Министерство здравоохранения РФ ФГБОУ ВО «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» имени А.И. ЕВДОКИМОВА

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Неалкогольная жировая болезнь печени

Автор доклада:
Умярова Р. М.
Лечебный факультет, 7 курс, 713 группа

2018, Москва

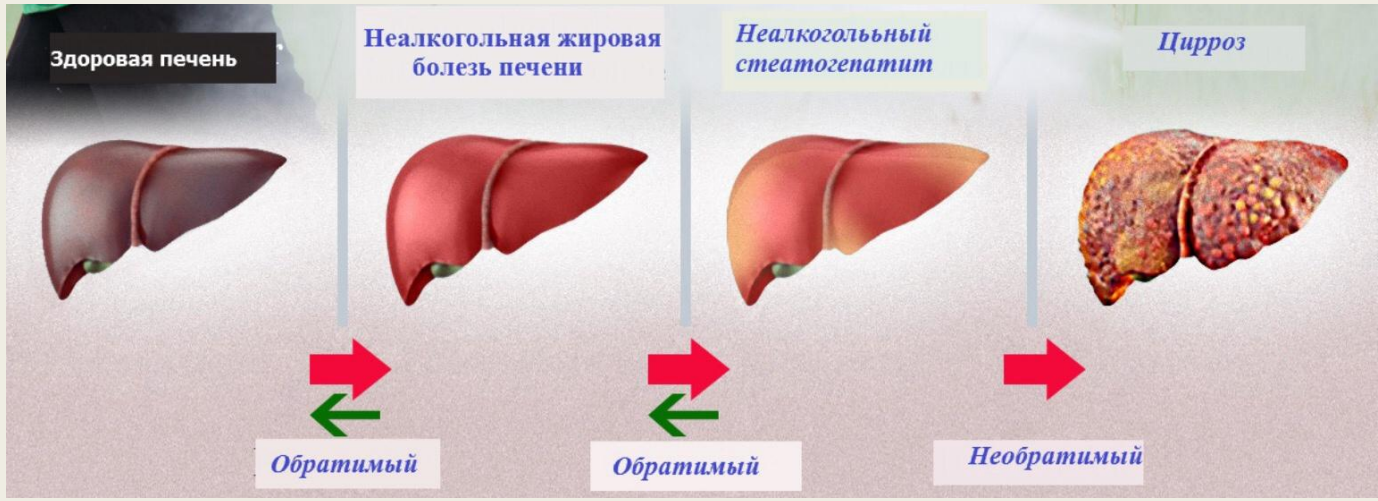
Определение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание или спектр заболеваний, возникающих в результате **избыточного накопления жиров** (преимущественно триглицеридов) в печени, определяемых по результатам визуализирующих исследований или гистологии при **отсутствии употребления алкоголя в токсических дозах** (30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин), использования стеатогенных медикаментов или врожденных нарушений

Martin Blachier, Henri Leleu at all. The Burden of Liver disease in Europe. EASL. A

Классификация и клинические формы

- Неалкогольный стеатоз печени – наличие стеатоза при отсутствии воспалительной инфильтрации, балонной дегенерации гепатоцитов и фиброза
- Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – наличие стеатоза в сочетании с воспалительной инфильтрацией, балонной дегенерации гепатоцитов с фиброзом печени или без него
- Цирроз печени в исходе НАСГ
- Гепатоцеллюлярная карцинома



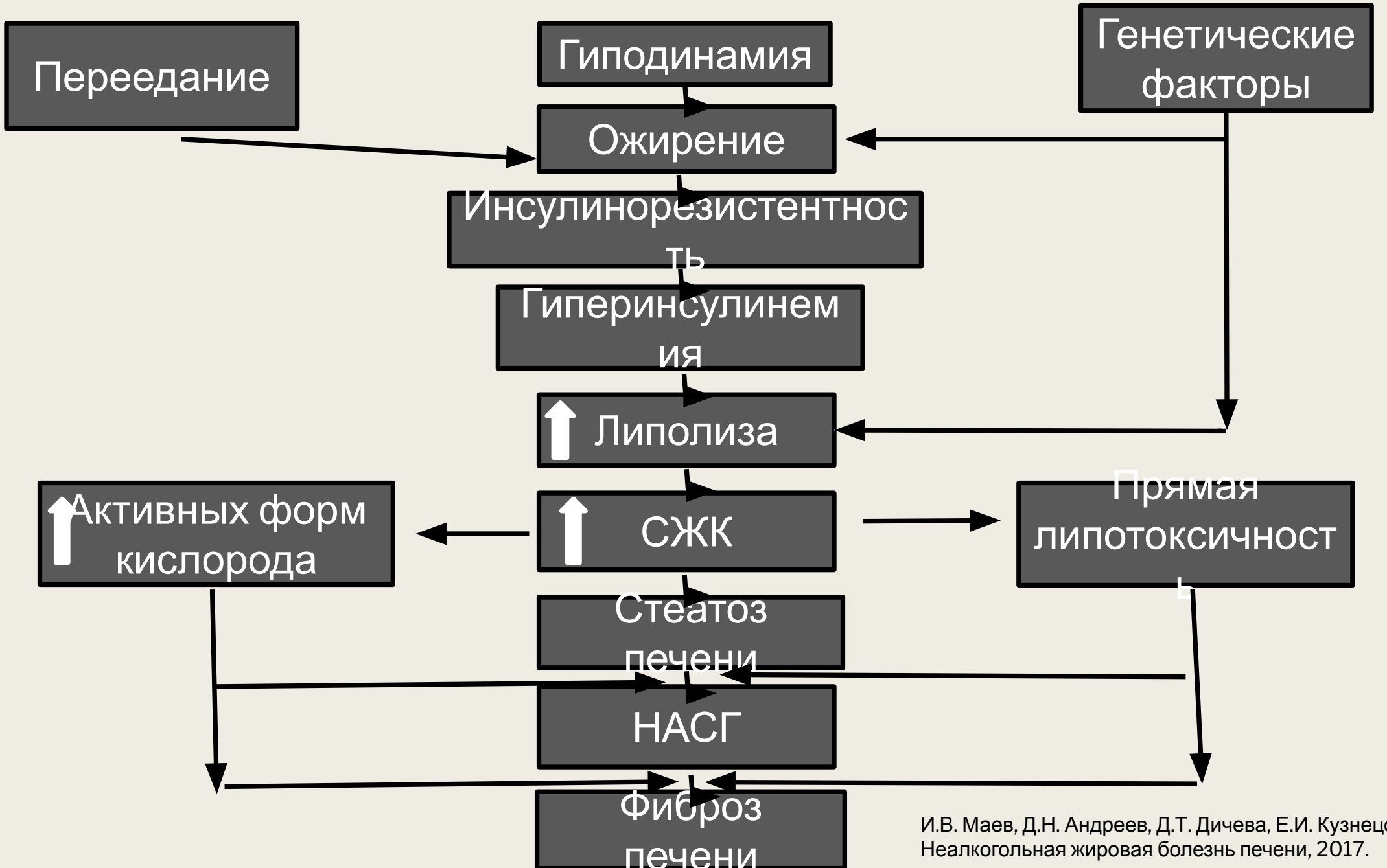
И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова. Неалкогольная жировая болезнь печени, 2017

Факторы риска

Возраст	Частота НАЖБП увеличивается с возрастом
МС	У 70-90% пациентов с НАЖБП, независимый предиктор фиброза печени
Этническая принадлежность	Частота выше у латиноамериканцев, ниже у негроидной расы
Диетические факторы	Высокое потребление насыщенных жиров, холестерина и фруктозы увеличивает риск
Генетические факторы	Однонуклеотидный полиморфизм гена PNPLA3 увеличивает риск

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова. Неалкогольная жировая болезнь печени, 2017

Патогенез



И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова. Неалкогольная жировая болезнь печени, 2017.

Симптомы, данные физикального обследования и лабораторные критерии НАЖБП

Симптомы	Данные физикального обследования	Лабораторные критерии
Часто встречающиеся признаки		
Отсутствие симптоматики 48-100%	Умеренная гепатомегалия	Повышение уровня АЛТ и АСТ в 2-4 раза Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) < 1 Незначительное повышение уровня ЩФ у трети пациентов Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время в пределах нормы Повышенный уровень сывороточного ферритина
Редко встречающиеся признаки:		
Незначительная боль в правом подреберье Недомогание, слабость	Телеангиоэктазии Пальмарная эритема Гинекомастия	Низкий титр антинуклеарных антител

Специфичность и чувствительность биохимических показателей для дифференцировки гистологически верифицированного НАСГ от стеатоза печени

Показатель	НАСГ, ЕД/л	Стеатоз, ЕД/л	Пороговое значение для дифференцировки (чувствительность и специфичность)
АЛТ	134,9±94,1	90,5±76,4	60(71%, 60%)
АСТ	75,2±41,1	46,4±23,5	35,2(71%, 55%)

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова. Неалкогольная жировая болезнь печени, 2017

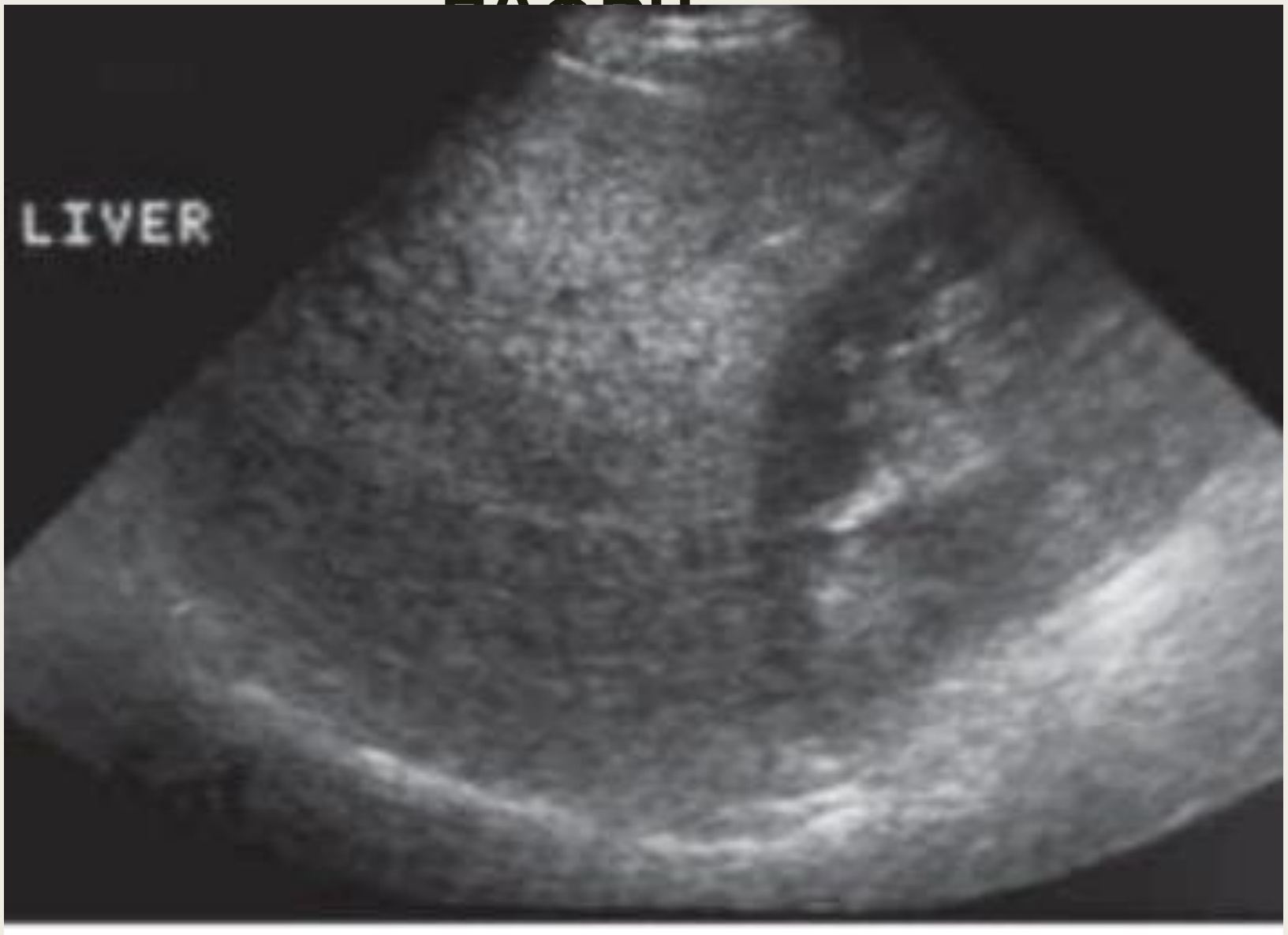
Инструментальная диагностика

Ультразвуковые признаки, позволяющие заподозрить НАЖБП:

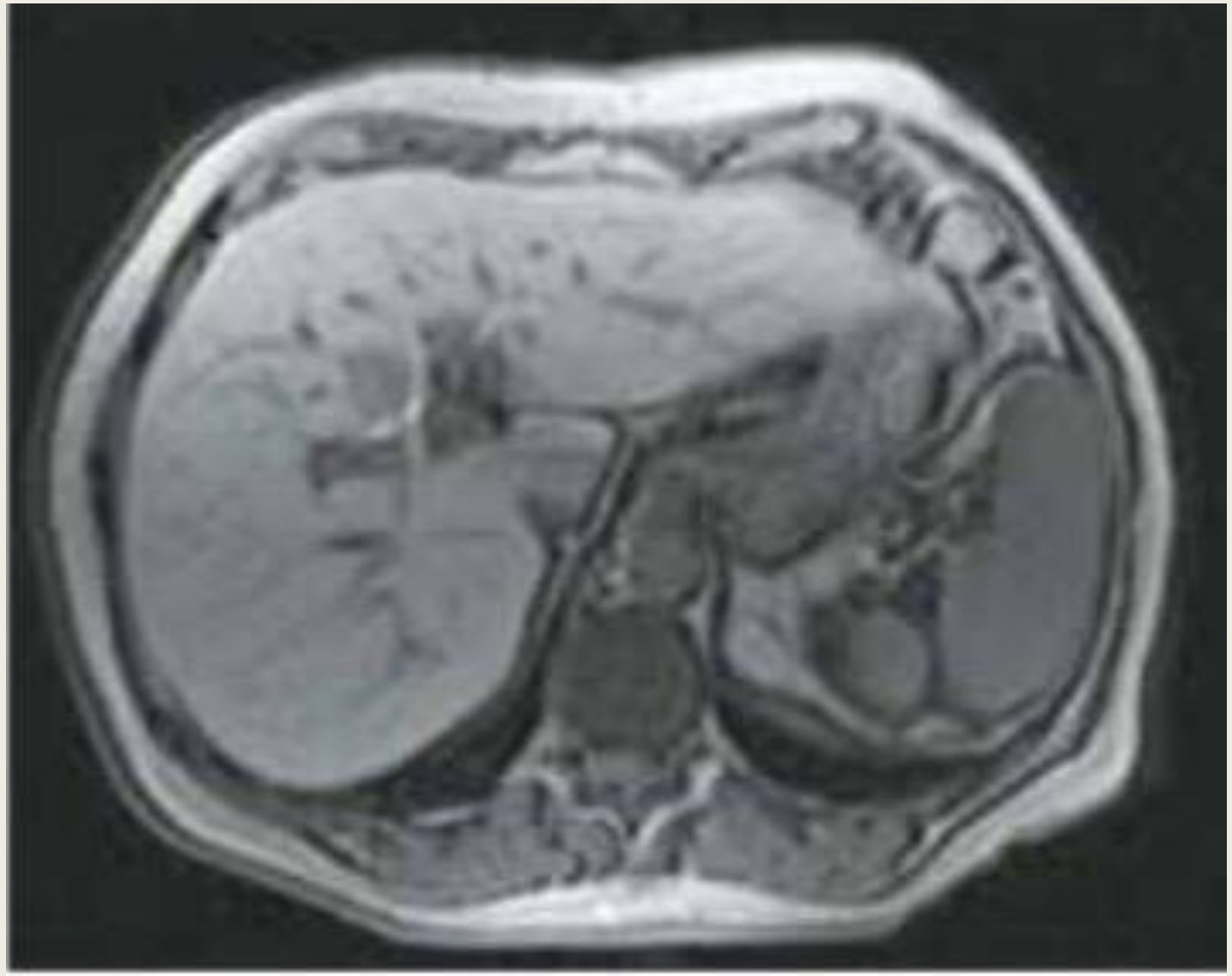
- Умеренное увеличение размеров печени
- Снижение эхогенности паренхимы (эффект «яркой печени»)
- Обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка
- «Затухание» ультразвукового луча

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова. Неалкогольная жировая болезнь печени, 2017

УЗИ органов брюшной полости пациента с НАЖБП



МРТ в Т1-взвешенном режиме пациента с НАЖБП

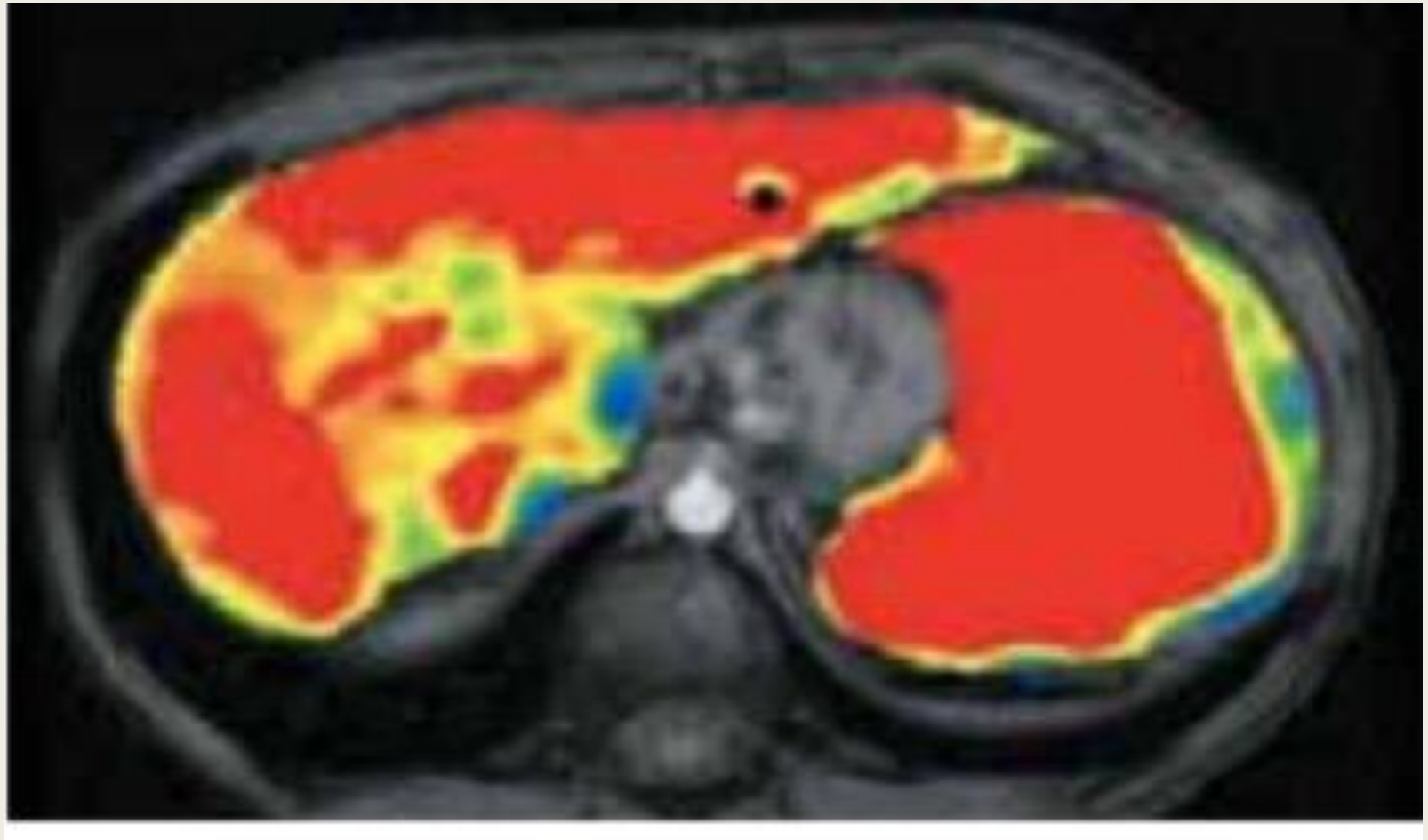


КТ пациента с НАЖБП

Сравнительная характеристика инструментальных неинвазивных методов диагностики фиброза печени

	Непрямая эластометрия (транзиентная эластография)	Акустическая импульсно-волновая (ARFI) эластография	МР-эластография
Единицы измерения	kPa	м/с	kPa
Преимущества	Быстрое получение результата	Может быть интегрирована в УЗ-аппараты экспертного класса	Высокая точность у пациентов с ожирением
Недостатки	Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением Высокая стоимость оборудования	Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением	Очень высокая стоимость оборудования Исследование требует длительного времени

МР-эластография пациента с фиброзом печени F3



Шкала	Показатели	Расчет	Интерпретация
APRI	АСТ Количество тромбоцитов	АСТ/(верхний предел нормы АСТ))* 100 / тромбоциты (10 9/л)	Значение >1,5 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точность AUROC 0, 56 Значение <0,3 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
BARD	ИМТ АСТ/АЛТ СД 2 типа	Сумма переменных: 1. ИМТ ≥28 = 1 балл 2. АСТ/АЛТ ≥0,8 = 2 балла 3. СД 2-го типа = 1 балл	Значение ≥2 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точность AUROC 0, 81 Значение 0-1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
NFS	Возраст Гипергликемия ИМТ Количество тромбоцитов Альбумин АСТ/АЛТ	1,675 + 0,037* возраст (лет) + 0,094* ИМТ (кг/м²) + 1,13* гипергликемия или СД (да=1, нет=0) + 0,99* АСТ/АЛТ – 0,013* тромбоциты (х10 9/л) – 0,66 * альбумин (г/дл)	Значение >0,676 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точность AUROC 0, 88 Значение ≤ 1,455 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
FIB-4	Возраст АСТ АЛТ Количество тромбоцитов	Возраст* АСТ (Ед/л) / тромбоциты (х10 9/л) * √ АЛТ (Ед/л)	Значение >2,67 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точность AUROC 0, 80

Диагностический алгоритм при подозрении на НАЖБП

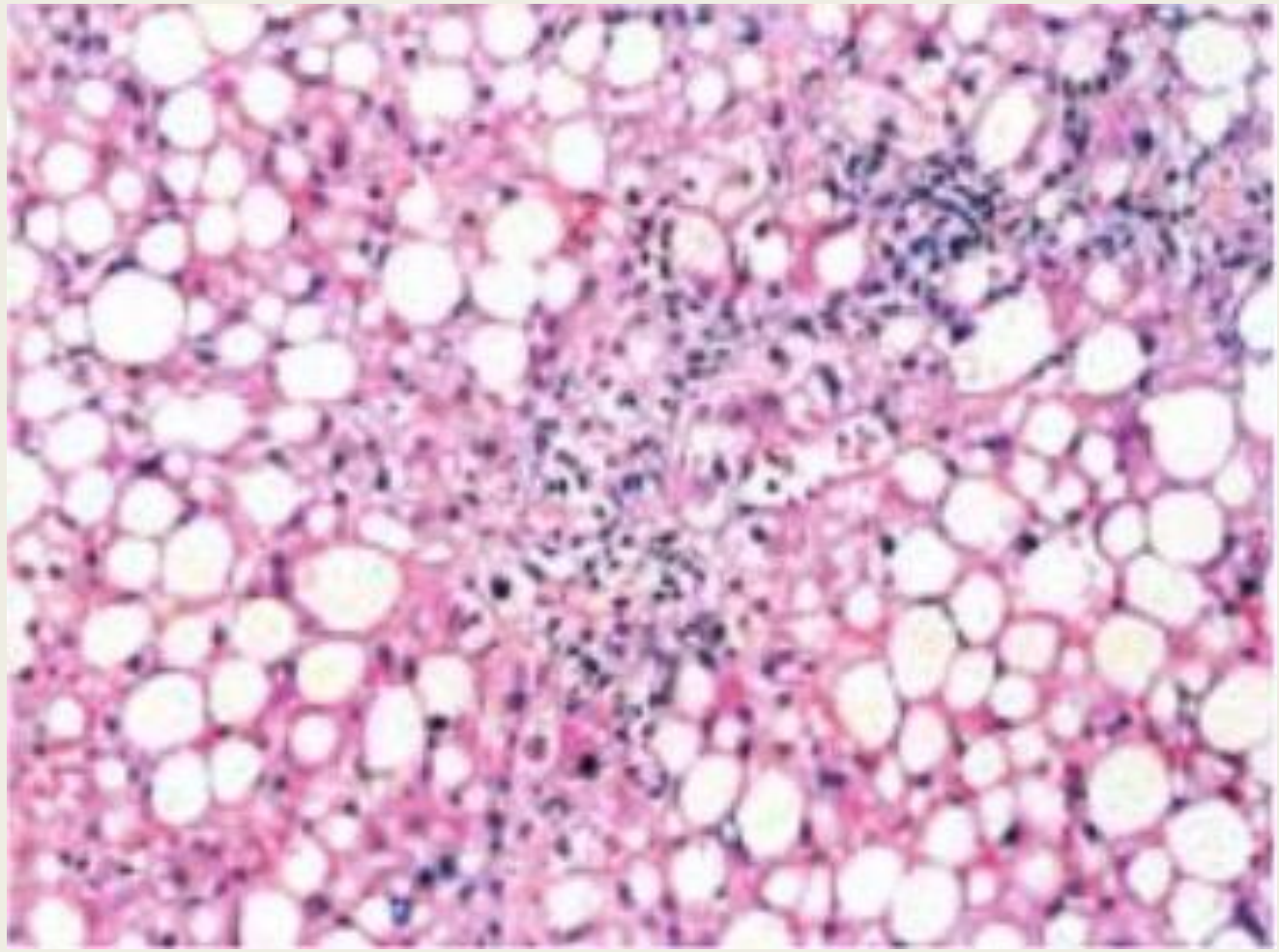
EASL-EASD-EASO, 2016

Биопсия печени

- Инвазивность, ассоциированная как с дискомфортом пациента
- Потенциальная угроза кровотечения
- Применение в трудных дифференциально-диагностических случаях, как метод дополняющий комплекс неинвазивных методов исследования

Фиброз	Расшифровка
0	Отсутствует
1a	Слабовыраженный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны
1b	Умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны
1c	Перипортальный/портальный фиброз
2	Перисинусоидальный и перипортальный/портальный фиброз
3	«Мостовидный» фиброз

Гистологический препарат печени пациента с НАСГ (окраска гематоксилин и эозин, увеличение х100)



Эмпирический алгоритм лечения НАЖБП

Ожирение
Сахарный диабет

Гепатомегалия
Стеатоз печени по УЗИ

Отсутствие других этиологических факторов

Есть признаки НАСГ (увеличение АЛТ, АСТ, ГГТП)

Витамин Е 800 МЕ
Курсами по 3 месяца+
УДХК 13-15 мг/кг
ПОСТОЯННО

Через 1 месяц

Нет нормализации б/х крови

Увеличить дозу УДХК до 25-30 мг/кг (при хорошей переносимости). Добавить Силиморин 210-400 мг

Коррекция углеводно-жирового обмена

- Физическая нагрузка (бег, плавание)
- Снижение массы тела (орлистат)
- Снижение инсулинрезистентности (метформин)
- Диетические рекомендации

Мукофалк

Жировая дистрофия печени

Назначение гепатопротекторов не требуется

Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты применения. Изд. 2-е, доп. –М.: Прима Принт, 2015

Перспективные биологические маркеры (1)

1. Адипонектин – гормон, вырабатываемый жировой тканью
Сниженная сывороточная концентрация адипонектина коррелирует с тяжестью гистологической картины

2. Цитокератин 18 (СК18) – главный промежуточный филамент гепатоцитов
Расщепленные фрагменты СК18 поступают в кровоток и могут быть детектированы методом ИФА с количественным определением АТ М30
Количество расщепленных фрагментов СК18 более 279 ЕД/л позволяет дифференцировать НАСГ с чувствительностью 71% и специфичностью 85%

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова. Неалкогольная жировая болезнь печени, 2017.

Перспективные биологические маркеры (2)

3. Гиалуроновая кислота (ГК) – несульфированный гликозоамингликан, синтезируемый звездчатыми клетками печени Сывороточный показатель ГК ≥ 2100 нг/мл свидетельствует о значительном фиброзе печени

4. N – терминальный пептид проколлагена 3 – продукт расщепления коллагена

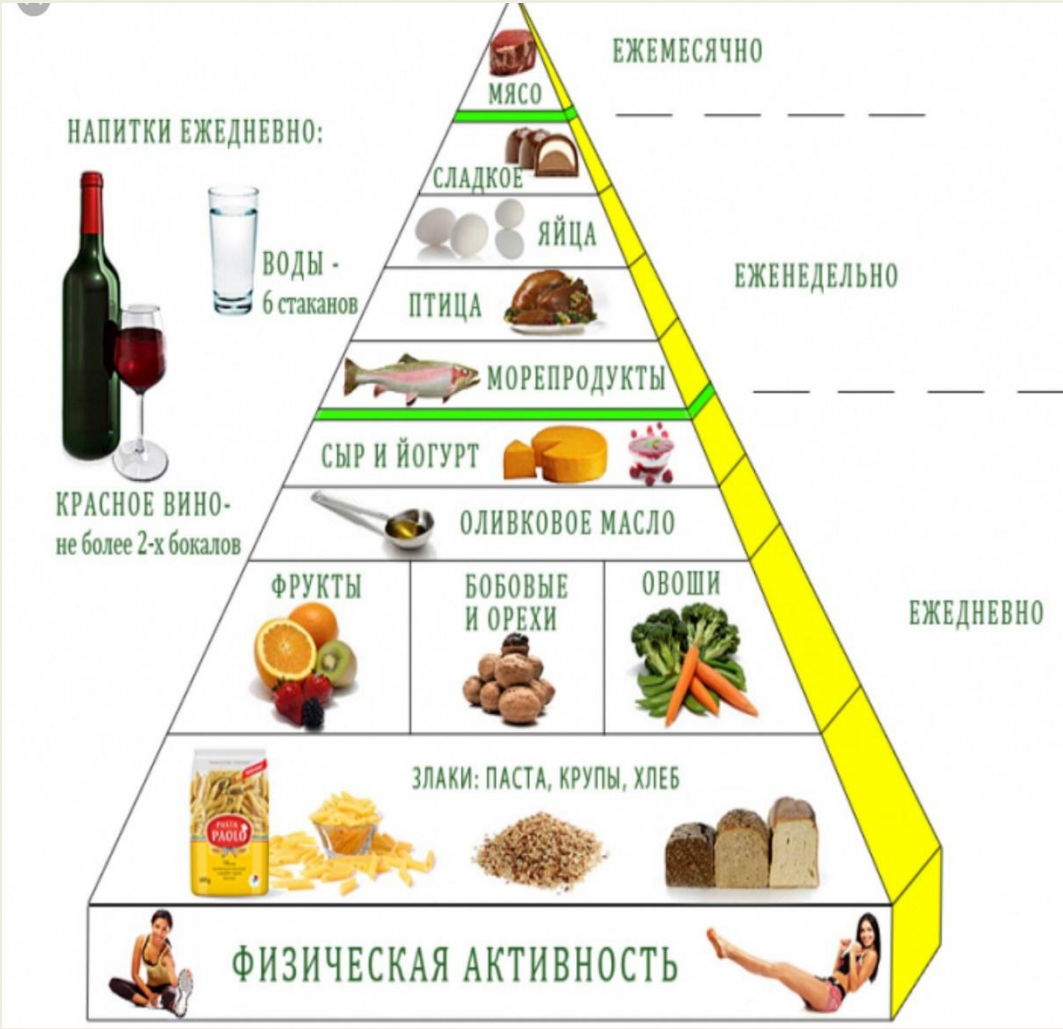
5. Комплексные биохимические модели “ФиброТест”

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова. Неалкогольная жировая болезнь печени, 2017

Лечение (1)

Диета

- Снижение калоража пищи на 500-1000 ккал для достижения динамики снижения веса в 0,5-1 кг/нед (EASL-EASD-EASO, 2016)
- Средиземноморский тип питания: потребление большого количества (с учетом их калорийности), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного «красного» мяса
- Увеличение физической активности: умеренные аэробные нагрузки длительностью 150-200 минут в неделю (ходьба в среднем темпе, плавание, езда на велосипеде)



И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова. Неалкогольная жировая болезнь печени, 201

Лечение(2)

1.Препараты, снижающие массу тела
Орлистат – ингибирование желудочной и панкреатической липазы следовательно уменьшение всасывания жиров в тонкой кишке на 30%

2.Препараты с антиоксидантной активностью
Витамин Е (800-1000 мг/сутки) приводит к положительной динамике печеночных трансаминаз, не влияет на гистологическую картину

3.Препараты, направленные на коррекцию инсулинорезистентности
Пиоглитазон (30-45 мг/сут) – положительная гистологическая динамика при применении от 6 месяцев до 2 лет, уменьшение инсулинорезистентности

4.Цитопротективные препараты
Пентоксифиллин – положительная гистологическая динамика

Лечение (3)

5.УДХК (15 мг/кг/сут)
Цитопротективное, антиапоптотическое, иммуномодулирующее, антифибротический эффект

6.Антигипертензивные препараты
Телмисартан и валсартан снижают уровень печеночных трансаминаз и повышают уровень чувствительности тканей к инсулину у пациентов с НАСГ
Снижение гистологической активности НАСГ и проявлений фиброза

7.Пребиотики
Мукофальк – снижение проницаемости кишечной стенки и корректировка эндотоксемии

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова. Неалкогольная жировая болезнь печени, 2017

Спасибо за внимание!