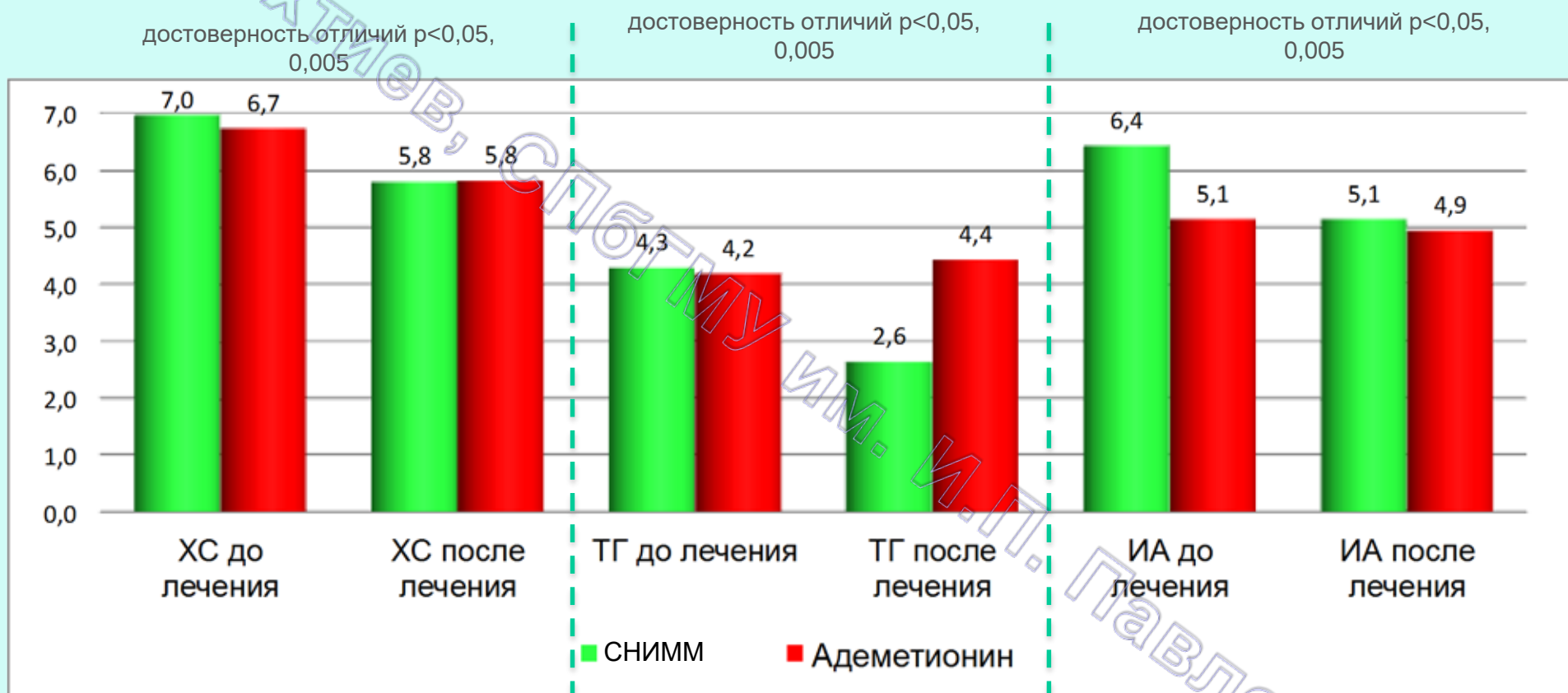
достоверность отличий $p < 0,05$

ГГТП, ЕД/л



достоверность отличий $p < 0,05$

Влияние на показатели липидного обмена в зависимости от вида терапии



ХС – холестерин общий, мкмоль/л

ТГ – триглицериды, мкмоль/л

ИА – индекс атерогенности

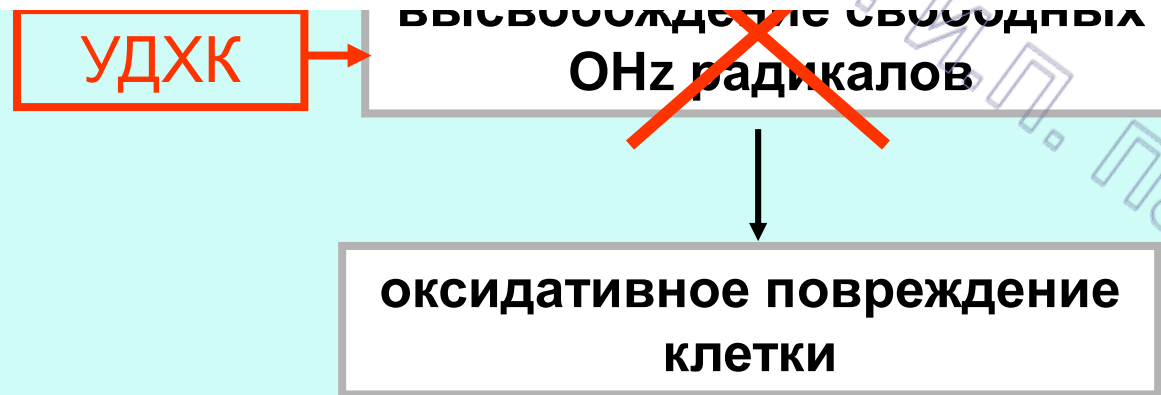
Антиоксидантное действие УДХК (n=166)



Lindor et al. (2004) Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology 39: 770–778.

Антиоксидантное действие УДХК (n=166)

Низкие дозы УДХК (13-15 мг/кг/сут) в лечении НАСГ в течении 24 месяцев не оказывали влияния на маркеры цитолиза, воспаления и гистологическую картину.



Lindor et al. (2004) Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology 39: 770–778.

Антиоксидантное действие УДХК (n=166)

Низкие дозы УДХК (13-15 мг/кг/сут) в лечении НАСГ в течении 24 месяцев не оказывали влияния на маркеры цитолиза, воспаления и гистологическую картину.

При НЖБП применение УДХК (13-15 мг/кг/сут 12 мес) снижает выраженность цитолиза и холестаза, уменьшает выраженность стеатоза (по данным гистологического исследования).

- **Согласно рекомендациям: AGA, AASLD и ACG - УДХК не рекомендуется для лечения НЖБП или НАСГ (1, B).**

Низкие дозы УДХК (13-15 мг/кг/сут) в лечении НАСГ в течении 24 месяцев не оказывали влияния на маркеры цитолиза, воспаления и гистологическую картину.

При НЖБП применение УДХК (13-15 мг/кг/сут 12 мес) снижает выраженность цитолиза и холестаза, уменьшает выраженность стеатоза (по данным гистологического исследования).

Принципы дифференцированной терапии НЖБП

	НЖБП
Воздействие на факторы риска	+
Коррекция ИР	+
Терапия ЖГ	+
Терапия оксидативного стресса	+
Терапия фиброза печени	+
Терапия ассоциированных клинических состояний	

Принципы дифференцированной терапии НЖБП

- Какие АКС есть у пациентки Д.?

Терапия ЖКТ	+
Терапия оксидативного стресса	+
Терапия фиброза печени	+
Терапия ассоциированных клинических состояний	

Принципы дифференцированной терапии НЖБП

- Какие АКС есть у пациентки Д.?
- Гипертоническая болезнь

Терапия фиброза печени	+
Терапия ассоциированных клинических состояний	

Принципы дифференцированной терапии НЖБП

- Какие АКС есть у пациентки Д.?
- Гипертоническая болезнь
 - ДЛП

Терапия ассоциированных клинических состояний	
--	--

Какой липидоснижающий препарат будет оптимальным у пациентки Д. ?

(ОХС-7,6 ТГ-3,2 ЛПНП-4,3, ЛПВП-0,79)

-Аторвастатин

-Розувастатин

-удХК

Какой липидоснижающий препарат будет оптимальным у пациентки Д. ?

(ОХС-7,6 ТГ-3,2 ЛПНП-4,3, ЛПВП-0,79)

-Аторвастатин

-Розувастатин

-удХК

По какому принципу выбираем?

Гипохолестеринемический эффект УДХК

За счёт активации фарнезоид X-ассоциированного рецептора и рецептора TGR-5.

- снижает секрецию холестерина в желчь
- образует жидкие кристаллы с молекулами холестерина
- снижает содержание холестерина в крови
- снижение всасывания холестерина в кишечнике
- уменьшение синтеза холестерина в печени

УДХК – назначают для профилактики ЖКБ у худеющих пациентов



Основанием применения УДХК при НЖБП может быть наличие АКС

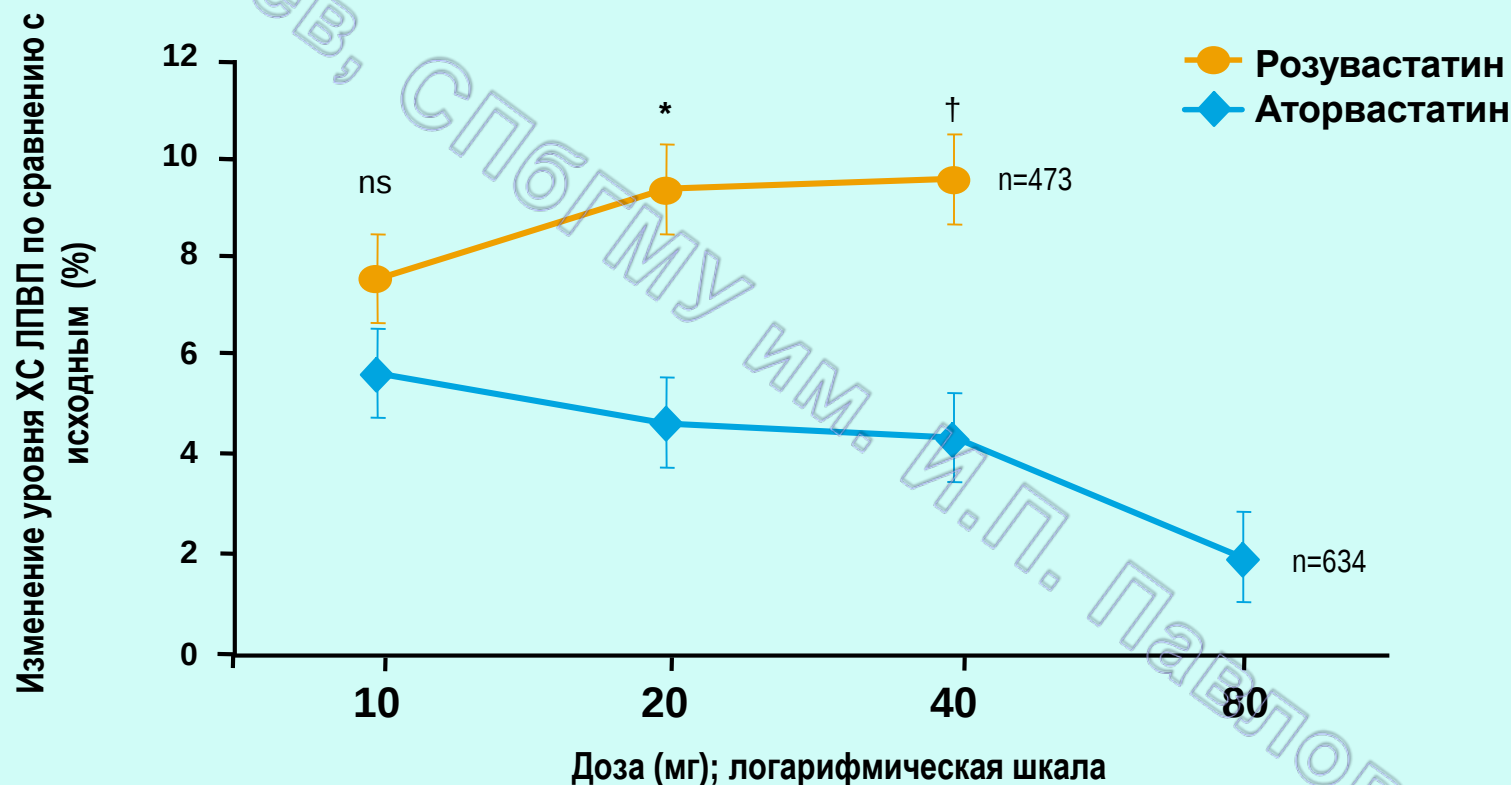
- снижает секрецию холестерина в желчь
- образует жидкие кристаллы с молекулами холестерина
- снижает содержание холестерина в крови
- снижение всасывания холестерина в кишечнике
- уменьшение синтеза холестерина в печени

УДХК – назначают для профилактики ЖКБ у худеющих пациентов



Розувастатин по сравнению с аторвастатином – влияние на уровень ХС ЛПВП в диапазоне доз

Исследование STELLAR

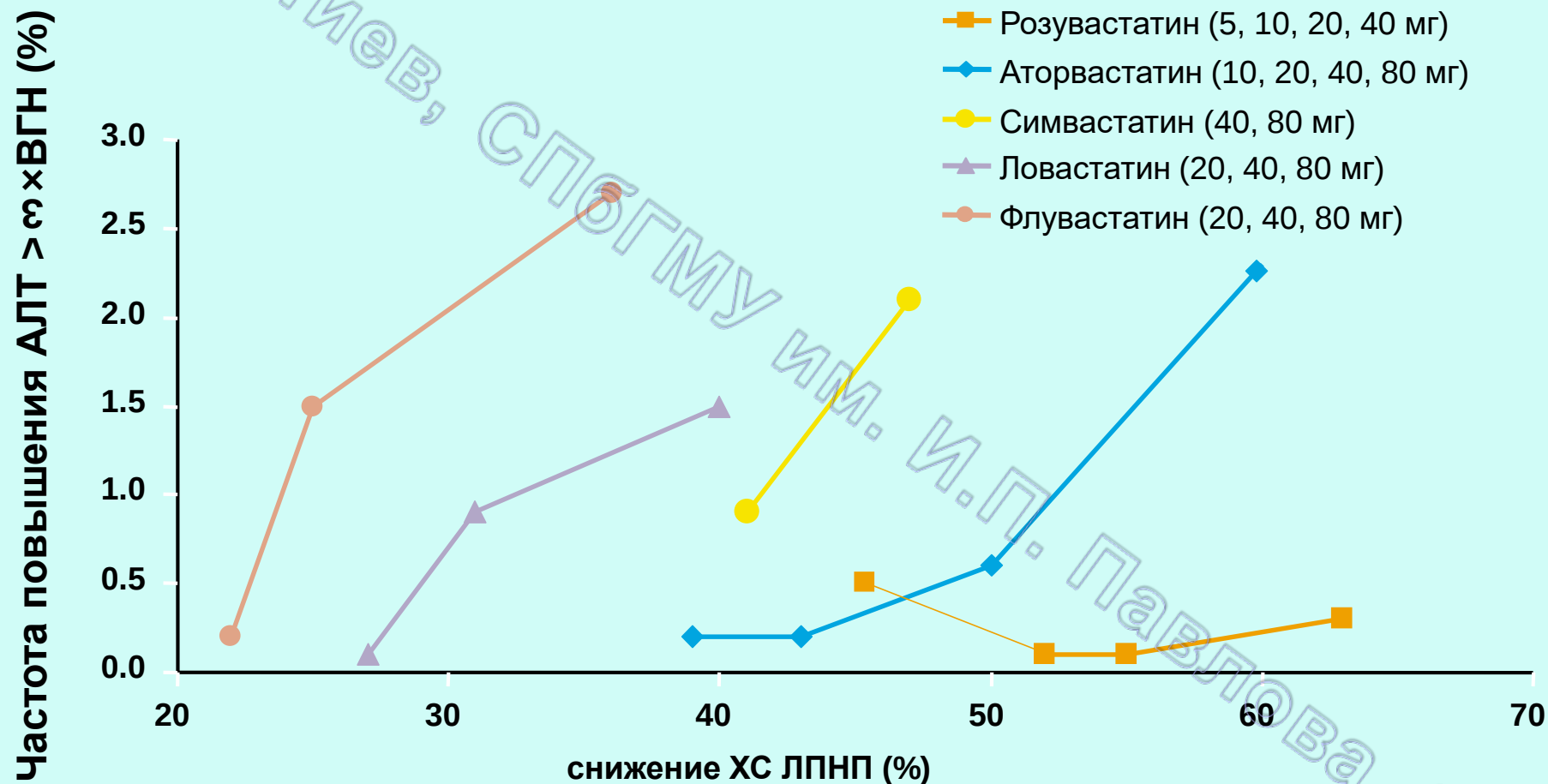


* $p < 0.002$ vs аторвастатин 20, 40 и 80 мг

† $p < 0.002$ vs аторвастатин 40 и 80 мг

Безопасность розувастатина; влияние на печень – соотношение польза:риск

Частота повышения АЛТ $>3 \times$ ВГН и степень снижения
ХС ЛПНП^{1,2}



ВГН – верхняя граница нормы; АЛТ - аланинаминотрансфераза

Стойкое повышение АЛТ - повышение $>3 \times$ ВГН при 2 последовательных измерениях

1. Brewer H *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl):23K-29K

2. Davidson M *Exp Opin Drug Saf* 2004;3 (6):547-557

Пациентка Д., направления терапии:

- **Диета:** ограничение калорий, исключение алкоголя.
- **Режим:** аэробные нагрузки

Инициальная терапия:

- Комплекс СНИММ 400,0 в/в, капельно №10

1. Сартан/ИАПФ
2. УДХК по 15 мг/кг/сут., до 12 мес.
3. Розувастатин 5 мг
4. Метформин 1000 мг



ВЫВОДЫ

1. При выявлении у пациента с ожирением и/или ГБ стеатоза печени на УЗИ и/или повышения трансаминаз важно верифицировать форму НЖБП и определить ее прогноз
2. НЖБП – изменяет прогноз пациента с МС, повышая риск ССО, ЦП, ГЦК
3. Стандарт терапии НЖБП включает: диету, физические нагрузки, антиоксиданты

