

Неалкогольная жировая болезнь печени

**Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
г. Москва**

К.м.н. доцент Л.А.Конькова



**Не нужно быть алкоголиком, чтобы разрушить
жизненно важный орган**

*Академик РАМН, президент Российской
гастроэнтерологической ассоциации В.Т. Ивашкин*

Неалкогольная жировая болезнь печени НАЖБП

— самостоятельная нозологическая единица, которая включает в себя спектр клинико-морфологических изменений паренхимы печени:

- **стеатоз (жировая дистрофия)**
- **неалкогольный стеатогепатит**

с возможным исходом в цирроз и рак печени

у пациентов, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени

МКБ-10

К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках

К 73.9 – хронический гепатит неуточненный

К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках



НАЖБП – невидимая угроза для жизни

НАЖБП встречается примерно у **27%** россиян. При этом лишь **1%** (!) знает о своем заболевании.

- ❖ Стеатоз печени - **80,3%**
- ❖ Стеатогепатит - **16,8%**
- ❖ Цирроз печени - **2,9%**



Исследование **DIREG**, 2007

За период с 2007-2015 г. выявляемость НАЖБП у амбулаторных пациентов России увеличилась до 37%.

60 – 80 % криптогенных ЦП формируются в исходе ранее нераспознанного НАСГ

Известна т.н. «лестница печёночных событий»

Стеатоз печени



Гепатит



Фиброз печени

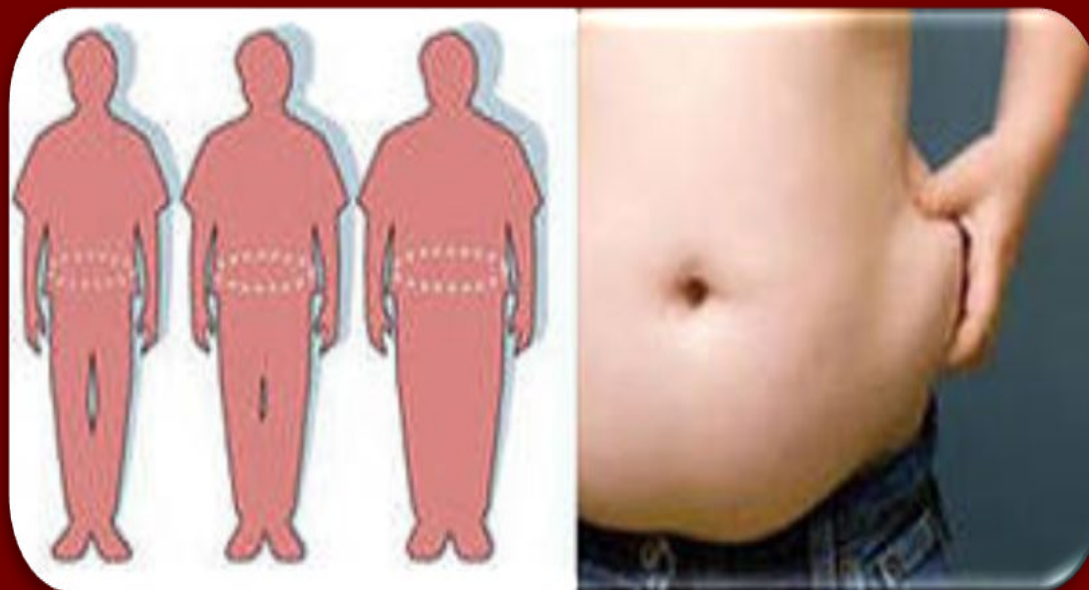


Цирроз печени



Карцинома

НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом



*1й Всемирный конгресс по инсулинорезистентности
Лос-Анджелес, 2005*

Критерии метаболического синдрома

| Факторы риска | Диагностические критерии |
|--|---|
| Абдоминальное ожирение ИМТ (кг/м²) > 30 | Окружность талии М > 102 см Ж > 88 см |
| ХС-ЛПВП | М < 1,04 ммоль/л Ж < 1,29 ммоль/л |
| Триглицериды | > 1,7 ммоль/л |
| Артериальная гипертензия | > 130/85 мм рт.ст. |
| Уровень глюкозы натощак | > 6,1 ммоль/л |

Инсулинорезистентность – основная составляющая МС



Нарушение поступления глюкозы в клетки



Усиление липолиза (на фоне энергетического голода)



↑ СЖК в циркуляции, в клетках, ↑ ТГ



Эффект липотоксичности, в т.ч. в печени



прямо



и через иммуновоспалительные
реакции

Клинические признаки НАЖБП

- Астенический синдром (45-100%)
- Чувство дискомфорта или тяжести в правом подреберье
- Диспепсические жалобы
- Гепатомегалия (50-70%)

Лабораторные признаки НАСГ

- АЛТ, АСТ $\leq 4N$
- АЛТ > АСТ
- ЩФ, ГГТП $\leq 2N$ (30-60%)
- Гипербилирубинемия (редко)
- Дислипидемия (\uparrow ТГ)

УЗ-признаки НАЖБП

чувствительность 89%, специфичность 93% (↓ при ожирении)



Рисунок 2. Гиперэхогенная печень как признак стеатоза

- диффузная неоднородность ткани печени
- повышенная эхогенность печени (яркая печень)
- нечеткость сосудистого рисунка
- дистальное затухание эхо-сигнала

Важное условие для диагностической точности — содержание жира в печени, превышающее 30%.

Дифференциальная диагностика НАЖБП

- алкогольная болезнь печени (анамнез, стигмы систематического избыточного приема алкоголя)
- вирусный гепатит В, С (HBsAg, anti-HCV)
- аутоиммунный гепатит (Ig, ANA, ASMA, AMA)
- гемохроматоз (сывороточное Fe, % насыщения трансферрина железом)
- болезнь Вильсона – Коновалова (медь, церулоплазмин, кольцо Кайзера – Флейшера)

**НАЖБП –
потенциально обратимое состояние**

Общие подходы к лечению НАЖБП

- **Снижение массы тела**
- **Фармакотерапия** (компенсация СД, контроль гиперлипидемии, уменьшение оксидативного стресса, замедление фиброгенеза)

Коррекция массы тела

- Постепенное снижение веса (500 - 1000 г в неделю)
- Изменение пищевого рациона:
 - ↓ содержания жиров и легкоусваиваемых углеводов
 - ↑ содержания полиненасыщенных жирных кислот



Физические нагрузки

- аэробные упражнения
- 30 мин ежедневно или 3 р/нед по 45 мин



- ✓ ↓ инсулинорезистентность
- ✓ улучшают качество жизни



Коррекция инсулинорезистентности

Инсулиносенситайзеры

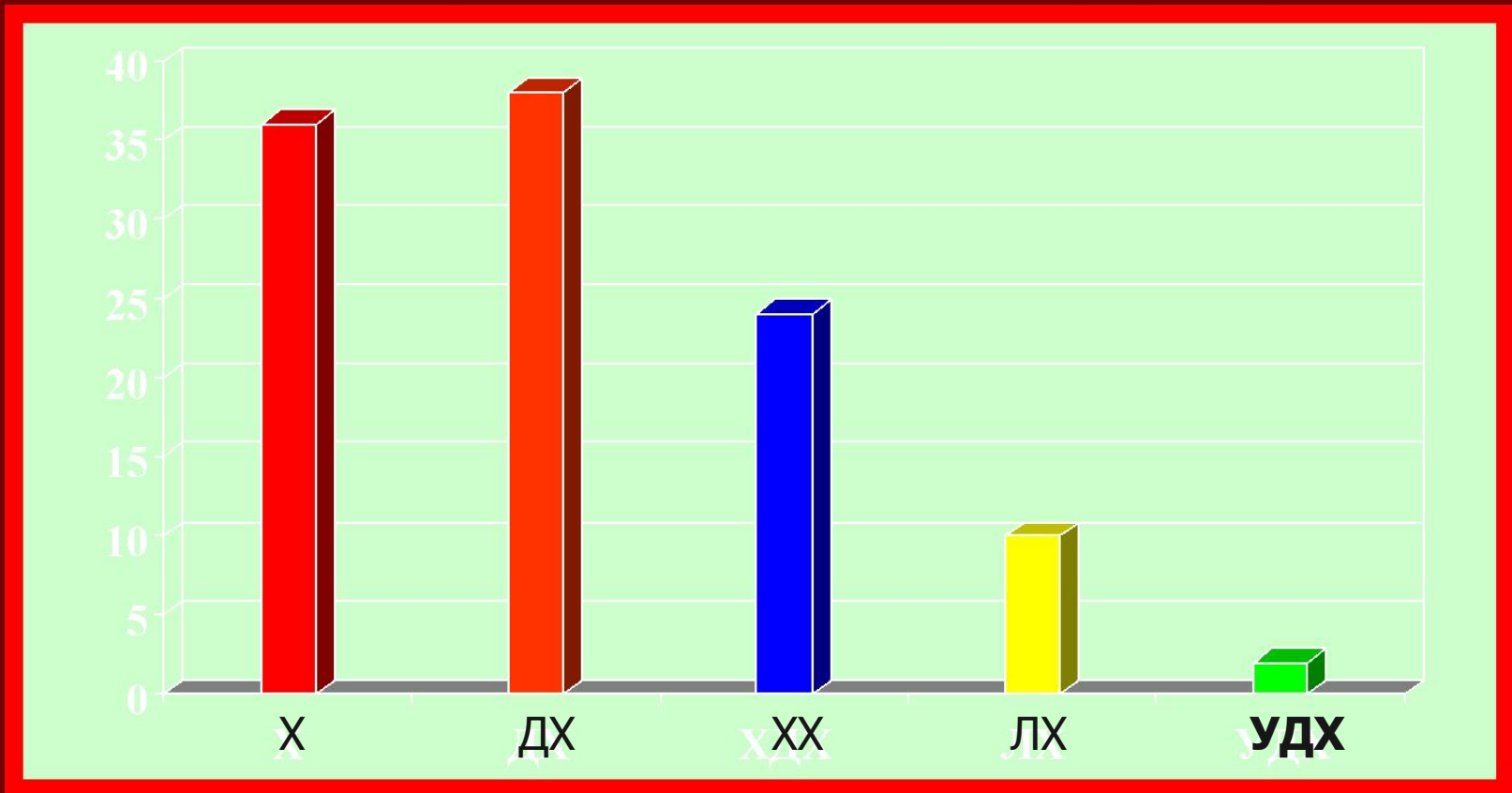
Метформин (1000 мг/сут в течение 1 мес):

- *уменьшает инсулинорезистентность на всех уровнях (в печени, скелетной мускулатуре и жировой ткани)*
- *↓ уровень трансаминаз*
- *центральный анорексигенный эффект*

Гепатопротекторы

- **Урсодеоксихолевая кислота**
- **Адеметионин**

Урсодеоксихолевая кислота



в желчи - до 5% от общего пула желчных кислот

Прием **Урсосана** более 2 недель приводит к тому, что она становится доминирующим компонентом желчи, вследствие чего начинают проявляться ее лечебные свойства



Эффективность доказана в пилотных исследованиях (Plevris, 1996; Holoman 2001)

ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ



10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема 6-12 мес

| ЭФФЕКТ | Урсосан | Эссенциальные фосфолипиды | Адемети- онин | Сили- марин |
|---|----------------|--------------------------------------|--------------------------|------------------------|
| Гепатопротективный/ цитопротекторный | + | + | + | + |
| Гипохолестеринемический | + | - | - | ? |
| Регуляция апоптоза | + | - | + | ? |
| Антифибротический | + | +/- | - | +/- |
| Антиканцерогенный | + | ? | ? | ? |
| Антиоксидантный | + | - | + | + |

Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V-й пересмотр, 2012)



Всероссийское научное общество кардиологов

ПРОЕКТ

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Российские рекомендации
IV пересмотр

Москва 2009

Члены авторского коллектива

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V-й пересмотр)

Разработан Комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов (ВНОК)

Члены авторского коллектива:

Д.м.н., профессор Д.М. Аронов (г. Москва); к.м.н. профессор С.А. Бойцов (г. Москва); д.м.н. М.И. к.м.н. С.В. Виллевалде (г. Москва); д.м.н., п.г. Челябинск); к.м.н. Н.Б. Горнякова (г. Москва); д.м.н., профессор В.О. Константинов (г. Москва); д.м.н., профессор А.И. Мартынов (г. Москва); С.Ю. Марцевич (г. Москва); д.м.н. Ю.Г. Матчин (г. Москва); профессор Ю.П. Никитин (г. Москва); Н.В. Перова (г. Москва); д.б.н., профессор С.Н. П. д.м.н., профессор Г.И. Симонова (г. Москва); В.Е. Синичин (г. Москва); д.м.н. А.В. Сусек (г. Москва); д.м.н., профессор С.В. Шалаев (г. Москва); профессор С.А. Шальнова (г. Москва); д.м.н., бакова (г. Москва).

Экспертная группа по подготовке текста: член-корр. РАМН, профессор В.В. Кухарчук, А.В. Сусеков (координатор проекта), к.м.н. М.К. Горнякова.

Медикаментозное лечение дислипидемий

3-х ВПН на территории и состав оплит показателем уровнем (уровень) хронических заболеваний, требующих назначения антибиотиков, или если он получил тяжелую травму, или ему планируется провести полостную операцию, если, наконец, у него развились выраженные эндокринные или электролитные нарушения. Статины не назначаются женщинам репродуктивного периода, которые не пользуются адекватными методами контрацепции.

12.1.4.2. Способы контроля безопасности при терапии статинами

При назначении статинов необходимо исходно взять анализ крови на липидный профиль, АСТ, АЛТ, КФК. Через 4-6 недель лечения следует оценить переносимость и безопасность лечения (жалобы пациента, повторный анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ, КФК). При титровании дозы в первую очередь ориентируются переносимость и безопасность лечения, во вторую – на достижение целевых уровней липидов. При повышении активности трансаминаз лечение более 3-х ВПН необходимо повторить анализ крови еще раз. Кроме того, необходимо исключить другие причины гиперферментемии: прием алкоголя накануне, холелитиаз, обострение хронического гепатита или другие первичные и вторичные заболевания печени. Причиной повышения активности КФК могут служить повреждения скелетной мускулатуры: интенсивная физическая нагрузка накануне, внутримышечные инъекции, полимиозит, мышечная дистрофия, травмы, операция), поражение миокарда (ИМ, инфаркт), гипотиреоз, застойная сердечная недостаточность.

12.1.5. Статины и лечение

При терапии статинами повышение активности АСТ и АЛТ связано с дозой препарата; чем она выше, тем выше вероятность повышения печеночных ферментов. Однако, даже при назначении высоких доз статинов, это осложнение развивается сравнительно редко (< 2%). По данным крупного мета-анализа повышение уровня трансаминаз выше

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза

типолоказаны лишь при некомпенсированном циррозе, при котором функция печени существенно нарушена.

12.1.5.3. Комбинированная терапия статинами и УДЖ у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени

Данные многоцентровых рандомизированных плацебо контролируемых исследований по применению УДЖ у больных с первичной и вторичной дислипидемией подтверждают хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии. При комбинированной терапии симвастатином 20 мг/сут и УДЖ 300 мг/сут в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией симвастатина в дозе 40 мг/сут, было достигнуто более выраженное снижение уровня ХС-ЛНП (118,8 ± 8,0 мг/дл и 154,8 ± 12,2 мг/дл; соответственно; p=0,0034). Сходные данные по снижению уровня ХС-ЛНП были получены в этом же исследовании в группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут и УДЖ в дозе 300 мг/сут, по сравнению с монотерапией аторвастатина в дозе 40 мг/сут (94,6 ± 6,1 мг/дл и 138,7 ± 9,0 мг/дл соответственно; p=0,0037).

Исследования, в которых изучалась комбинированная терапия статинов с УДЖ, неинтересны, поэтому данные, полученные в них, не могут быть экстраполированы на всех больных с первичной ГХС. Вместе с тем, вполне оправдано добавлять УДЖ (Урсосан) к терапии статинами у больных с хроническими заболеваниями печени.

Ниже приведены в скратом виде рекомендации Национальной Липидной Ассоциации США по вопросам безопасности лечения статинами (27), которые полезно учитывать при проведении терапии:

- Терапия статинами не требует жесткого регулярного контроля за активностью печеночных ферментов, однако необходимо систематическое наблюдение за больным для того, чтобы не пропустить симптомов желтухи, усталости, недомогания, лихорадки, гепатолопатии.
- При необходимости нужно определять билирубин по фракциям. Повышение уровня билирубина более важно при оценке недо-

каменного повреждения печени, чем активность АЛТ, АСТ.

- Если появились признаки активного заболевания печени, статины нужно отменить.
- При повышении уровня ферментов АЛТ, АСТ до трех верхних пределов нормы (ВПН) на терапии статинами, необходимости в их отмене нет.

- Пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает 3-х ВПН.

12.1.6. Статины и мышечная система

По данным фармакокинетических и клинических исследований терапия статинами может сопровождаться реальным риском развития миопатии. Вероятность риска невысока, но она возрастает с увеличением дозы статинов. Миопатия проявляется болями (миалгия) и слабостью в мышцах тела и сопровождается повышением уровня КФК. Работниками – крайние степени миопатии, характеризующиеся разрушением миоцитов, резким повышением КФК, миоглобина, миоглобинурии, развитием острой почечной недостаточности. Причины развития миопатии при проведении терапии статинами не известны. Из возможных механизмов обсуждают снижение содержания ХС в мембране миоцитов. Потенциальная возможность вызвать миопатию характерна для всех статинов.

Риск развития миопатии возрастает:

- с повышением дозы статинов (до 80 мг/сут)
- при сочетании статинов с гемфиброзилом
- при сочетании приема статинов с препаратами, которые метаболизируются через систему цитохрома P-450 (изоформа 3A4) (30).
- у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью, с печеночной дисфункцией, гипотиреозом, потреблением значительных количеств (> 1л) грейпфрутового сока (для лова-, сина-, аторвастатина).

Определение миопатии и рабдомиолиза (31)

Миопатия – миалгия, выраженные мышечные симптомы, слабость, АЛФК > 10 ВПН (при повторном измерении).

Предлагается следующий алгоритм лечения дислипидемии и НАСГ

