

# **Алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты**

# ВОПРОСЫ

1. Почему жировой гепатоз - проблема XXI века ?
2. Существуют ли клинико-морфологические критерии ЖГ?
3. Надо ли лечить ЖГ?
4. Какие подходы к терапии ЖГ?

# ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

патологическое состояние печени, характеризующееся жировой дистрофией печеночных клеток, патологическим внутри- и (или) внеклеточным отложением жировых капель.

## \*СИНОНИМЫ:

жировая инфильтрация, *стеатоз печени*, жировая дистрофия печени, жировая печень

\*Е.М.Тареев (1948) первый из отечественных клиницистов подробно описал жировую дистрофию печени при тяжелых гнойных процессах.

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЖГ

*Статистические данные свидетельствуют о значительном распространении ЖГ - до 40-60% среди населения среднего и пожилого возраста.*

*\*Каждая пятая биопсия печени в случае неясного диагноза заболевания печени имеет заключение: жировое перерождения гепатоцитов.*

# ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ЖГ

**1.Ожирение**

**2.Сахарный диабет**

**3.Алкоголь**

# Критическая доза алкоголя

Более 40-80 г чистого этанола в день  
для мужчин в течение 5 лет.

Это количество содержится

в 100-200 мл водки,

400-800 мл вина крепостью 10°,

800-1600 мл пива крепостью 5°.

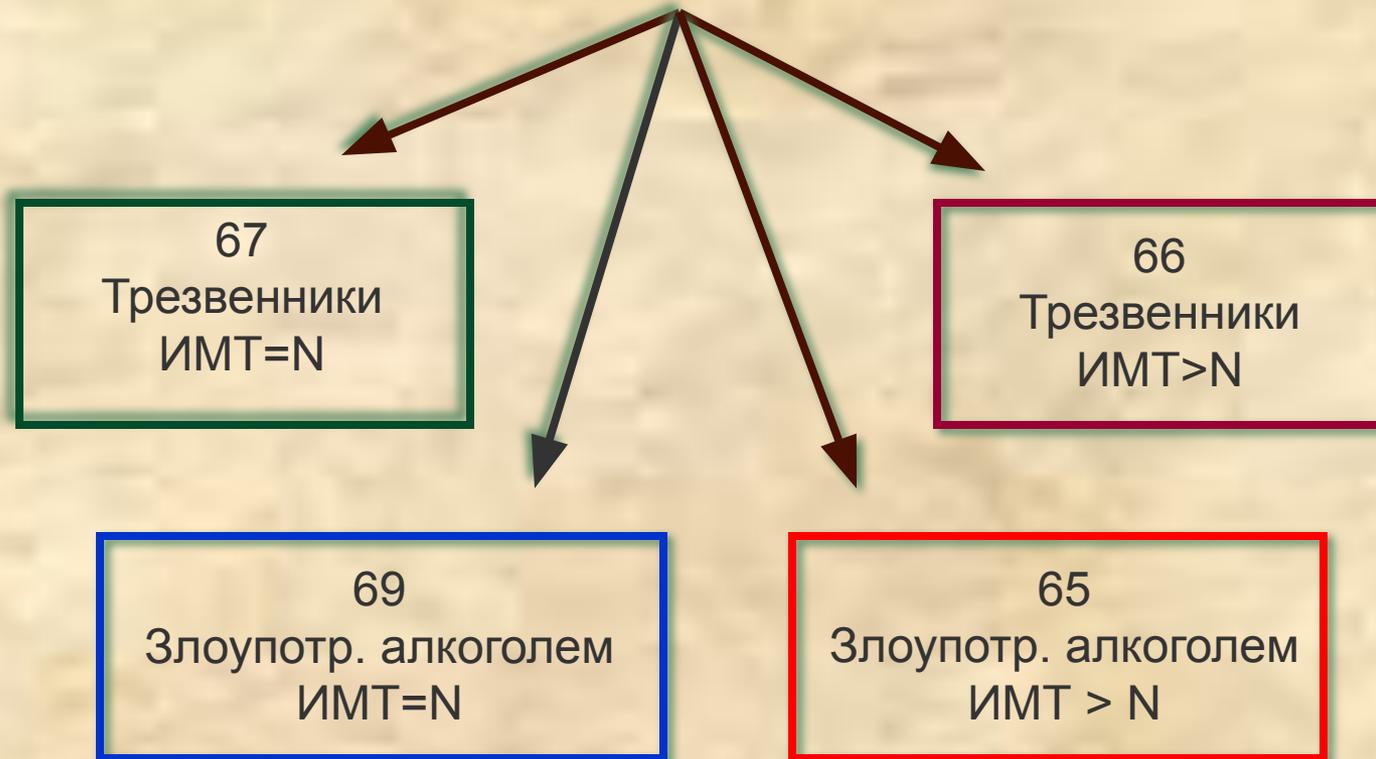
Для женщин безопасная доза до 20 г в  
день.

# Жировой гепатоз

Как часто это встречается?

Исследование Диониса

(Bellentani S., Tiribelli C. et. al., 1994, Hepatology)



# Жировой гепатоз

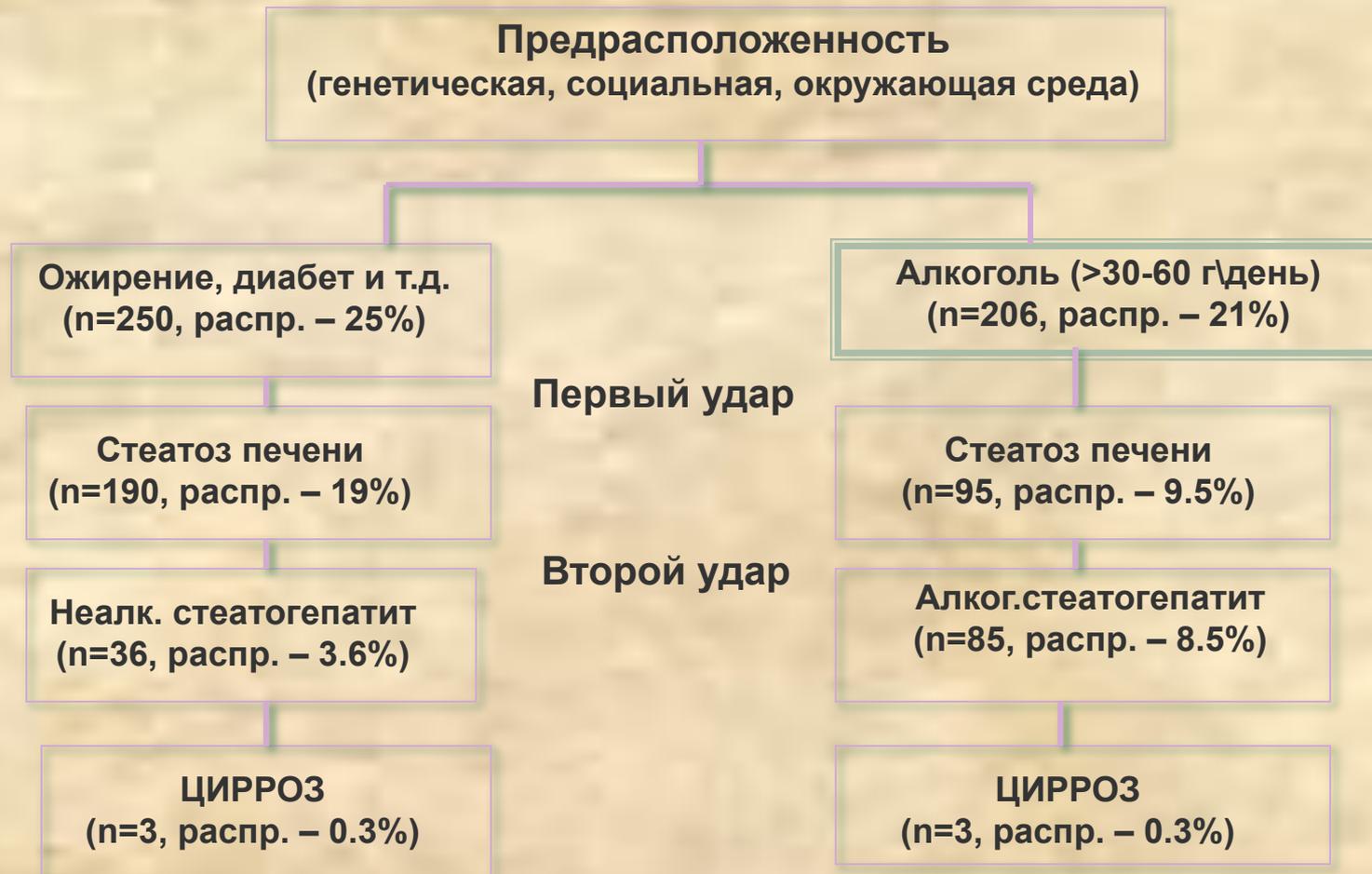
Как часто это встречается?

Исследование Диониса

(Bellentani S., Tiribelli C. et. al., 1994, Hepatology)



# Распространенность и естественное течение алкогольного и неалкогольного жирового гепатоза в общей популяции западных стран



# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЖГ

<b>«Печеночные» ладони</b>	<b>85%</b>
<b>Астеновегетативные расстройства</b>	<b>72%</b>
<b>Дискомфорт, тяжесть в пр. подреберье</b>	<b>65%</b>
<b>Диспепсические расстройства</b>	<b>57%</b>
<b>Иктеричность склер</b>	<b>48%</b>
<b>Боль в правом подреберье</b>	<b>45%</b>
<b>Спленомегалия</b>	<b>25%</b>
<b>Телеангио-эктазии</b>	<b>8%</b>

# Функциональные нарушения печени при ЖГ:

- Незначительны и часто не улавливаются обычными биохимическими пробами
- Характерны замедленная ретенция бромсульфалеина, дислиппротеидемия
- Активность АлАТ незначительно повышена или в норме, уровень ГГТП часто повышен, особенно при алкогольном ЖГ
- У 1/3 больных отмечается повышение  $\alpha_2$ ,  $\beta$ , и  $\gamma$ -глобулинов, тимоловой пробы

# Верификация диагноза ЖГ

- *Наличие гепатомегалии*
- *Данные УЗИ*
- *Компьютерная томография печени*
- *Снижение толерантности к глюкозе*
- *Дислиппротеидемия*
- *Пункционная биопсия печени  
(необходима для разграничения ЖГ  
с другими поражениями печени)*

# Сонографические признаки ЖГ

<b>Признак</b>	<b>I степень</b>	<b>II степень</b>
<b>Увеличение печени</b>	<b>нет</b>	<b>передне-задний размер</b>
<b>Гиперэхогенность паренхимы</b>	<b>умеренная</b>	<b>значительная</b>
<b>Дистальное затухание звука</b>	<b>не выражено</b>	<b>не выражено</b>
<b>Визуализация печеночных вен</b>	<b>не нарушена</b>	<b>незначительно ухудшена</b>

# Сонографические признаки ЖГ

<b>Признак</b>	<b>I степень</b>	<b>II степень</b>
<b>Визуализация диафрагмального контура</b>	<b>не затруднена</b>	<b>не затруднена</b>
<b>Ангиоархитектоника печеночных вен</b>	<b>не нарушена</b>	<b>не нарушена</b>
<b>Расширение воротной вены</b>	<b>нет</b>	<b>нет</b>
<b>Спленомегалия</b>	<b>нет</b>	<b>нет</b>

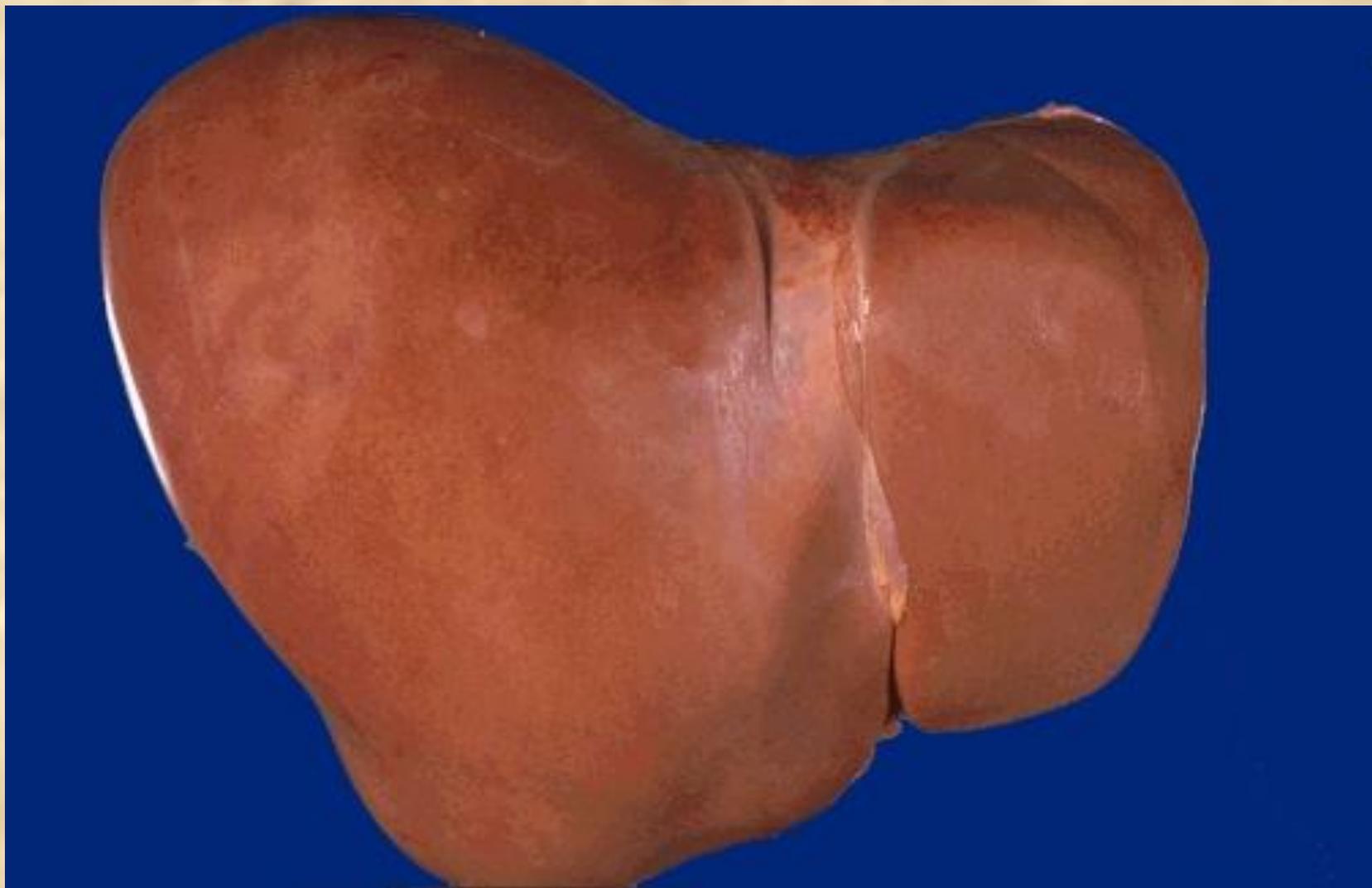
# Сонографические признаки ЖГ

<b>Признак</b>	<b>III степень</b>	<b>IV степень</b>
<b>Увеличение печени</b>	<b>Обе доли равномерно</b>	<b>Обе доли значительно</b>
<b>Гиперэхогенность паренхимы</b>	<b>значительная, тотальное поражение</b>	<b>резко выраженная, тотальная</b>
<b>Дистальное затухание звука</b>	<b>выражено</b>	<b>резко выражено</b>
<b>Визуализация печеночных вен</b>	<b>ухудшено</b>	<b>резко ухудшено</b>

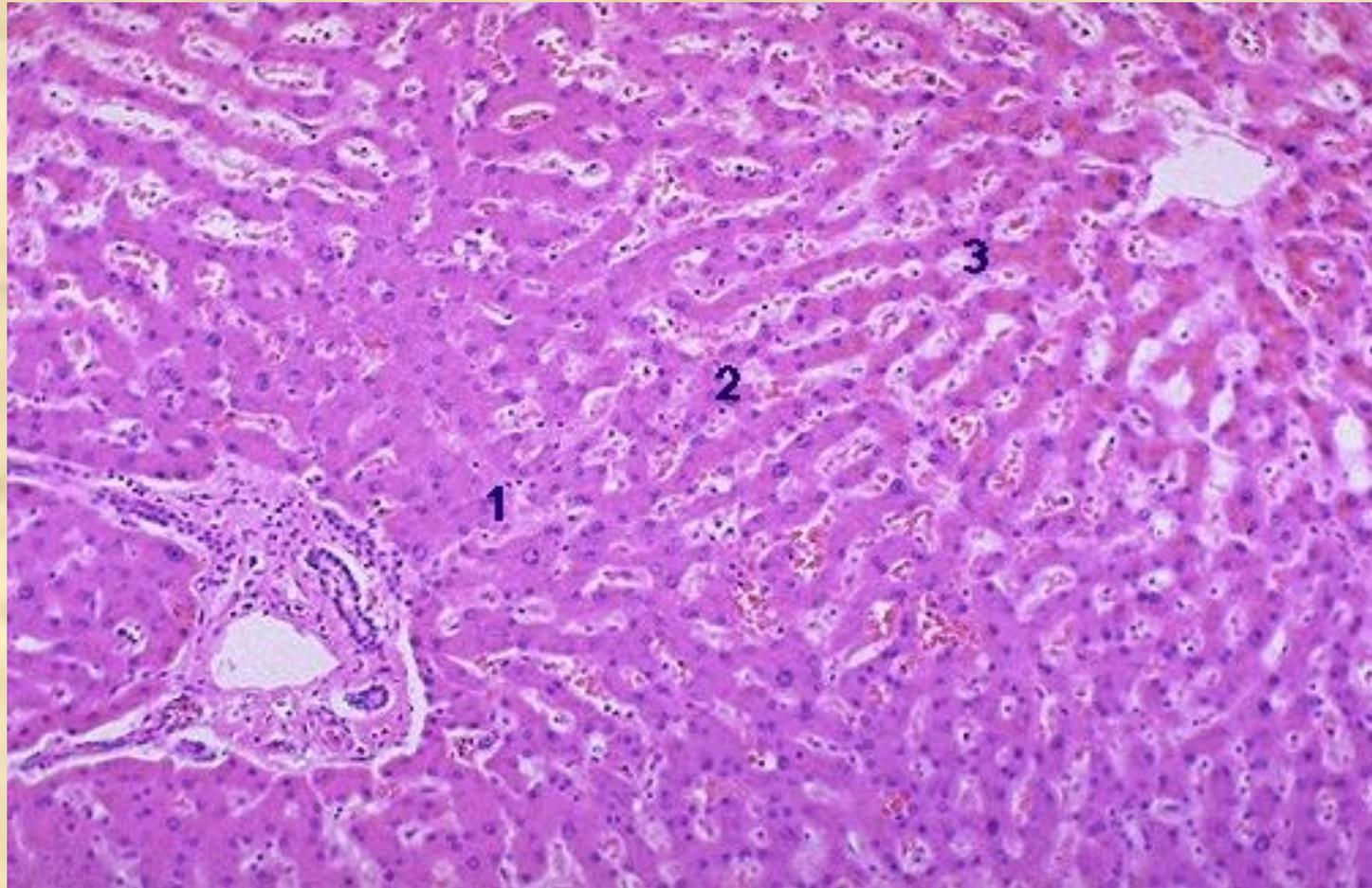
# Сонографические признаки ЖГ

<b>Признак</b>	<b>III степень</b>	<b>IV степень</b>
<b>Визуализация диафрагмального контура</b>	<b>затруднен, но просматривается на всем протяжении</b>	<b>затруднен, фрагментация контура, иногда невозможна</b>
<b>Ангиоархитектоника печеночных вен</b>	<b>нарушена</b>	<b>нарушена</b>
<b>Расширение воротной вены</b>	<b>нет</b>	<b>характерно</b>
<b>Спленомегалия</b>	<b>нет</b>	<b>может быть</b>

# Нормальная печень



# Нормальная печень



# **Морфологические критерии жирового гепатоза**

**Содержание триглицеридов в печени более 10% сухой массы, более 50% гепатоцитов содержат жировые капли, превышающие по величине клеточное ядро.**

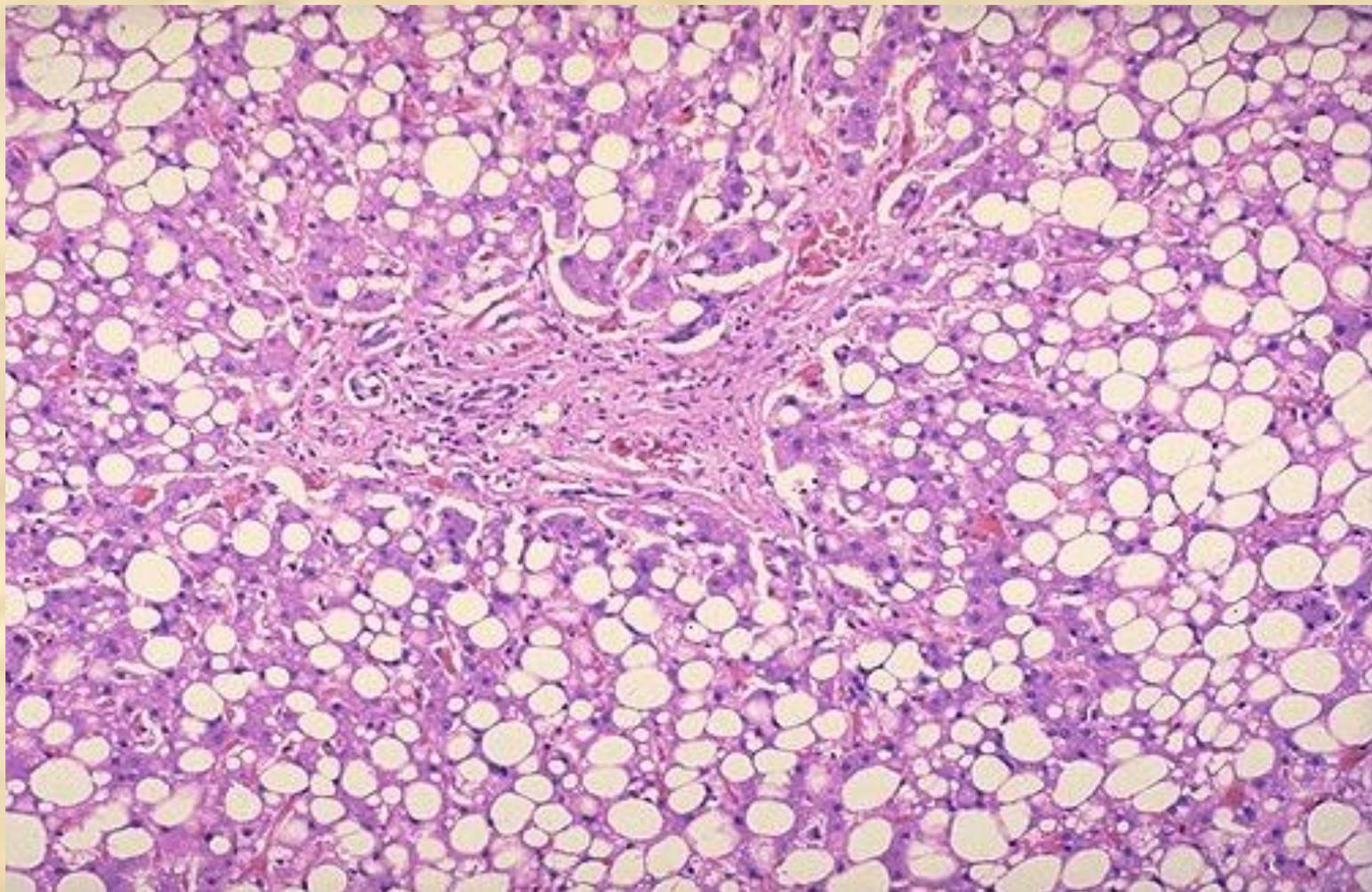
**Содержание жира в печени при ЖГ может быть выше 25%-50%.**

**\*в норме печень содержит 5% жира.**

# Жировой гепатоз



# Жировой гепатоз



# **Морфологическая характеристика степени жирового гепатоза**

**0 степень — мелкие капли жира захватывают отдельные группы печеночных клеток;**

**I степень — умеренно выраженное очаговое средне- и крупнокапельное ожирение печеночных клеток;**

**II степень — умеренно выраженное диффузное мелко-, средне-, крупнокапельное, преимущественно внутриклеточное ожирение;**

**III степень — выраженное диффузное крупнокапельное ожирение с внеклеточным ожирением и образованием жировых кист.**

# ПРОГНОЗ

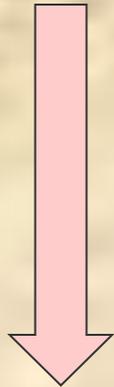
- После устранения причин ЖГ патологическое отложение жира в печени может регрессировать
- При продолжающемся воздействии гепатотоксических факторов (хронический стресс, алкоголь, гиперлипидемия, метаболические нарушения и др.) возможно прогрессирование воспалительных изменений с развитием хронического стеатогепатита и микронодулярного цирроза печени

# ПРОГНОЗ

- **Жировой гепатоз снижает устойчивость печени к инфекциям (вирусам), оперативным вмешательствам, наркозу**
- **Снижает эффективность терапии сопутствующих заболеваний**

# ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

5-10 лет



**Алкогольный  
стеатогепатит**

10 лет



**Неалкогольный  
стеатогепатит**

5-10 лет

10 лет

**ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**



# **Термин “неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)”**

**Впервые применил Ludwig и соавт. в 1980г., описывая клинические особенности заболевания печени неалкогольной этиологии, выявил основные патоморфологические признаки, присущие алкогольной болезни печени.**

**Первоначальное описание этого состояния в 1980г. не изменилось до настоящего времени.**

# **ФАКТОРЫ РИСКА НАСГ**

<b>Воздействия лекарственных препаратов</b>	<b>Антибиотики: тетрациклин Цитостатики: аспарагиназа, метотрексат Др.: амиодарон, эстрогены, ГК</b>
<b>Врожденные расстройства метаболизма</b>	<b>Абеталипопротеинемия, тирозинемия, болезнь Вебера-Крисчена, болезнь Вильсона</b>
<b>Приобретенные расстройства метаболизма</b>	<b>Ожирение, СД, голодание и истощение, отклонения липидного спектра, парентеральное питание, илео-еюнальный анастомоз</b>

# **НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ (I)**

**Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) - это заболевание печени, имеющее гистологические характеристики, присущие алкогольной болезни печени, и развивающееся у пациентов, не употребляющих алкоголь в значимых (гепатотоксических) дозах.**

**Несмотря на частое выявление НАСГ у пациентов с избыточной массой тела, при наличии сахарного диабета и гиперлипидемии, он может развиваться и при отсутствии очевидных факторов риска.**

# **НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ (II)**

**Основной причиной обращения пациентов с НАСГ к врачу для целенаправленного обследования служит случайное обнаружение изменений функциональных тестов печени.**

**При подробном расспросе у 40% из них удается выявить жалобы на общую слабость, снижение работоспособности, боли в верхнем правом квадранте живота.**

**\*Биопсия печени является единственно надежным методом диагностики и оценки тяжести течения НАСГ.**

# Патогенез стеатоза/стеатогепатита при алкогольном и неалкогольном повреждении печени

Признак	Алкогольная болезнь печени	Неалкогольная болезнь жировой печени
• Активация микросомальных ферментов	+	+
• Эндотоксемия	+	+
• Активация макрофагов/TNF	+	+
• Повреждение митохондрий		
• Уменьшение содержания АТФ в гепатоцитах	+	+

# ***Жировой гепатоз - первый “толчок” развития НАСГ***

**Наличие окисляемого жира в печени является достаточным, чтобы явиться триггером каскада ПОЛ, однако, у многих пациентов ЖГ никогда не прогрессирует до стадии развития некрозо-воспалительных процессов и фиброза.**

***Это позволяет предполагать, что помимо наличия ЖГ (первого “толчка”), для развития НАСГ требуется наличие других факторов (второго “толчка”).***

# **“Второй толчок” развития НАСГ**

**“Вторым толчком” является  
появление источника свободных  
радикалов, способных вызывать  
оксидантный стресс**

**Им может явиться прием препаратов  
класса катионных амплифильных аминов  
(амиодарона и др.), НПВП, тетрациклина,  
глюкокортикоидных гормонов,  
синтетических эстрогенов, который  
сопровождается развитием  
стеатогепатита**

# Основной патогенетический механизм развития алкогольного и неалкогольного стеатогепатита

- **окислительный стресс**

(гигантские митохондрии, активация звездчатых клеток, формирование телец Мэллори и т.д.)

- **TNF $\alpha$ /эндотоксин-опосредованное повреждение**

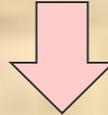
# Патогенез СГ

## Развитие оксидативного стресса и повреждения печени «второй толчок»

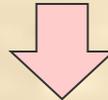


# Патогенез лекарственного НАСГ

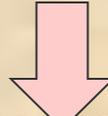
Подавляют окисление жирных кислот  
(вызывая жировой гепатоз)



Подавляют процесс митохондриального дыхания,  
индуцируют цитохром P450 2E1



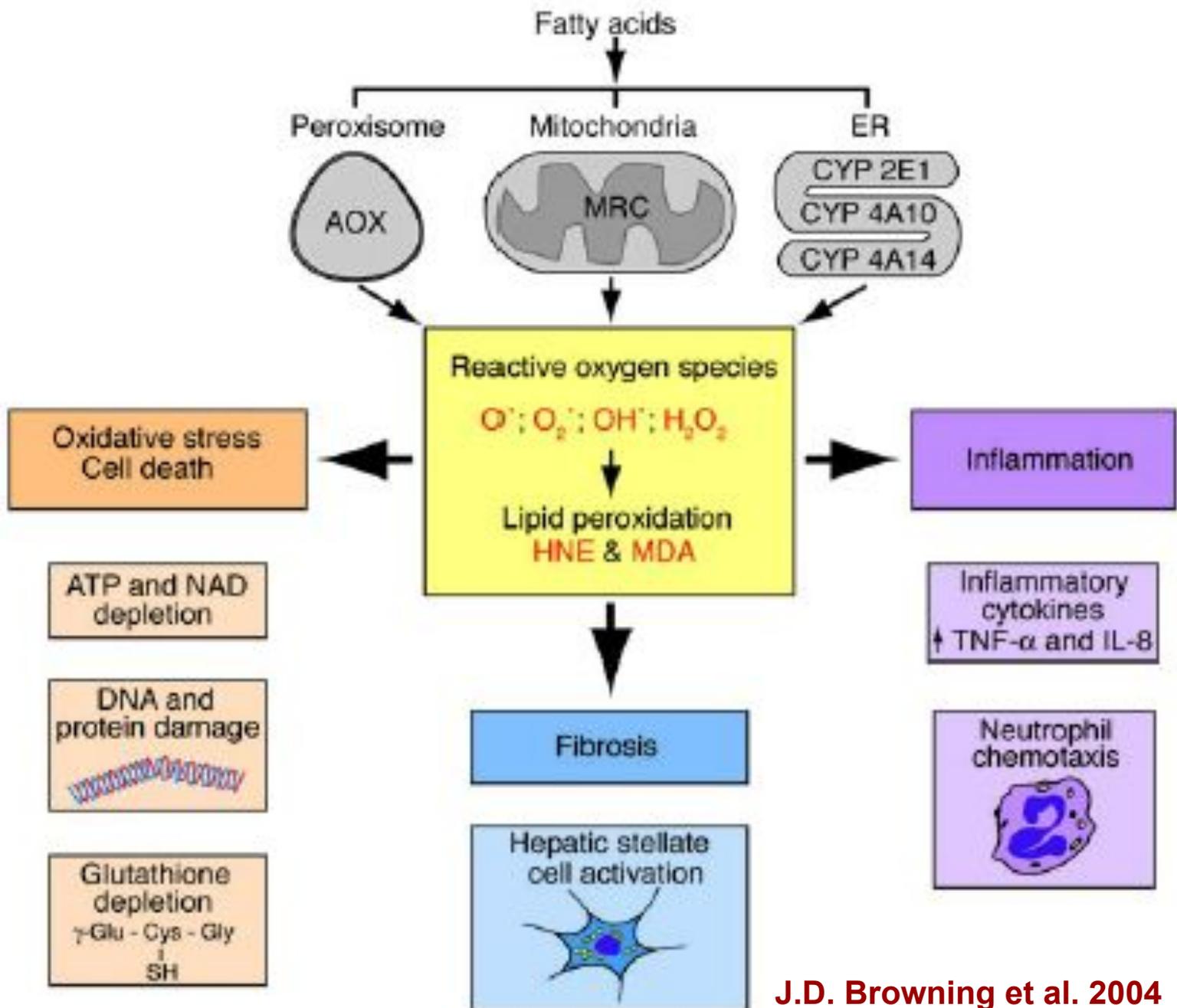
Иницируют реакции ПОЛ



Провоцируют окислительный стресс



Повреждение печени и развитие стеатогепатита



J.D. Browning et al. 2004

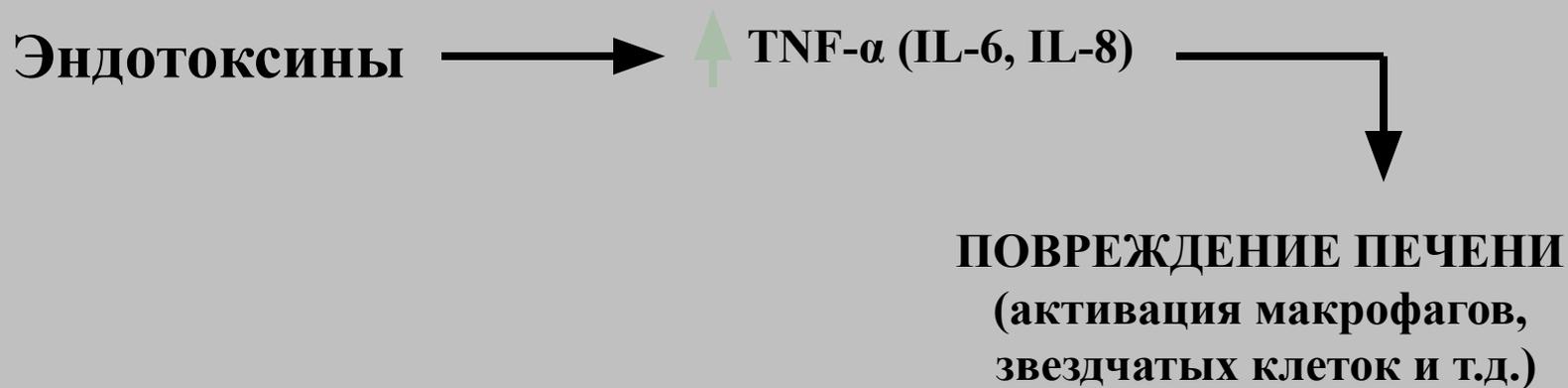
**НАСГ, развившийся после  
наложения илео-еюнального  
анастомоза и длительном тотальном  
парентеральном питании**

**Значение эндотоксемии и  
эндотоксин-индуцируемых  
цитокинов в патогенезе НАСГ,  
подтверждает то, что улучшение  
клинического течения отмечается  
при лечении метронидазолом**

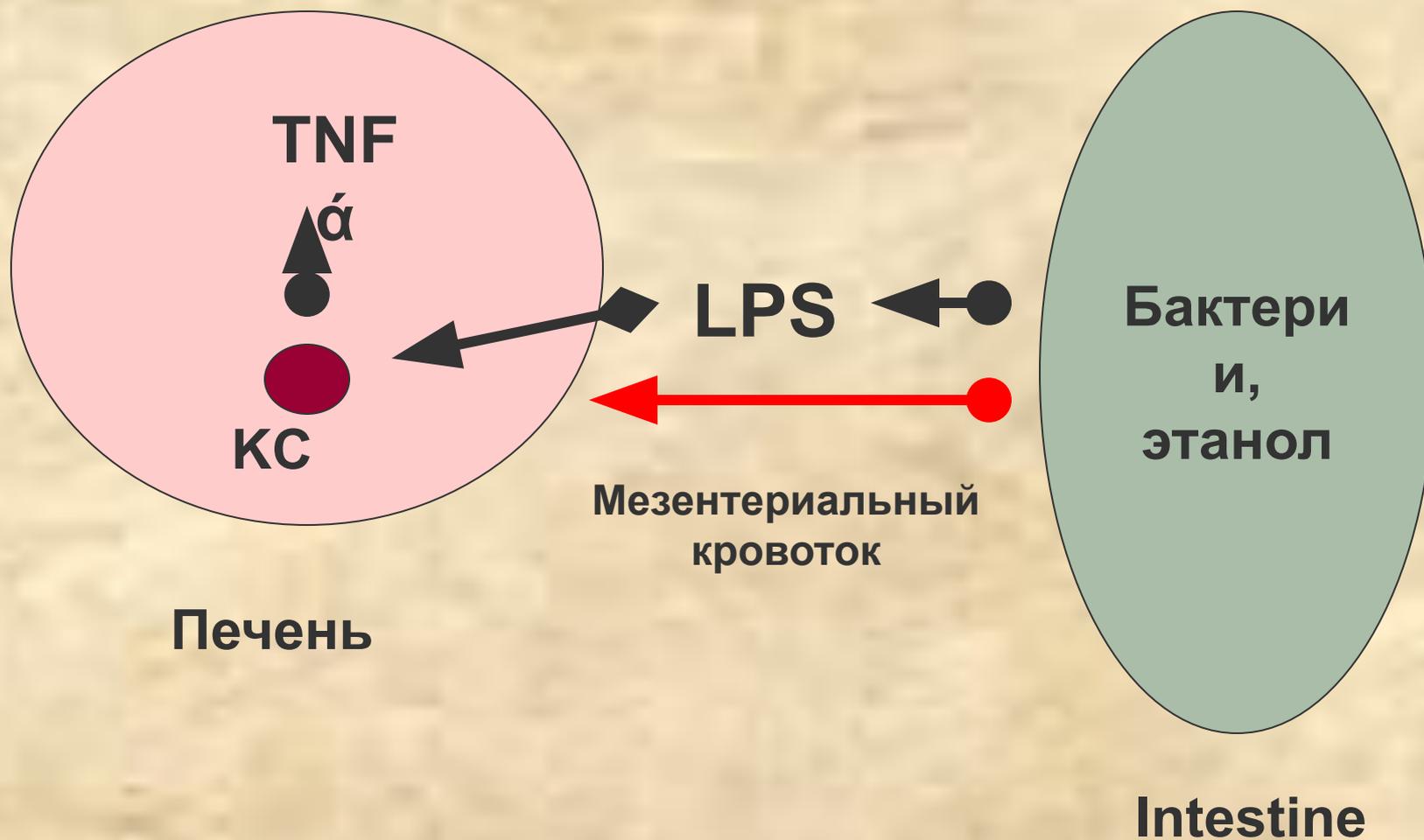
# Патогенез НАСГ при состояниях, сопровождающихся повышенной транслокацией бактерий из просвета кишки

*Развитие оксидативного стресса и  
повреждения печени*

*Роль эндотоксемии*



# Патогенез АСГ и НАСГ



# **Общая характеристика пациентов с НАСГ**

- женский пол;**
- избыточная масса тела;**
- сопутствующий  
сахарный диабет**

# *Клинические характеристики НАСГ*

<b>Симптомы</b>	<b>Неспецифические: слабость, недомогание, дискомфорт в правом верхнем квадранте живота.</b>
<b>При физикальном исследовании</b>	<b>Гепатомегалия в 75% Спленомегалия в 25%</b>
<b>Лабораторные признаки</b>	<b>↑(2-3 раза) АЛТ, холестерина, ТГ, гипергликемия, маркеры вирусов и антитела отсутствуют.</b>
<b>УЗИ</b>	<b>Признаки стеатоза печени</b>

# *Диагностика НАСГ*

*Основывается на наличии совокупности трех групп признаков:*

- 1) отсутствие употребления пациентом алкоголя как причины заболевания,*
- 2) гистологические характеристики (наличие ЖГ и гепатита);*
- 3) данные соответствующих исследований, позволяющие исключить наличие других хронических заболеваний печени.*

# *Гистологическая картина НАСГ*

*1. Жировой гепатоз.*

*2. Явления гепатита (воспаление паренхимы с наличием или без сопутствующих фокальных некрозов).*

*3. Фиброз различной степени выраженности (вплоть до цирроза).*

*\* гистологическая картина НАСГ неотличима от алкогольного гепатита.*

# **Общая характеристика пациентов с АСГ**

- мужской пол;**
- злоупотребление  
алкоголем  
(употребление алкоголя  
с вредными  
последствиями для  
здоровья)**

# *Клинические характеристики АСТ*

<b>Симптомы</b>	<b>Неспецифические: слабость, недомогание, дискомфорт в правом верхнем квадранте живота.</b>
<b>При физикальном исследовании</b>	<b>Гепатомегалия в 75% Спленомегалия в 25%</b>
<b>Лабораторные признаки</b>	<b>↑(2-3 раза) АСТ, ГГТЩ, углеводно-дефицитный трансферрин, IgA, маркеры вирусов и антитела отсутствуют.</b>
<b>УЗИ</b>	<b>Признаки стеатоза печени</b>

# *Гистологическая картина АСГ*

*1. Жировой гепатоз.*

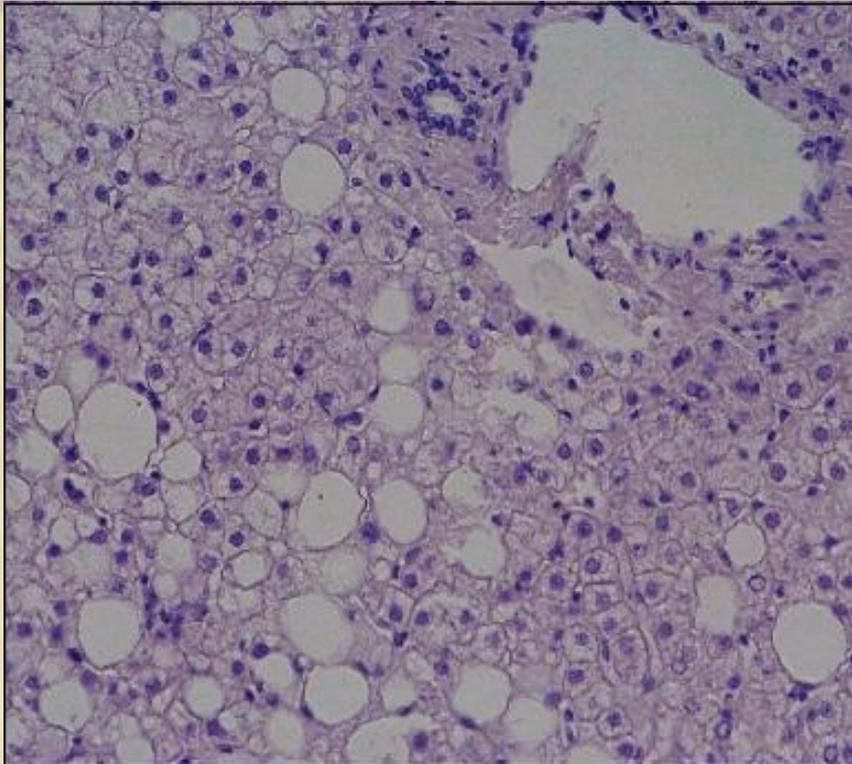
*2. Явления гепатита (воспаление паренхимы с наличием или без сопутствующих фокальных некрозов).*

*3. Фиброз различной степени выраженности (вплоть до цирроза).*

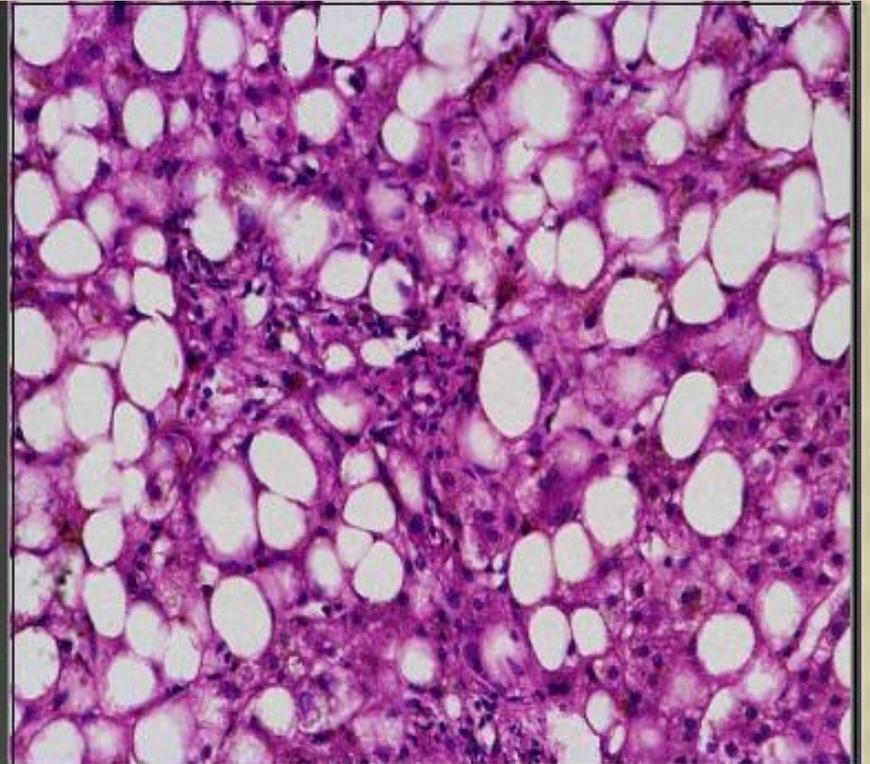
*4. Алкогольный гиалин (тельца Мэллори)*

*\* гистологическая картина НАСГ неотличима от алкогольного гепатита.*

# Морфологические признаки



**Неалкогольный стеатогепатит**



**Алкогольный стеатогепатит**

# *Общие принципы терапии ЖГ и НАСГ*

- устранение провоцирующих факторов,**
- снижение веса,**
- снижение содержания жира в пище пациентов с избыточной массой тела/сахарным диабетом,**
- коррекция гиперлипидемии и гипергликемии,**
- отмена потенциально гепатотоксичных препаратов,**
- применение антибиотиков (для снижения степени выраженности эндотоксинемии) при наличии бактериального обсеменения ЖКТ.**

**\*эти мероприятия имеют терапевтическую эффективность не более чем у 30-50% больных.**

# *Оптимизация двигательного режима*

- Режим для больных ЖГ и НАСГ не предусматривает ограничения физических нагрузок.**
- Легкие физические упражнения (физкультура) и плавание увеличивают энергетические затраты и способствуют уменьшению жировой дистрофии печени с постепенным выводом на максимально возможный уровень физической нагрузки**

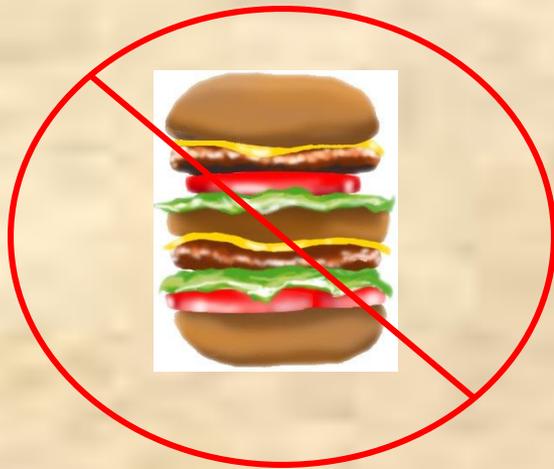
# *Принципы диеты*

*№5 с содержанием животных белков не менее 100-120г/сут., ограниченным количеством животных жиров, обогащенную липотропными факторами (творог, гречневая, пшеничная, овсяная мука), продуктами способствующими желчеотделению, витаминами и микроэлементами.*

# Лечение (общие мероприятия)

## Неалкогольный стеатогепатит

**Диета и физическая активность  
(жиры 30-35%, белки 10-15%,  
углеводы 50-55%)**



## Алкогольный стеатогепатит

**Воздержание от приема алкоголя  
и полноценное питание**



# Диета

(рекомендуемое количество килокалорий в день)

<b>ИМТ</b>	<b>Мало подвижный образ жизни</b>	<b>Активный образ жизни</b>	<b>Высоко активный образ жизни</b>
<b>19 – 25 кг\м<sup>2</sup></b>	<b>2000</b>	<b>2500</b>	<b>3000</b>
<b>25 – 30 кг\м<sup>2</sup></b>	<b>2000</b>	<b>2500</b>	<b>3000</b>
<b>30 – 35 кг\м<sup>2</sup></b>	<b>1500</b>	<b>2000</b>	<b>2500</b>

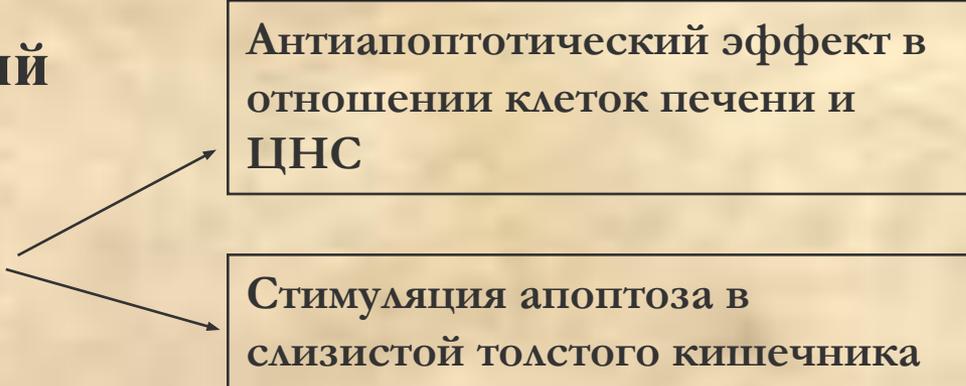
# **МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ**

## **I. Антихолестатический блок**

- Антихолестатический
- Литолитический
- Гипохолестеринемический

## **II. Гепатопротективный блок**

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



Антиапоптотический эффект в отношении клеток печени и ЦНС

Стимуляция апоптоза в слизистой толстого кишечника

# ***МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ***

## **Гепатопротективный эффект**

**Защищает клетки печени от гепатотоксичных  
факторов**

### **МЕХАНИЗМЫ**

- **УДХК образует двойные молекулы, которые встраиваются в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцитов:**
  - **стабилизирует структуру мембраны гепатоцитов;**
  - **защищает клетки печени от повреждающего действия гепатотоксичных факторов.**

# ***МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ***

**Антифибротический эффект**

**Предупреждает развитие фиброза печени**

## **МЕХАНИЗМЫ**

- **УДХК подавляет активность звёздчатых клеток и перисинусоидальное коллагенообразование**

# ***МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ***

## **Антиоксидантный эффект**

**Предупреждает оксидативное повреждение  
клеток печени и желчных путей**

## **МЕХАНИЗМЫ**

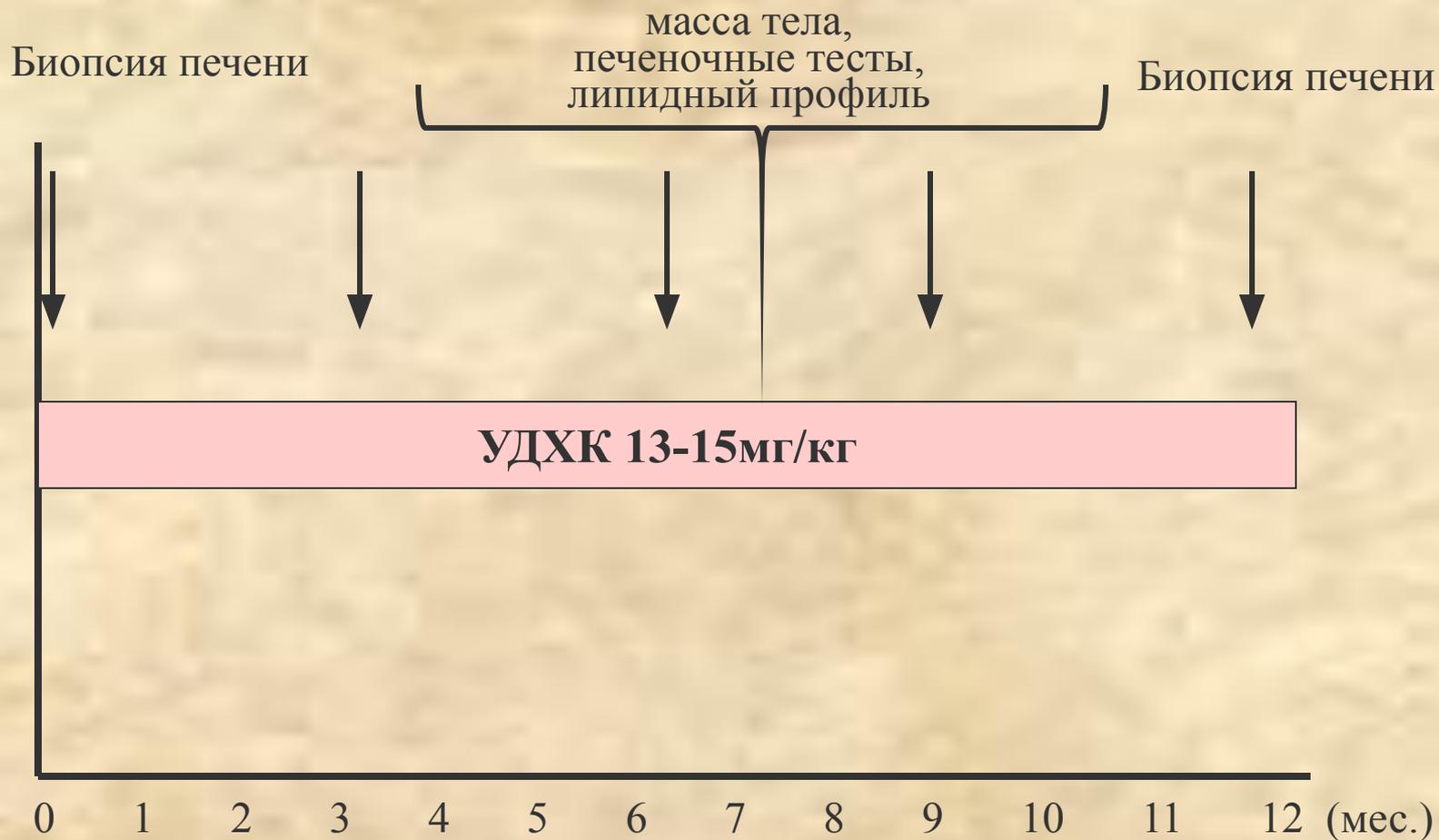
- **Блокирует высвобождение свободных -ОН радикалов**
- **Подавляет процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ)**

# Антиоксидантное действие УДХК



*«Превосходный мусорщик» свободных радикалов*

# Урсодезоксихолевая кислота в лечении АСГ и НАСГ



*Laurin J, Lindor KD et al., Hepatology, 1996*

# Урсосан (PRO.MED.CS Praha a.s.)

## в лечении жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита



- *Проведено в течение 4-12 месяцев лечение ЖГ и НАСГ в дозе 15 мг/кг массы тела у 38 пациентов с положительным клиническим эффектом, нормализацией АЛТ, положительной динамикой УЗ картины печени и улучшением качества жизни.*

# Урсосан (PRO.MED.CS Praha a.s.)

## в лечении жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита

- *Проблема коморбидности: у 21 из 38 пациентов имелся сладж в желчном пузыре, после проведенного лечения у 19 пациентов сладж исчез, у остальных 2 больных количество осадка в желчном пузыре значительно уменьшилось.*

# *Комплексный подход к медикаментозной терапии ЖГ и НАСГ*

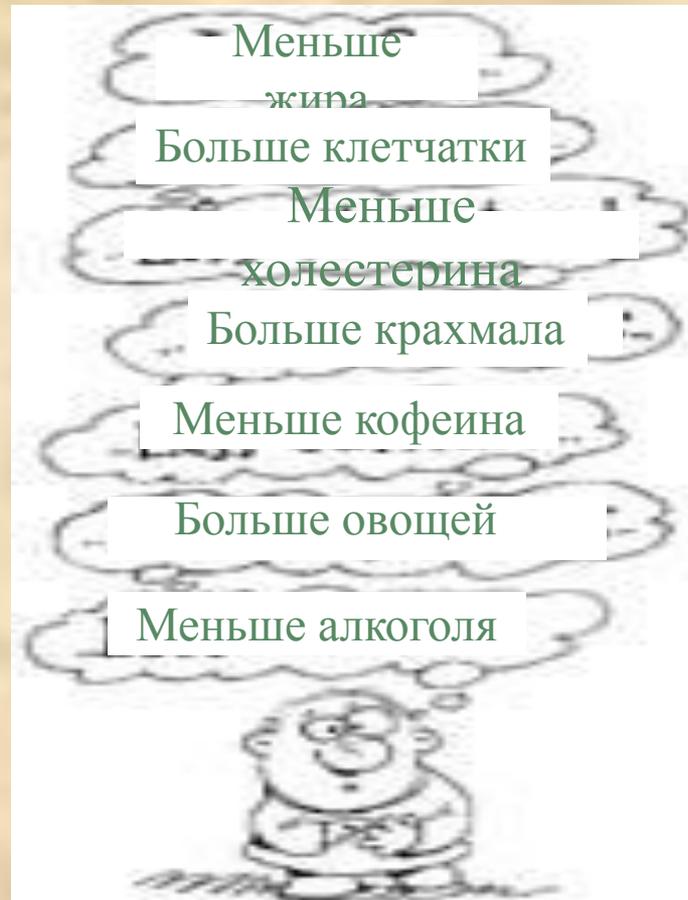
- Урсодезоксихолевая кислота - в дозе 13-15 мг/кг массы тела в течение 12 месяцев*
- Метформин – по 500 мг 3 раза в день в течение 4 месяцев*
- Антиоксиданты (альфа-токоферол по 0,1 г 3 раза в день в течение 12 месяцев)*
- Метронидазол – при наличии илеоюнального анастомоза*
- Силимарин*
- Адеметионин (гептрал)*
- N-ацетилцистеин (1 г в день в течение 3 месяцев)*

# Потенциальные направления в лечении ЖГ и НАСГ

(L.V. Alba, K. Lindor. Non-alcoholic fatty liver disease.//  
Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17: 977-986)

1. Ингибирование оксидативного стресса и ПОЛ (силимарин и альфа-токоферол)
2. Ингибирование и / или нейтрализация эндотоксин/цитокинового повреждения (пенксифиллин и антитела к TNF $\alpha$ )
3. Защита разрушения АТФ в гепатоцитах
4. Регуляция активности Сур2Е1/Сур4А (диета с исключением жиров)
5. Снижение содержания Fe в печени
6. Трансплантация печени

**Экономически наиболее выгодное  
направление –  
профилактическое воздействие на  
управляемые факторы риска**



# Факторы риска *жирового гепатоза и СГ*



**НЕУПРАВЛЯЕМЫЕ**

**УПРАВЛЯЕМЫЕ**