

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

ПРОФЕССОР К.А.МАСУЕВ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. М., 2016 г.

В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская¹, Ч.С. Павлов¹, И.Н. Тихонов¹, Е.Н. Широкова¹, А.О. Буеверов¹, О.М. Драпкина², Ю.О. Шульпекова¹, В.В. Цуканов³, С.Н. Маммаев⁴, И. В. Маев⁵, Л.К. Пальгова⁶

1ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

2ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

3Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАН, Красноярск, Российская Федерация

4ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Махачкала, Российская Федерация

5ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

6ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

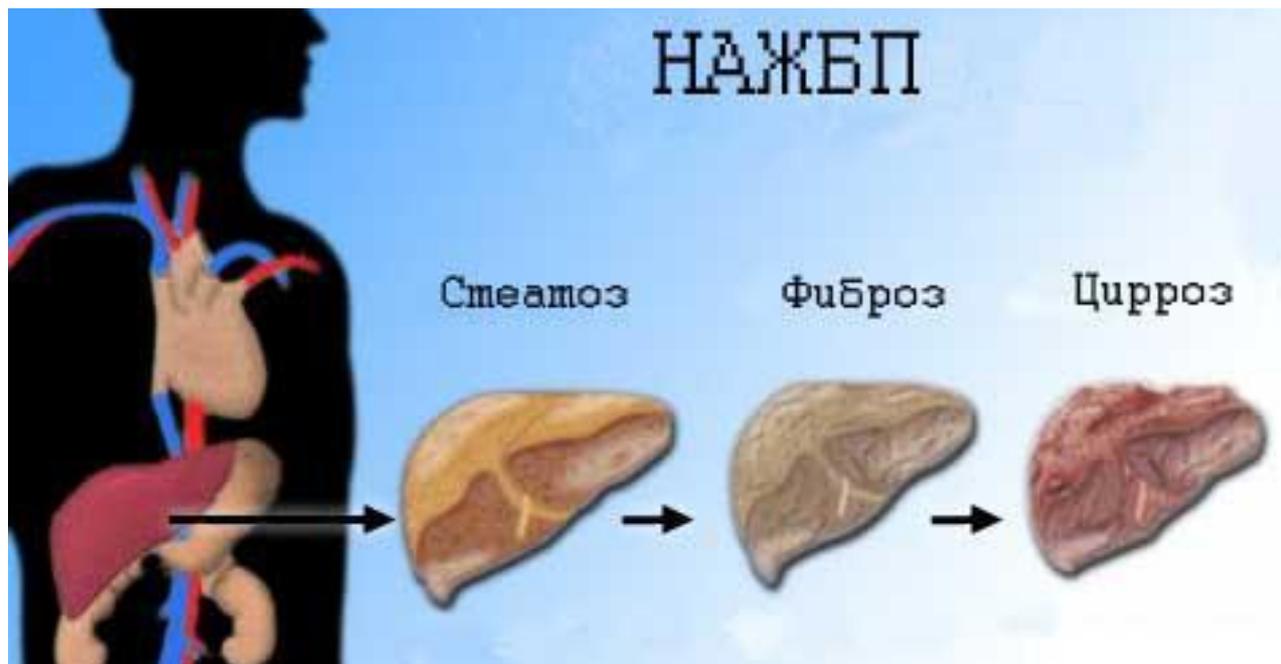
ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (ЦП).

Важным критерием, позволяющим отличить НАЖБП от алкогольной болезни печени (АБП), служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин).

У большинства больных НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом

**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.**



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

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность НАЖБП в среднем в мире составляет 20–33% взрослого населения.

В РФ частота выявления НАЖБП в 2007 г. – 27%, а в 2014 г. — 37,1% , в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени — 71,6%.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- НАЖБП в странах Европы и США достигает 70 % среди всех диффузных болезней печени (по данным обращаемости)
- По эпидемиологическим данным распространенность НАЖБП в популяции Сев. Америки и Европы наблюдается у 23 – 40 % населения (Clark J.M. И др., 2002г)
- Европейские исследования 2000 - 2004 гг НАЖБП определяется у:
 - 50 % при СД2
 - 76 % при ожирении
 - 50 % при дислипидемии
 - 100 % при СД2 + ожирение

ДЛЯ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА НАЖБП В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ИСПОЛЬЗУЮТ СЛЕДУЮЩИЕ КОДЫ МКБ-10:

**K73.0 — хронический персистирующий гепатит,
не классифицированный в других рубриках**

K73.9 — хронический гепатит неуточненный

K74.6 — другой и неуточненный цирроз печени.

**K76.0 — жировая дегенерация печени, не
классифицированная в других рубриках**

- **В основе патогенеза НАЖБП лежит инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия.**
- **Исключением является вторичная, или «специфическая», НАЖБП, развитие которой связано с воздействием конкретных токсинов, лекарственных препаратов или осложненным течением заболеваний других органов и систем.**

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.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов (ТГ) и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул.
- Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы:
 - повреждение митохондрий продуктами β -пероксисомного окисления жирных кислот;
 - повышение синтеза эндогенных жирных кислот или уменьшение высвобождения их из печени и утилизации;
 - нарушение высвобождения ТГ из клеток печени в форме ЛПНП.

- **Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует: он является сложным многофакторным процессом. В качестве его главного звена рассматривают инсулинорезистентность (ИР) и изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.).**
- **Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, вследствие попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует через специфические Toll- подобные рецепторы иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса в печени.**
- **В последние годы активно изучают проблему наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП.**

Помимо инсулинорезистентности, к развитию характерных изменений в печени могут приводить токсические воздействия: прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, амиодарона, синтетических эстрогенов, тетрациклина, НПВП, метотрексата, соматостатина, рифампицина, амитриптилина, нифедипина), влияние химических веществ (мышьяка, тетрахлорида углерода, хлороформа, хрома, дихлорэтана и тетрахлорэтана, диоксида свинца, фосфора, пентахлорэтана), воздействие фитотоксинов и микотоксинов (афлатоксинов), быстрое уменьшение массы тела (в том числе при неадекватном проводимом лечении ожирения), синдром мальабсорбции (вследствие наложения илеоюнального анастомоза, билиарно–панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки), длительное парентеральное питание

- Периферическая инсулинорезистентность, т.е. снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии.
- Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатoadреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления.
- Повышенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление ведет к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества ЛПОНП.
- Это сопровождается продукцией многих факторов воспаления, что сопровождается гибелью гепатоцитов, развитием воспаления и фиброза.

- **Не у всех пациентов с НАЖБП развивается стеатогепатит.**
- **При выявлении НАЖБП необходимо тщательно оценивать антропометрические параметры и метаболические факторы, а также наличие заболеваний.**
- **Скрининговое обследование для выявления НАЖБП показано среди пациентов с наличием доказанных ассоциированных состояний:**
 - **ожирение**
 - **сахарный диабет 2 типа**
 - **дислипидемия**
 - **метаболический синдром**

Повышать риск НАЖБП могут ассоциирования заболевания:

- синдром поликистозных яичников
- гипотиреоз
- синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)
- гипогонадизм
- гипопитуитаризм
- панкреато-дуоденальная резекция
- дефицит витамина D, а также прием тамоксифена

КЛАССИФИКАЦИЯ

**ВЫДЕЛЯЮТ ТРИ ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НАЖБП:**

- 1.Стеатоз печени.**
- 2.Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).**
- 3.Цирроз печени .**

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- При бессимптомном течении НАЖБП диагностируют случайно при обследовании пациента по другому поводу.
- У некоторых больных в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлениями МС: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия.
- Часть пациентов предъявляют жалобы неспецифического характера: на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи.
- В тех случаях, когда НАЖБП приводит к развитию ЦП, возникают симптомы печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии: увеличение размеров живота,

ДИАГНОСТИКА

- При объективном осмотре, как правило, выявляют признаки ожирения.
- У больных стеатозом и НАСГ обнаруживают умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая.
- При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут отмечаться «печеночные знаки», спленомегалия, асцит.
- В биохимическом анализе крови иногда выявляют повышение активности сывороточных трансаминаз (АлАТ и АсАТ), ГГТ (повышение активности фермента ГГТ может быть изолированным), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина.

ДИАГНОСТИКА

- При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 4–5 раз, но обычно превышает верхнюю границу нормы в 2 раза.
- У большинства больных преобладает активность АлАТ. В случае преобладания активности АсАТ соотношение АсАТ/АлАТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с АБП (соотношение АсАТ/АлАТ часто выше 2).
- *Степень повышения активности АсАТ и АлАТ не является точным критерием оценки тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 2 раза, однако при нормальных показателях активности трансаминаз нельзя с*

- Уровень ГГТ повышен у большинства пациентов не более чем в 2 раза (это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе).
- Повышение уровня ЩФ наблюдается у 1/3 больных и также не превышает норму более чем в 2 раза.
- В 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5-2 раза).
- У пациентов с циррозом печени наряду с описанными выше изменениями при нарушении синтетической функции печени выявляется снижение уровня альбумина, удлинение протромбинового времени, повышение уровня общего билирубина и МНО.

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ: ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ НАЖБП В РАМКАХ МС

- **увеличение содержания ТГ (1,7 ммоль/л и более)**
- **снижение уровня ХС ЛПВП (ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин)**

УЗИ ПЕЧЕНИ

УЗИ – признаками НАЖБП можно считать:

- **диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;**
- **нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;**
- **дистальное затухание эхосигнала. УЗИ имеет преимущества при диагностике НАЖБП на стадии ЦП, особенно у пациентов, у которых отсутствуют клинические симптомы поражения печени.**
- **В диагностике НАЖБП можно использовать компьютерную и магнитнорезонансную томографию (КТ и МРТ).**

ПРИ КТ ПЕЧЕНИ ОСНОВНЫМИ ПРИЗНАКАМИ НАЖБП СЛУЖАТ:

- **снижение рентгеноплотности печени на 3–5 HU (в норме составляет 50–75 HU);**
- **более низкая рентгеноплотность печени в сравнении с таковой селезенки;**
- **более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с плотностью ткани печени**

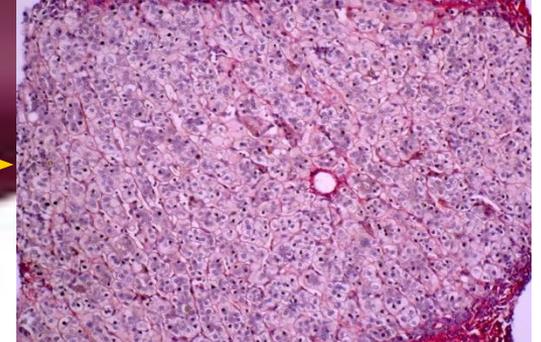
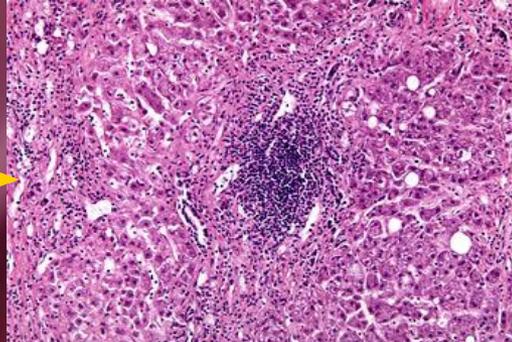
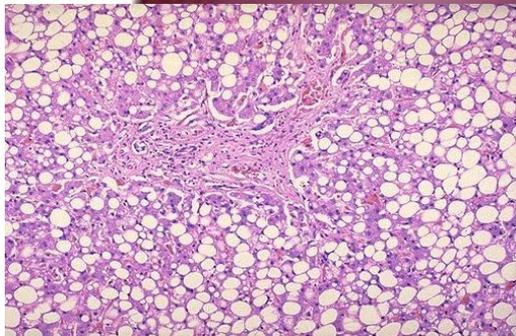
- **Биопсия печени — «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и оценки стадии фиброза при НАЖБП.**
- **Этот метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании результатов гистологического исследования составить прогноз дальнейшего течения заболевания, а также исключить другие причины поражения печени**



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НАСГ

**Окисидативный
стресс**

**Воспалительный
ответ**



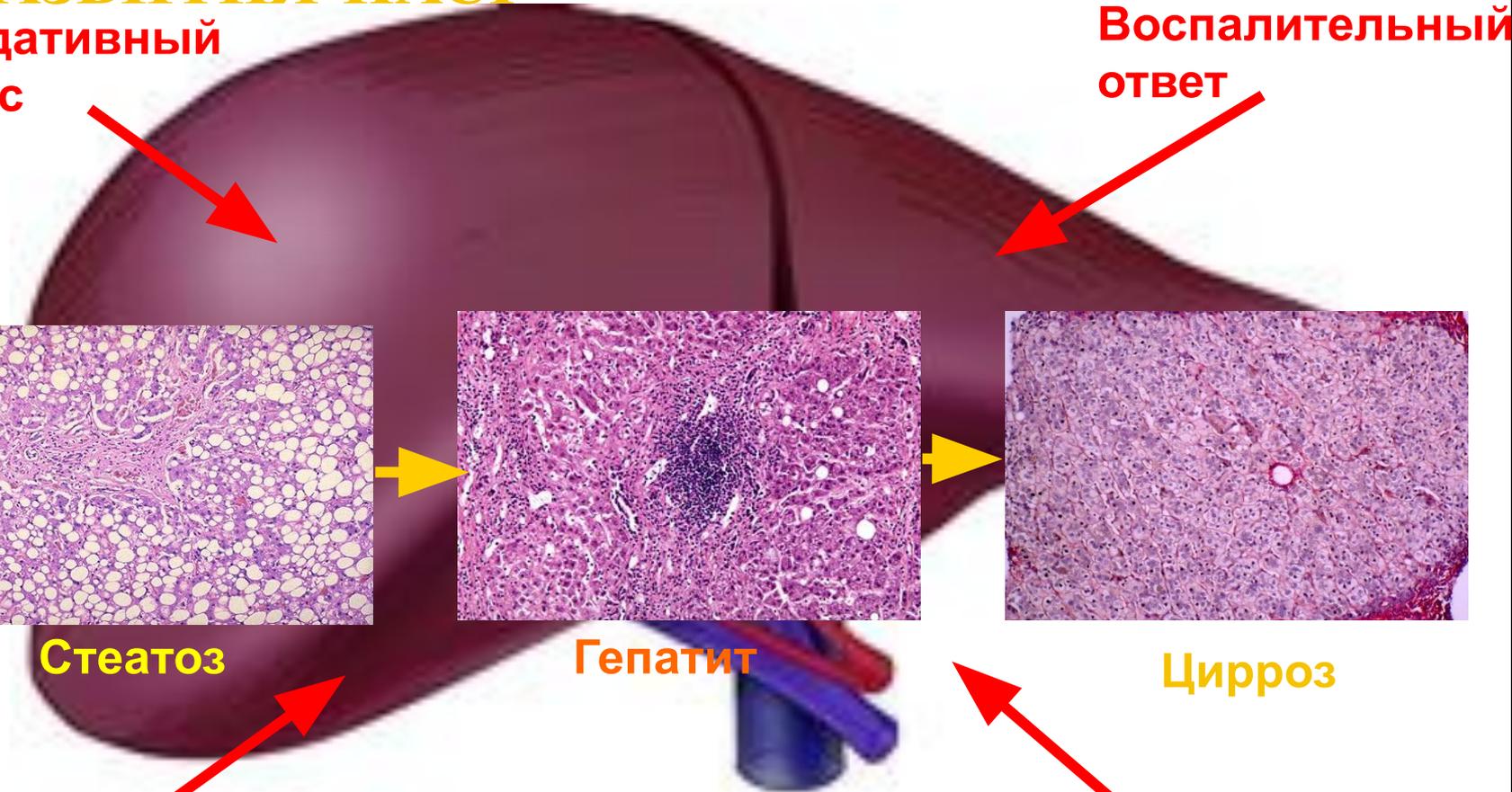
Стеатоз

Гепатит

Цирроз

Иммунные реакции

**Дисбаланс
адипокина**



В 2005г. на основе консенсуса экспертов (CRN) морфологов, для оценки НАЖБ, предложена Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS) и позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8).

Шкала NAS позволяет оценить следующие признаки:

1. Степень активности NAS (0-8 баллов)

- *Стеатоз*
- *Внутридольковое воспаление*
- *Балонная дистрофия*

2. Стадия фиброза (0-4)

- *1 a, b: зона 3 ацинуса*
- *1 c: портальный фиброз*
- *2: зона 3 ацинуса+ портальный/перипортальный фиброз*

3: фиброзные септы

4: цирроз

- **Эластометрию печени проводят на аппарате «FibroScan».**
- **Она позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа.**
- **Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4).**

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В процессе диагностики НАЖБП необходимо исключить другие причины поражения печени:

- АБП, развивающуюся при употреблении алкоголя в количестве более 20 г чистого этанола в день для женщин и более 40 г для мужчин.**
- Учитывая сходство морфологической картины НАЖБП и АБП, особое внимание следует уделить уточнению алкогольного анамнеза, выявлению стигм систематического употребления избыточного количества алкоголя; в ряде случаев для прояснения ситуации можно использовать специализированные вопросники (CAGE, AUDIT), иногда полезна беседа с родственниками больного**

**ХАРАКТЕРНЫМИ НАХОДКАМИ,
ПОЗВОЛЯЮЩИМИ ЗАПОДОЗРИТЬ АЛКОГОЛЬНУЮ
ЭТИОЛОГИЮ СТЕАТОЗА, ЯВЛЯЮТСЯ
СЛЕДУЮЩИЕ:**

- неоднородность стеатоза ткани***
- тельца Меллори (гиалин)***
- признаки холестаза***
- перивенулярный склероз***
- алкогольная гидропическая дистрофия***

- инфицирование вирусами гепатита В и С (определение HBsAg, anti-HCV);
- АИГ и ПБЦ у женщин: оценка уровня γ -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, IgG, антинуклеарного фактора (ANA), антител к микросомам печени и почек 1-го типа (antiLKM-1), антител к гладкой мускулатуре (ASMA) и соответственно уровня сывороточных IgM и антимитохондриальных антител (AMA-M2) (1B);
- наследственный гемохроматоз (определение уровня сывороточного железа, процента насыщения трансферрина железом/общей железосвязывающей способности сыворотки и ферритина, генетическое исследование — мутации в гене HFE, окраска на железо по Перлсу при морфологическом исследовании ткани печени) (1B);
- лекарственное поражение печени (необходимо тщательно проанализировать возможную связь признаков заболевания печени с предшествующим приемом лекарств и помнить о возможности отсроченных реакций — 2 мес и более от момента приема лекарства). Удобный инструмент оценки риска лекарственного поражения печени — шкала CIOMS/RUCAM, учитывающая ряд клинических и временных факторов (1B);

- **болезнь Вильсона у всех пациентов, независимо от возраста (определение уровня сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмологом с целью выявления кольца Кайзера–Флейшера, генетическое исследование — мутации в гене ATP7B) (1B);**
- **недостаточность α 1-антитрипсина (уровень α -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, сывороточного α 1-антитрипсина, проведение изоэлектрической фокусировки белков сыворотки, генетическое исследование — мутации в гене A1AT) (1B);**
- **дефицит кислой лизосомальной липазы (определение активности кислой лизосомальной липазы в сыворотке крови путем оценки специфического ингибитора, молекулярное секвенирование)**

Диагностика гепатита

```
graph TD; A[Диагностика гепатита] --> B[НСV]; A --> C[Алкогольный или неалкогольный стеатогепатит]; A --> D[HBV]; A --> E[Аутоиммунный гепатит]; A --> F[Ген. 3-я];
```

The diagram is a flowchart with a central cyan box at the top containing the text 'Диагностика гепатита'. Five red arrows point downwards from this box to five separate light green boxes. From left to right, the boxes contain: 'НСV', 'Алкогольный или неалкогольный стеатогепатит', 'HBV', 'Аутоиммунный гепатит', and 'Ген. 3-я'.

НСV

HBV

Ген. 3-я

Алкогольный или
неалкогольный
стеатогепатит

Аутоиммунный
гепатит

ДИАГНОЗ НАСГ

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



КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НАЖБП

- **Диагностика ожирения**
- **Определение окружности талии**
- **Биохимический анализ крови**
- **Ультразвуковое сканирование печени**

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

ЛЕЧЕНИЕ

- **Лечение пациентов в большинстве случаев проводится амбулаторно.**
- **Госпитализация больных целесообразна при необходимости проведения дополнительного обследования (например, биопсия печени) и в случае декомпенсации функции печени, как правило, на стадии цирроза.**

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И НОРМАЛИЗАЦИЯ МАССЫ ТЕЛА

- Правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация массы тела - основа лечения инсулинорезистентности и НАЖБП.
- Употребление продуктов с высоким содержанием фруктозы (консервы, газированные напитки, так называемая «Американская диета», или fastfood) является одним из важных факторов риска развития НАЖБП/НАСГ.

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И НОРМАЛИЗАЦИЯ МАССЫ ТЕЛА

- **Соблюдение диеты в лечении НАЖБ демонстрирует снижение степени стеатоза, в небольшой мере – воспаления, но практически никогда – степени фиброза печени.**
- **При наличии избыточной массы тела необходимо добиваться ее плавного снижения не более чем на 10% и не более чем на 0,5 – 1,0 кг в неделю.**
- **Быстрое похудание приводит к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным явлениям.**

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И НОРМАЛИЗАЦИЯ МАССЫ ТЕЛА

- **Снижение веса на 10% является обязательным условием для клинического значимого уменьшения и регресса воспалительных изменений в печени.**
- **Имеется корреляция между уменьшением веса и уменьшением стеатоза и/или уровня сывороточных трансаминаз.**
- **Снижение веса на 4% - 14% ассоциировано со статистически значимым уменьшением содержания триглицеридов в гепатоцитах (35% - 81%), гистологический эффект в виде уменьшения воспаления и статистически**

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И НОРМАЛИЗАЦИЯ МАССЫ ТЕЛА

- Пациентам с НАЖБП подходит средиземноморский стиль питания, подразумевающий обилие фруктов, овощей, рыбы, мононенасыщенных жирных кислот, ограничение потребления жирного «красного» мяса.
- Рекомендуется включение в рацион питания продуктов, содержащих повышенное количество мононенасыщенных и ω -3- полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки и продуктов, имеющих низкий гликемический индекс.
- Ограничивается потребление сладких напитков и простых углеводов

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

- Показаны умеренные аэробные нагрузки, например, ходьба в среднем темпе не менее 20 минут не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде.
- От бега следует воздержаться, пока не достигнуты нормальные показатели ИМТ.
- Выполнение регулярных адекватных физических упражнений приводит к улучшению гистологической картины в печени при НАСГ даже без клинически значимого снижения веса, а также способствует уменьшению сывороточного уровня холестерина

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НАЖБП

- **Медикаментозные средства для лечения ожирения могут применяться лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни, при недостаточной эффективности последних .**
- **Медикаментозная терапия НАЖБП преследует две цели: повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени.**

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НАЖБП

- 1. Омега-3, 6, 9- ПНЖК**
- 2. Статины**
- 3. Витамин Е**
- 4. Препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину (инсулиносенситайзеры – метформин, глитазоны)**
- 5. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)**
- 6. Эссенциальные фосфолипиды**
- 7. Препараты растительного происхождения.**
- 8. Метадоксин**
- 9. S-аденозилметионин**
- 10. Глицирризиновая кислота**

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НАЖБП

ПРЕПАРАТЫ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЖБП

1. Омега-3, 6, 9-полиненасыщенные жирные кислоты

2. СТАТИНЫ: *рекомендуется назначать с целью коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП/НАСГ. Наиболее хорошо изучена эффективность и безопасность симвастатина, розувастатина и аторвастатина в дозе 20-40 мг на ночь. Пациентам с компенсированной функцией печени терапия статинами не противопоказана. Согласно последним данным, статины редко вызывают поражение печени, в связи с чем, контроль активности трансаминаз с целью мониторинга гепатотоксичности не показан.*

На стадии декомпенсированного цирроза печени статины не назначаются.

- **Витамин E в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ без сопутствующего сахарного диабета и может быть включен в комплексную терапию только данной группы пациентов.**
- **С другой стороны, получены достоверные данные о проканцерогенном потенциале витамина E в высоких дозах (800 мг/сут и более), в частности, в отношении рака предстательной железы. Оптимальной дозой считаются 400 мг в сутки однократно**

ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ (МЕТФОРМИН, ГЛИТАЗОНЫ)

Метформин (метформин, сиофор, глюкофаж) относится к группе бигуанидов. Он не оказывает воздействия на секрецию инсулина, но обладает целым рядом эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови. Метформин улучшает тканевую чувствительность к инсулину, увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц, приводит к перераспределению висцерального жира, что соответствует его благоприятному воздействию на чувствительность к инсулину и клинические исходы. Кроме того, метформин включает также снижение массы тела (за счет центрального аноректического действия), стимуляцию β -окисления жирных кислот, снижение концентрации триглицеридов, общего холестерина и ХС-ЛПНП в крови.

Однако, отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время метформин исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА (УДХК)

- В последние годы также была показана эффективность желчных кислот в лечении НАСГ. Прием УДХК в дозе 30 мг/кг массы тела в день в течение 12 месяцев достоверно снижает значения АЛТ, АСТ и ГГТ в сравнении с плацебо.
- Однако, убедительных данных о положительном влиянии УДХК на некровоспалительные изменения и фиброз печени, а также на долгосрочный прогноз пациентов с НАЖБП не получено.
- В случае дислипидемии УХДК можно комбинировать со статинами. Такая комбинация хорошо переносится и позволяет достичь более выраженного снижения уровня ХС-ЛПНП при меньшей дозе симвастатина или аторвастатина.
- При повышенном уровне АЛТ, АСТ, присоединение к терапии статинами УХДК в дозе 15 мг/кг/день позволяет достичь нормализации уровня АСТ, АЛТ. При совместном назначении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гиполипидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне стеатогепатита.
- Комбинация УХДК со статинами также оказывает благоприятный эффект на течение желчнокаменной болезни при НАЖБП в случае холестериновой природы камней



ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ УРСОСАНА

Антихолестатический блок

- Антихолестатический
- Литолитический
- Гипохолестеринемический

Гепатопротективный блок

- Гепатопротективный
- Цитопротективный
- Антифибротический
- Иммуномодулирующий
- Антиоксидантный
- Регуляция апоптоза



Антиапоптотический эффект в отношении клеток печени и желчевыводящих путей

Стимуляция апоптоза в слизистой толстого кишечника

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ

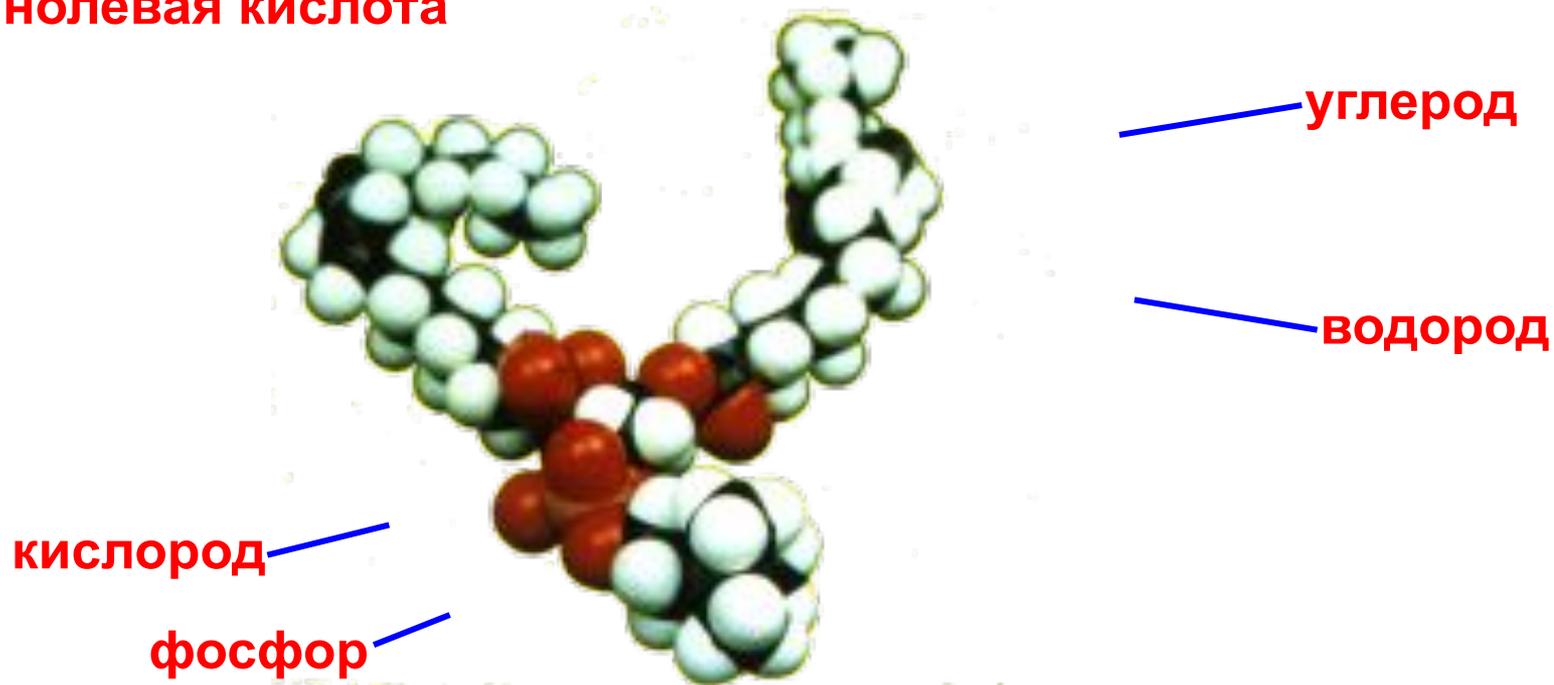
- Обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием и способны восстанавливать целостность клеточных мембран.
- Их применение при НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижает уровень сывороточных трансаминаз.
- В зависимости от соотношения количеств линолевой и линоленовой кислот у препаратов эссенциальных фосфолипидов могут отмечаться и дополнительные свойства (гиполипидемические).
- Подтвержден долгосрочный благоприятный эффект Эссенциале® в лечении при лечении НАЖБП во многих рандомизированных клинических исследованиях.

- **Назначение Эссенциале® по 2 капсулы 3 раза в день (1800мг в сутки) у пациентов с сахарным диабетом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) достоверно снижает активности АЛТ, АСТ, ГГТ и значительно улучшает состояние эхо-структуры печени после 6 месяцев терапии.**
- **Эссенциале Форте® Н в аналогичной дозе оказывает подобный эффект при курсовом приеме до 12 недель.**

ЭССЕНЦИАЛЕ (ФОСФАТИДИЛХОЛИН)

линолевая кислота

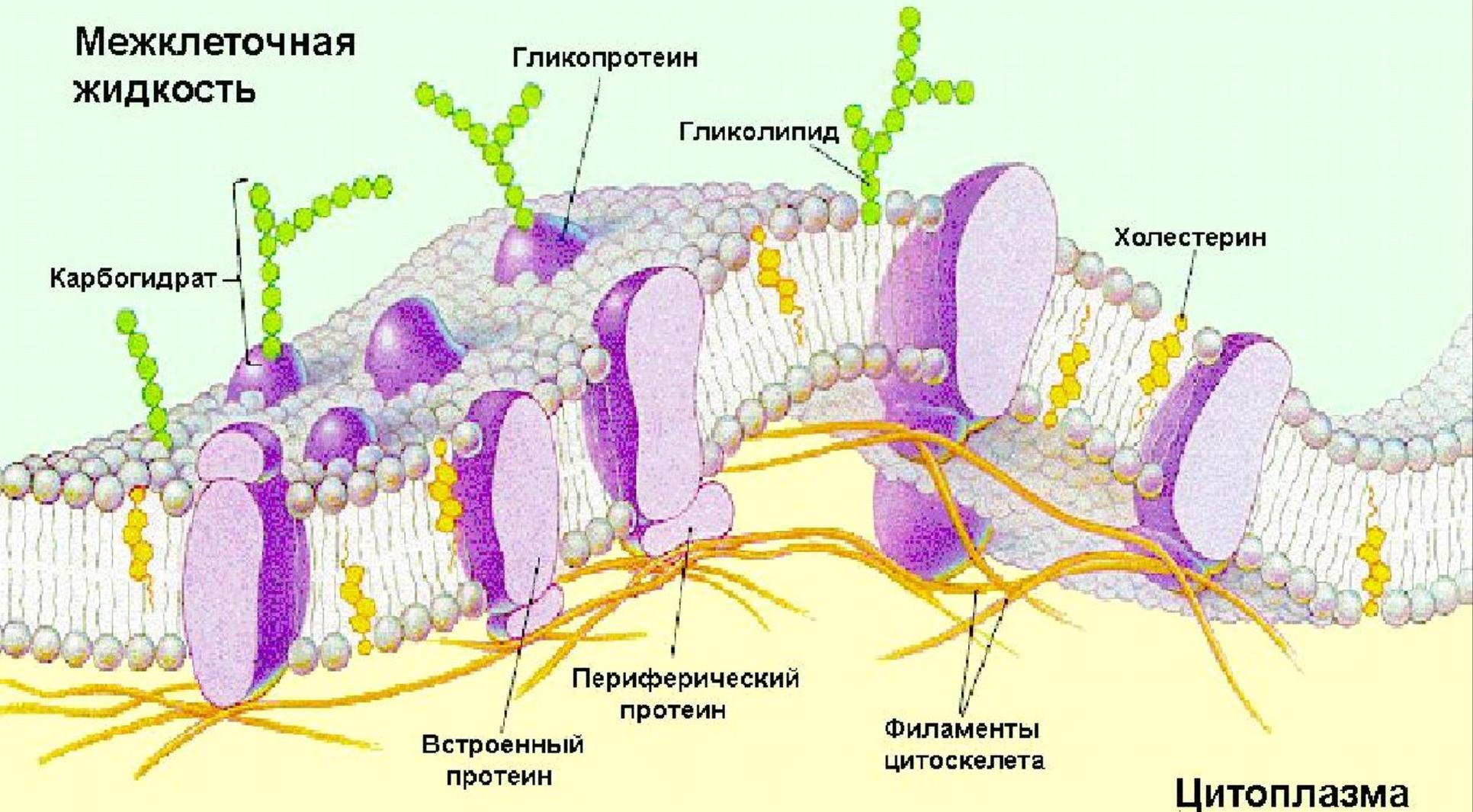
линолевая кислота



Полярная группа =
холин

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

Межклеточная
жидкость



ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- В основном это препараты на основе расторопши, содержащие силимарин (Легалон, Карсил, Силимар и др.).
- Приписывают этим препаратам незначительное противовоспалительное и антифибротическое действие, сопровождающееся снижением активности АСТ, АЛТ.

S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИН *(ГЕПТРАЛ, ГЕПТОР, АДЕМЕТИОНИН И ДР.)*

- **Антиоксидантное действие S-аденозилметионина (S-AM) служит обоснованием для его применения при НАЖБП, однако данных о значимом долгосрочном положительном влиянии S-AM в настоящее время нет.**
- **S-AM обычно применяется в дозе 400 мг 2 раза/сут.**
- **Максимальная доза более 1600 мг/сут SAM не рекомендуется.**

ГЕПТРАЛ

ДОЗИРОВАНИЕ

- **Внутрь** 800 – 1600 мг/сут от 2-4 нед до 3-х и более мес
- **При необходимости интенсивной терапии**
1 этап лечения: в первые 2-3 недели лечения 400 мг – 800 мг в сутки в/в капельно или в/м. Порошок растворяют только в специально прилагаемом растворителе (р-р L-лизина).
2 этап лечения: поддерживающая терапия –800-1600 мг внутрь между приемами пищи от 2-4 нед до 3-х и более мес.
- Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая; желательно их принимать в первой половине дня

ГЕПТРАЛ - УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Трансметилирование

Синтез белков, гормонов, нуклеиновых кислот,
фосфолипидов, нейромедиаторов



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

- **ВЕДУЩИМИ ПРИНЦИПАМИ ЛЕЧЕНИЯ НАСГ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ЯВЛЯЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИПОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ, ПРИМЕНЕНИЕ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК, ПОЛИНЕНАСЫЩЕННОГО ФОСФАТИДИЛХОЛИНА, ГЕПТРАЛА, УДХК.**