

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°.

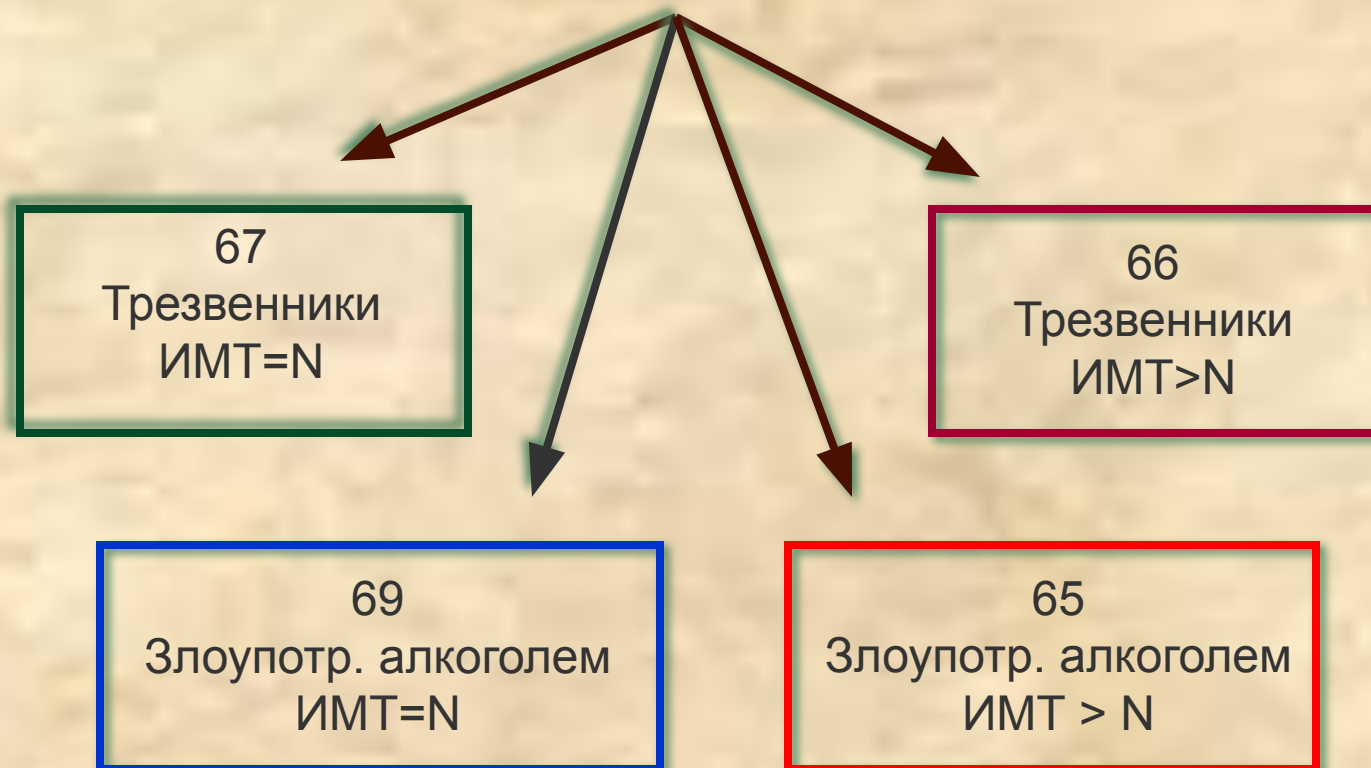
Для женщин безопасная доза до 20 г в
день.

Жировой гепатоз

Как часто это встречается?

Исследование Диониса

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



Жировой гепатоз

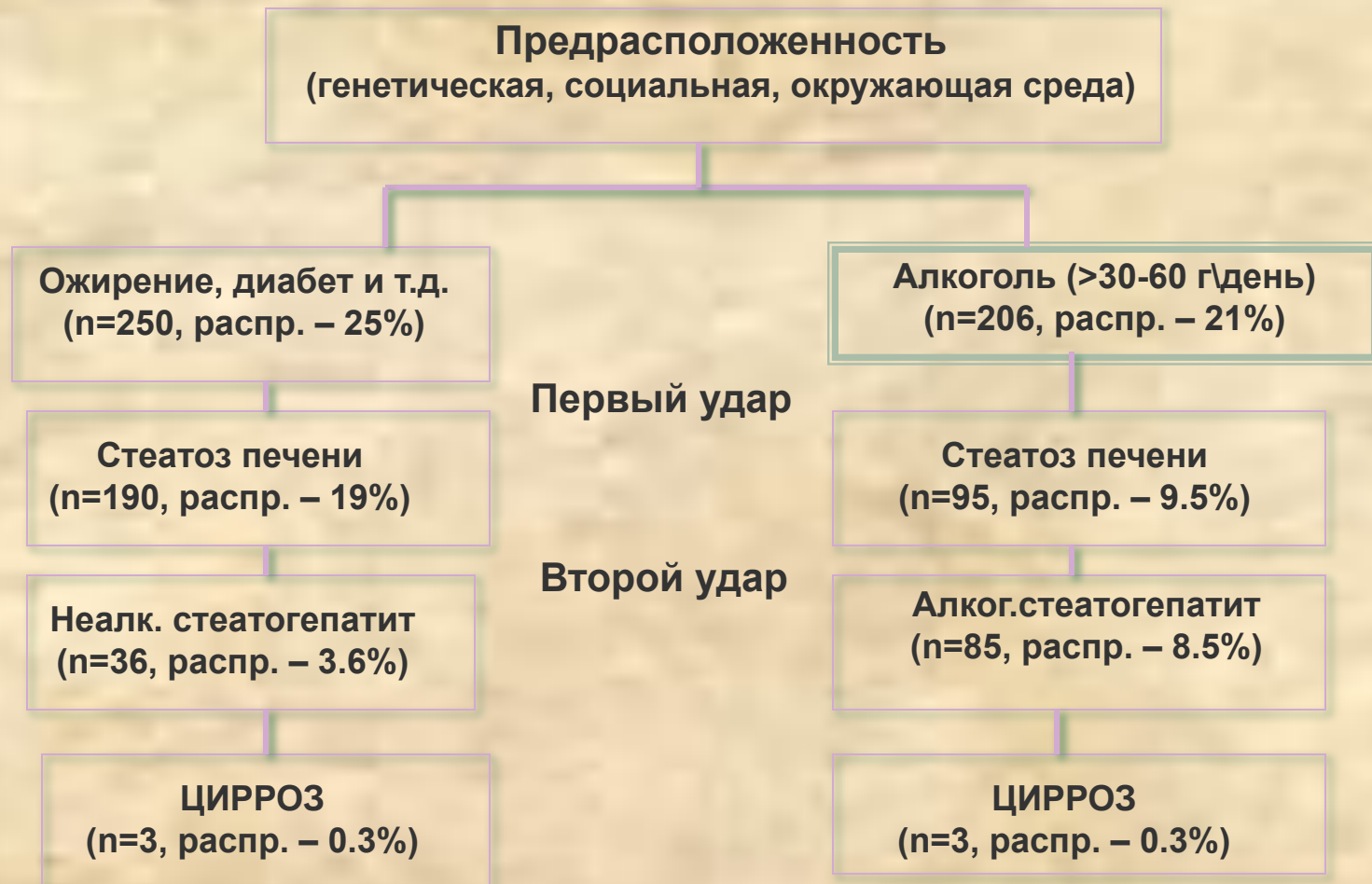
Как часто это встречается?

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

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

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 α_2 , β , и γ -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

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

Сонографические признаки ЖГ

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

Сонографические признаки ЖГ

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

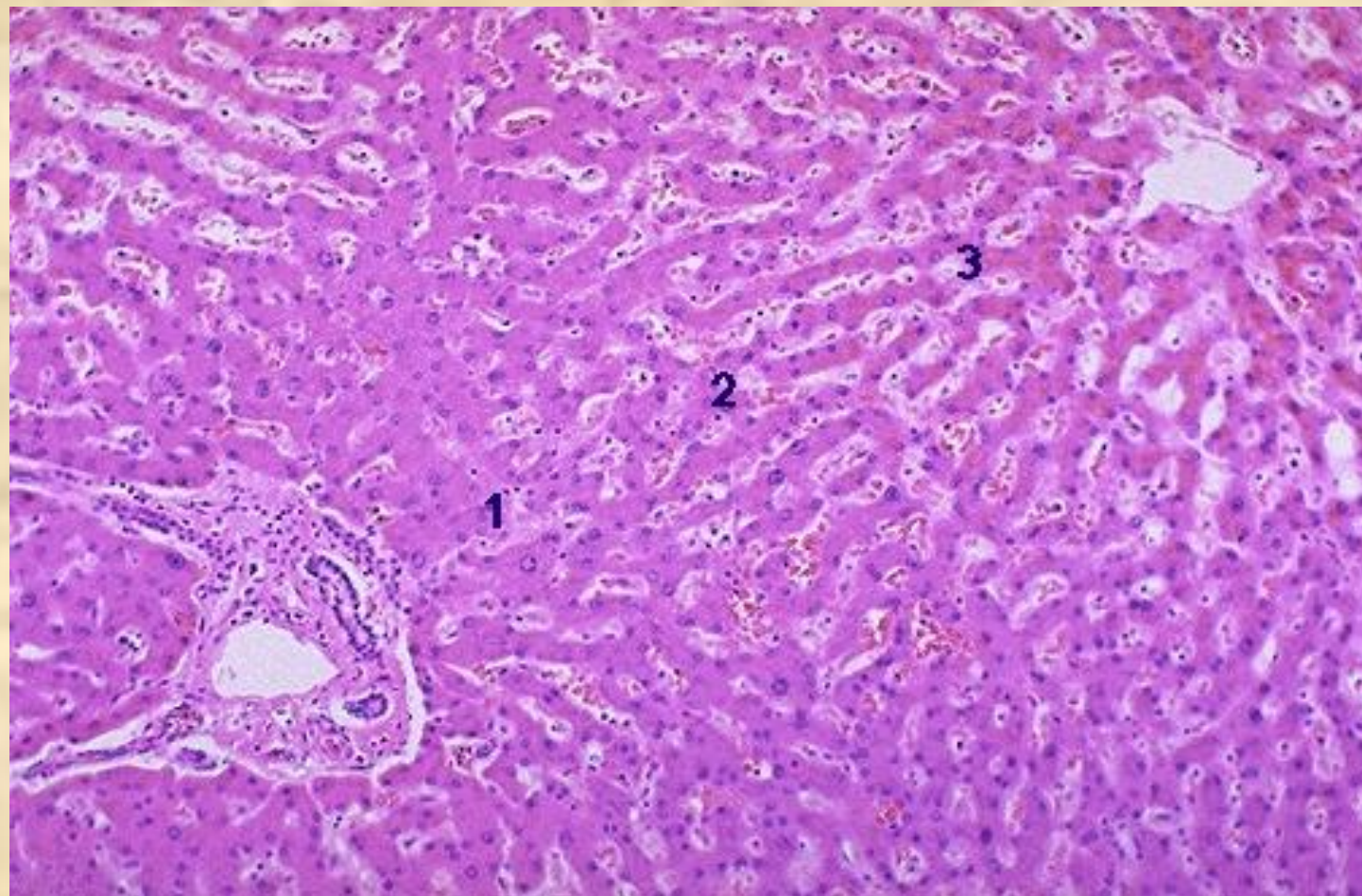
Сонографические признаки ЖГ

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

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.

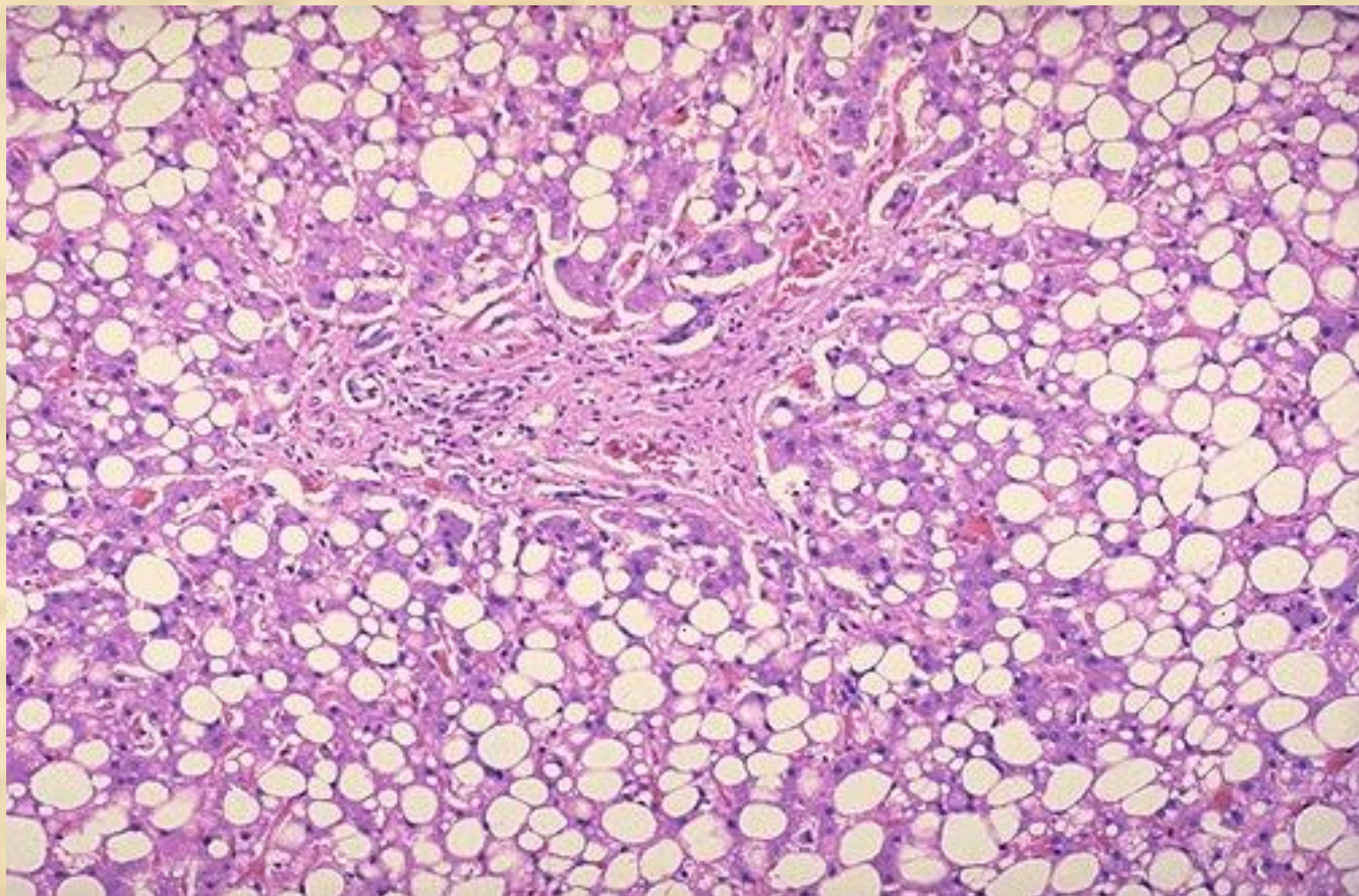
Содержание жира в печени при ЖГ может быть выше 25%-50%.

***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

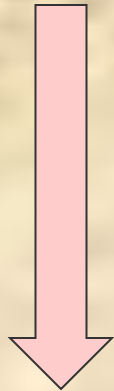
- После устранения причин ЖГ патологическое отложение жира в печени может регрессировать
- При продолжающемся воздействии гепатотоксических факторов (хронический стресс, алкоголь, гиперлипидемия, метаболические нарушения и др.) возможно прогрессирование воспалительных изменений с развитием хронического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

ПРОГНОЗ

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

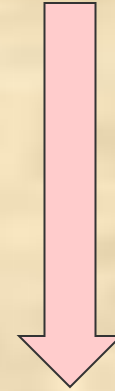
ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

5-10 лет



**Алкогольный
стеатогепатит**

10 лет

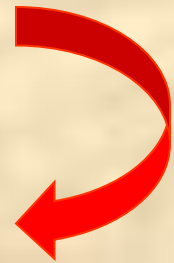


**Неалкогольный
стеатогепатит**

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

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

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 α /эндотоксин-опосредованное повреждение**

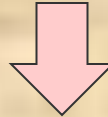
Патогенез СГ

Развитие оксидативного стресса и повреждения печени «второй толчок»

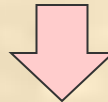


Патогенез лекарственного НАСГ

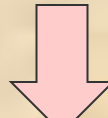
Подавляют окисление жирных кислот
(вызывая жировой гепатоз)



Подавляют процесс митохондриального дыхания,
индуцируют цитохром P450 2E1



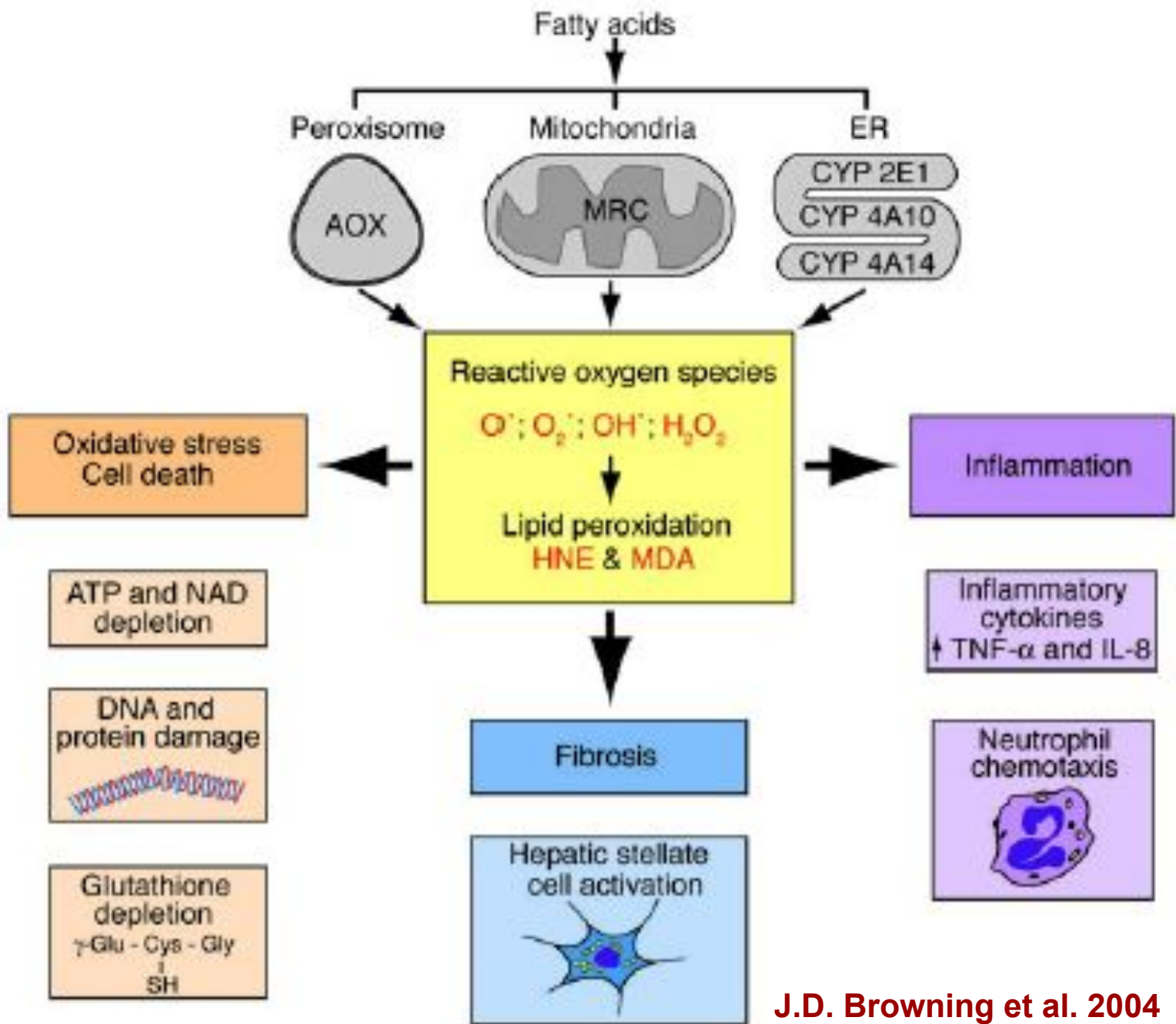
Иницируют реакции ПОЛ



Провоцируют окислительный стресс



Повреждение печени и развитие стеатогепатита



J.D. Browning et al. 2004

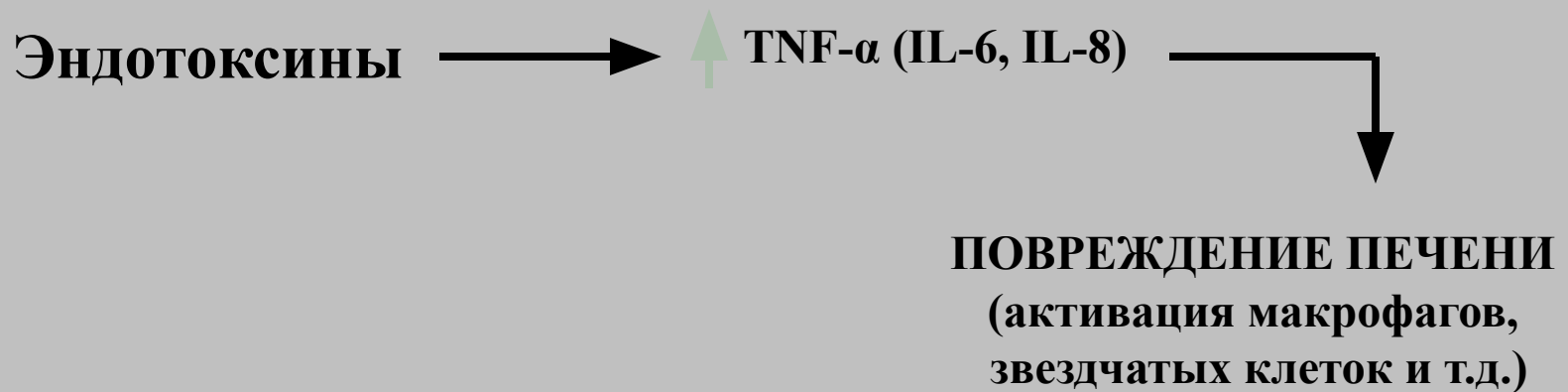
**НАСГ, развившийся после
наложения илео-еюнального
анастомоза и длительном тотальном
парентеральном питании**

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

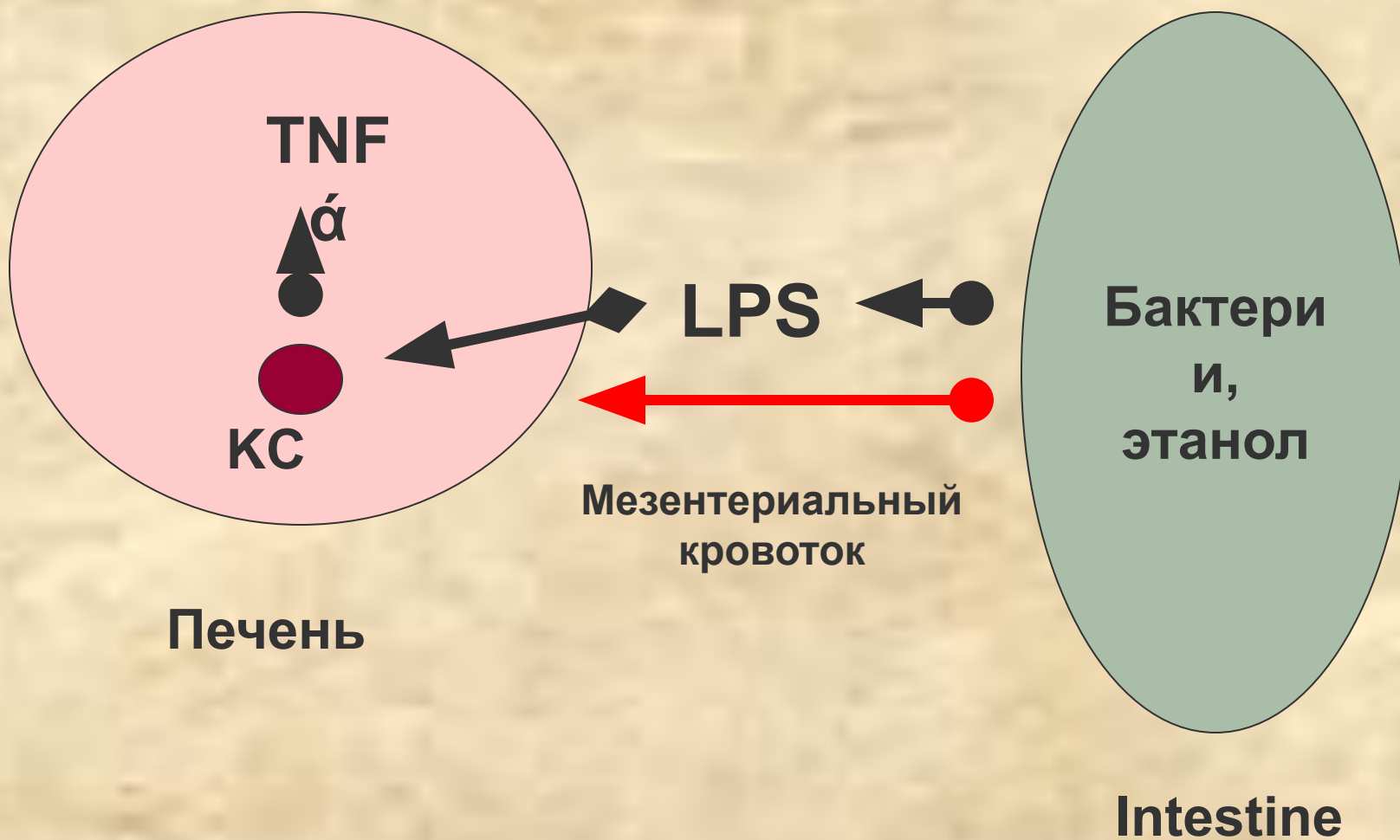
Патогенез НАСГ при состояниях, сопровождающихся повышенной транслокацией бактерий из просвета кишки

*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

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

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

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

Гистологическая картина АСГ

1. Жировой гепатоз.

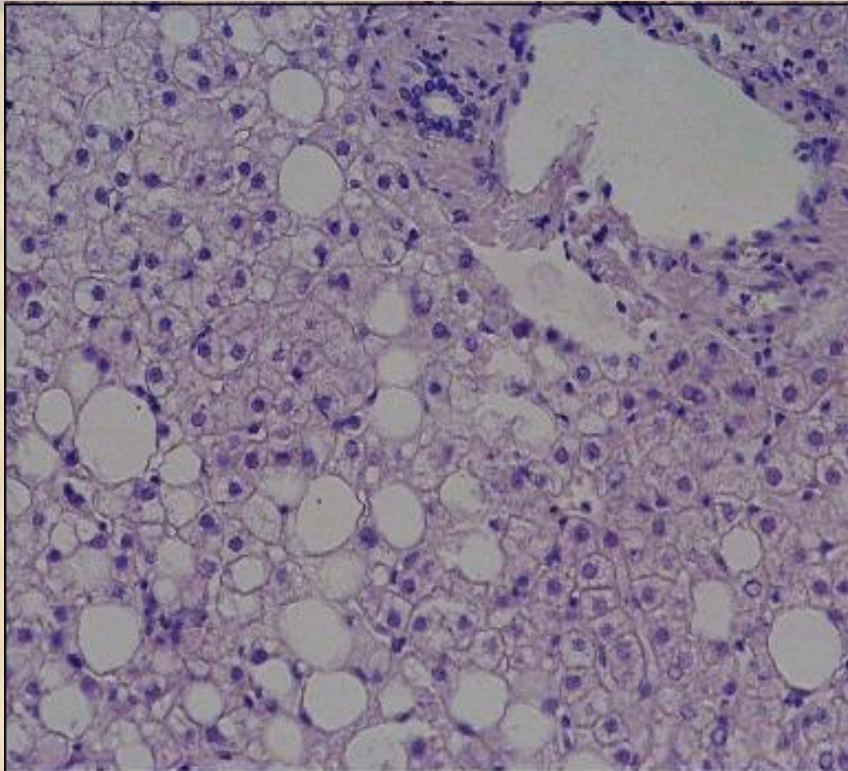
2. Явления гепатита (воспаление паренхимы с наличием или без сопутствующих фокальных некрозов).

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

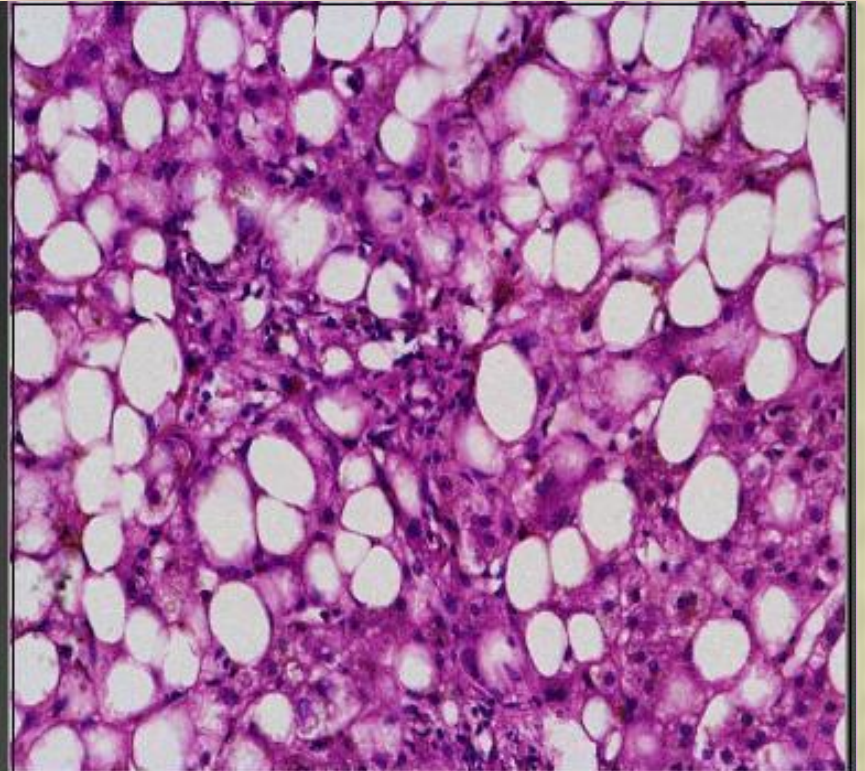
4. Алкогольный гиалин (тельца Мэллори)

** 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)

ИМТ	Мало подвижный образ жизни	Активный образ жизни	Высоко активный образ жизни
19 – 25 кг\м²	2000	2500	3000
25 – 30 кг\м²	2000	2500	3000
30 – 35 кг\м²	1500	2000	2500

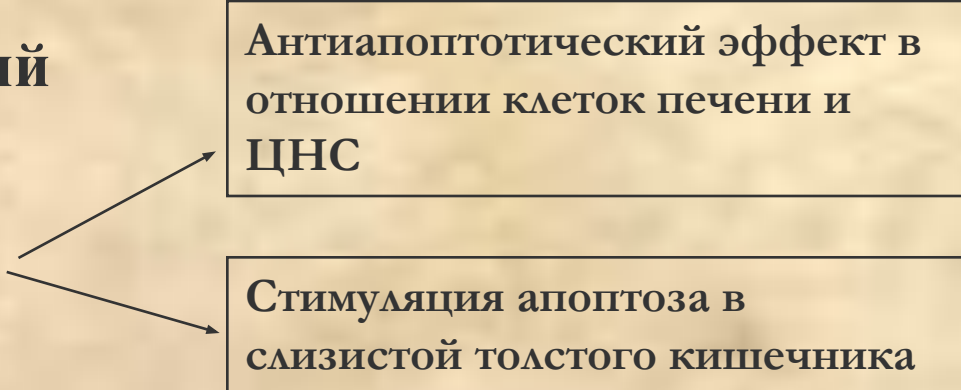
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

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

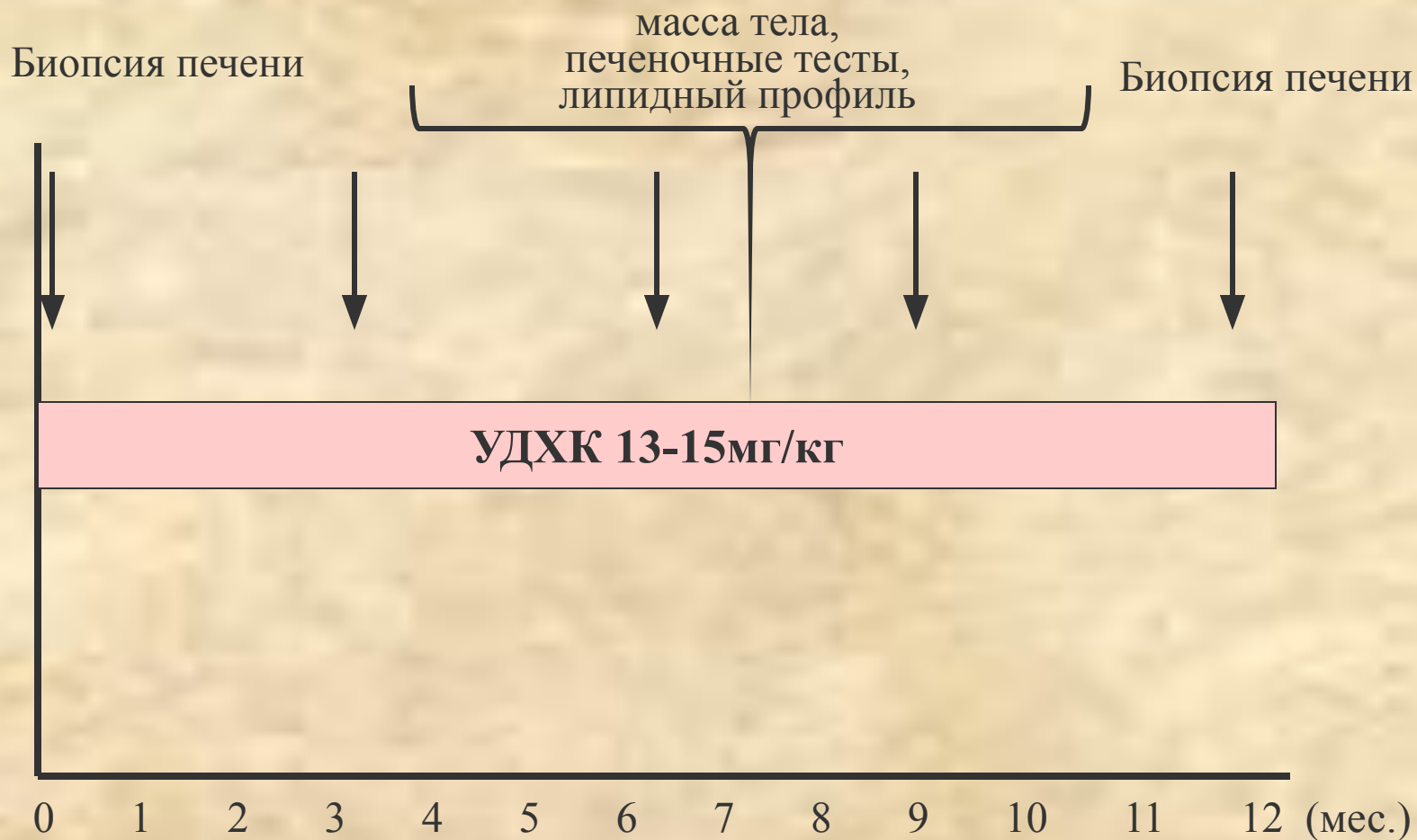
- **Блокирует высвобождение свободных -ОН радикалов**
- **Подавляет процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ)**

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

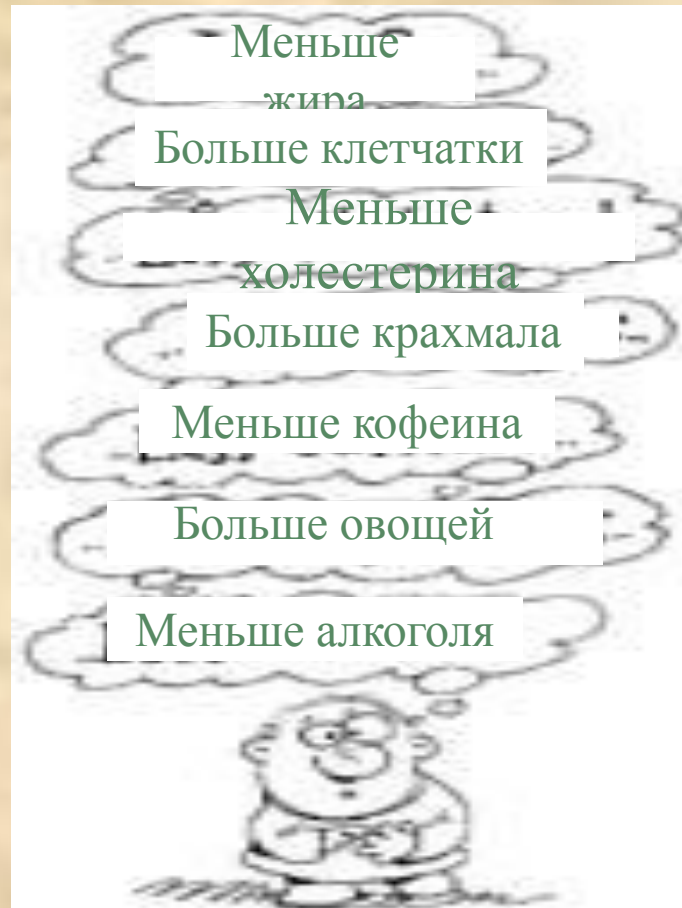
- Урсодезоксихолевая кислота - в дозе 13-15 мг/кг массы тела в течение 12 месяцев*
- Метформин – по 500 мг 3 раза в день в течение 4 месяцев*
- Антиоксиданты (альфа-токоферол по 0,1 г 3 раза в день в течение 12 месяцев)*
- Метронидазол – при наличии илеоюнального анастомоза*
- Силимарин*
- Адеметионин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

Потенциальные направления в лечении ЖГ и НАСГ

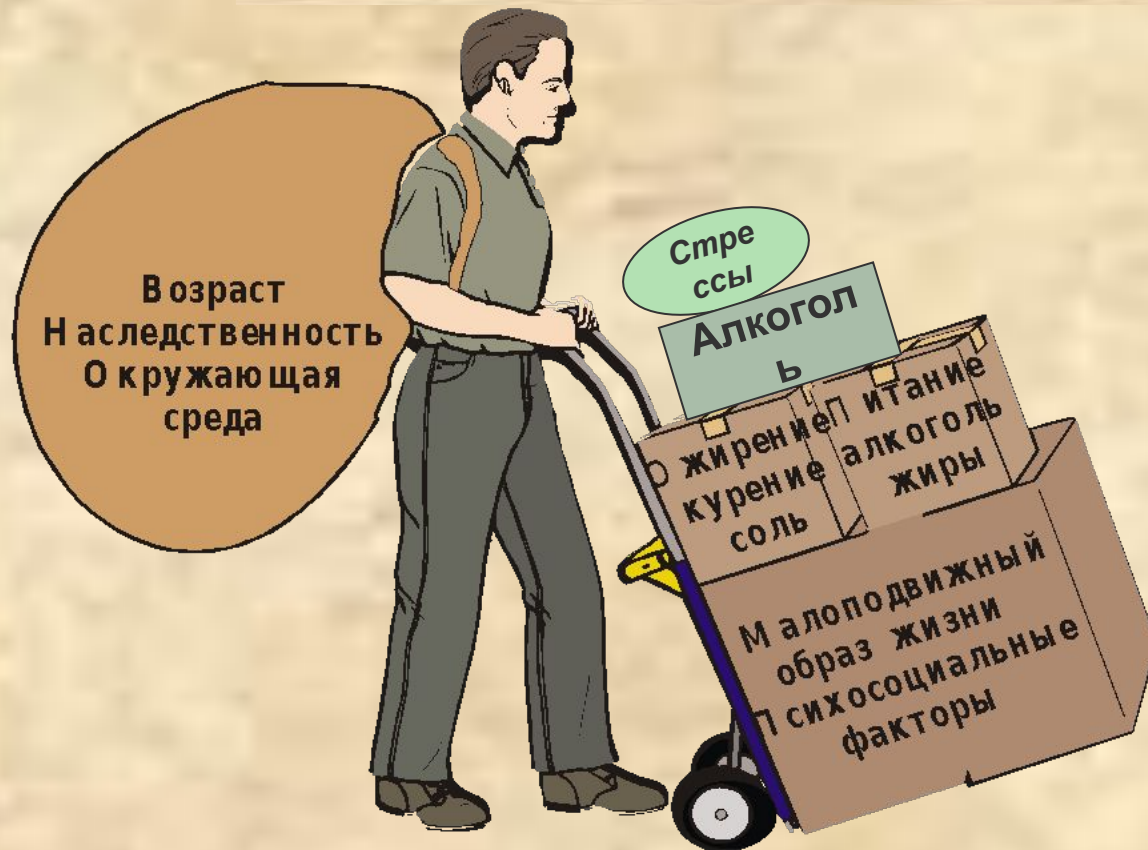
(L.V. Alba, K. Lindor. Non-alcoholic fatty liver disease.//
Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17: 977-986)

1. Ингибирование оксидативного стресса и ПОЛ (силимарин и альфа-токоферол)
2. Ингибирование и / или нейтрализация эндотоксин/цитокинового повреждения (пенксифиллин и антитела к TNF α)
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