Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

А.О. Буеверов

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Клинический пример

- Женщина 47 л., бухгалтер
- Жалоб не предъявляет
- ИМТ 31 кг/м^2
- Сахарный диабет 2 типа легкого течения с 2005 г.
- При обследовании перед гинекологической операцией выявлено повышение АЛТ до 67 ед/л, АСТ до 55 ед/л (норма 0-40 ед/л)
- Алкоголь употребляет не чаще 1-2 раз в месяц
- Лекарства не принимает
- HBsAg, анти-HCV отр.
- УЗИ – диффузные изменения печени

Наиболее вероятный диагноз?

НАЖБП в МКБ-10

- K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках

Эволюция представлений о НАСГ

- Первое описание - Ludwig и соавт. (1980)
- Гистологические изменения, сходные с картиной алкогольного гепатита у лиц, не злоупотребляющих алкоголем
- Частота (по данным биопсии) - 7-9% среди больных с патологией печени
- Одна из причин «криптогенного» цирроза
- Причина 10% трансплантаций печени в США

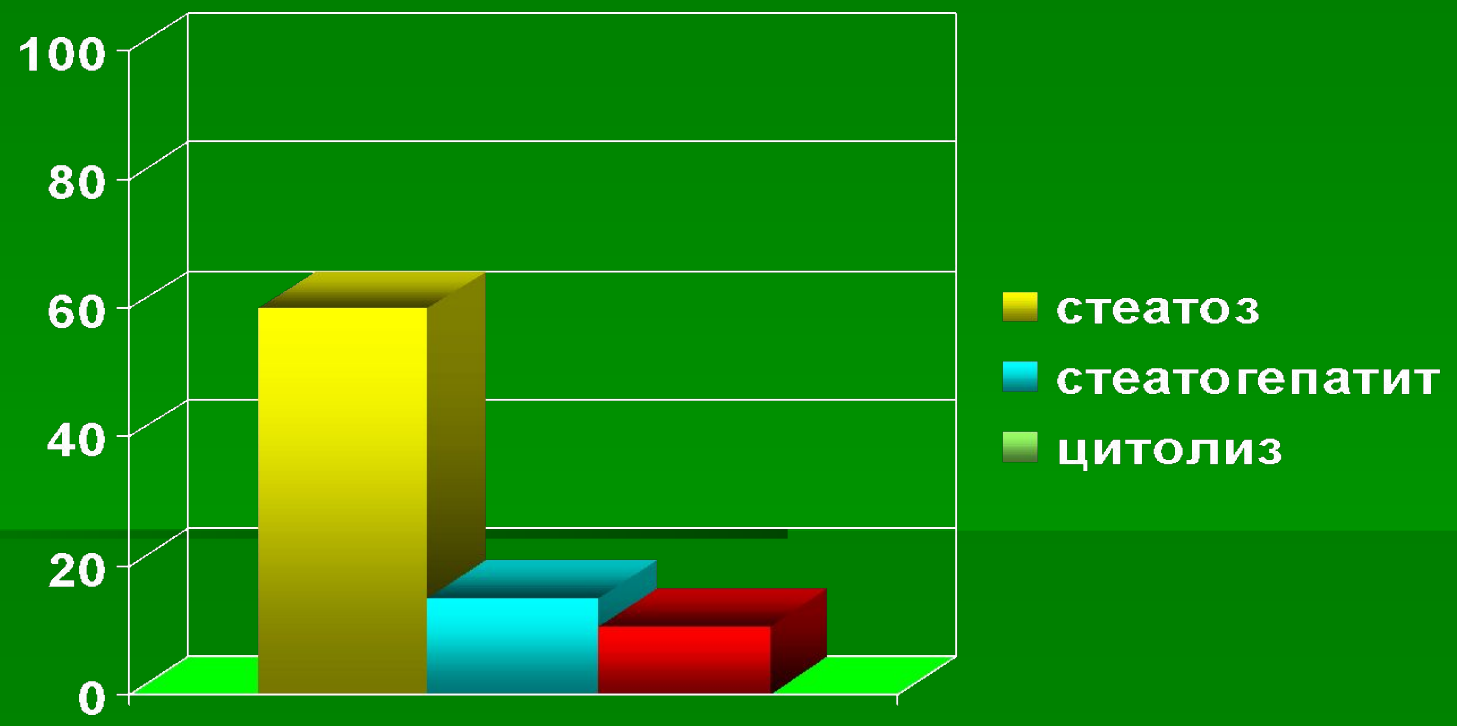
Day 2013

Эпидемиология НАЖБП

- В общей популяции
  - НАЖБП – 20%
  - НАСГ – 3%
- У пациентов с ожирением – 75%
- У пациентов с морбидным ожирением
  - НАЖБП ~100%
  - НАСГ – 25-75%
- У пациентов с СД-2 – 50-75%
- 6,3% мужчин и 2,6% женщин с СД-2 умирают от цирроза печени в исходе НАСГ
- Частота ГЦК ↑ в 2-3 раза

Bugianesi 2009 Utzschneider, Kahn 2006; Qureshi, Abrams 2007

Частота стеатоза и стеатогепатита у больных СД 2-го типа



Erbey JR, Silberman C & Lydick E. American Journal of Medicine, 2000, 109

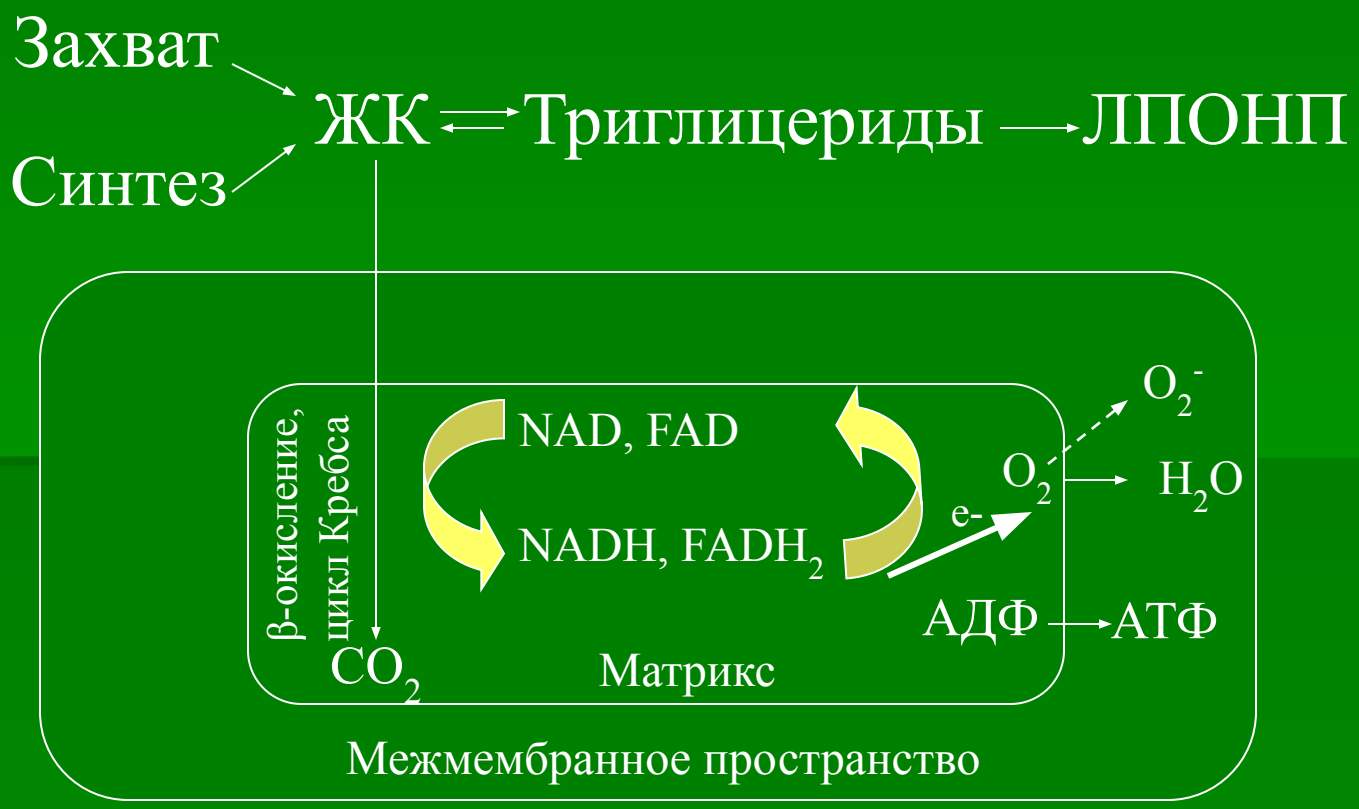
Вторичный НАСГ
(расшифровка основного диагноза)

- **Лекарственные препараты** (ГКС, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, НПВС, амиодарон, нифедипин, дилтиазем и др.)
- **Синдром мальабсорбции** (илеоеюнальный шунт, резекция тонкой кишки и т.д.)
- **Быстрое похудание**
- **Длительное парентеральное питание** (особенно несбалансированное по жирам и углеводам)
- **Синдром избыточного бактериального роста**
- **Абеталипопротеинемия**
- **Липодистрофия**
- **Болезнь Вебера-Крисчена**
- **Болезнь Вильсона-Коновалова…**

Дополнение к этиологии НАЖБП

- У многих больных (10 - 40%) явные факторы риска выявить не удается
- Гетерозиготные носители C282Y встречаются чаще, чем в популяции (связь с наследственным гемохроматозом?)

Метаболизм жирных кислот в гепатоцитах



Теория двух ударов *(two hits theory)*

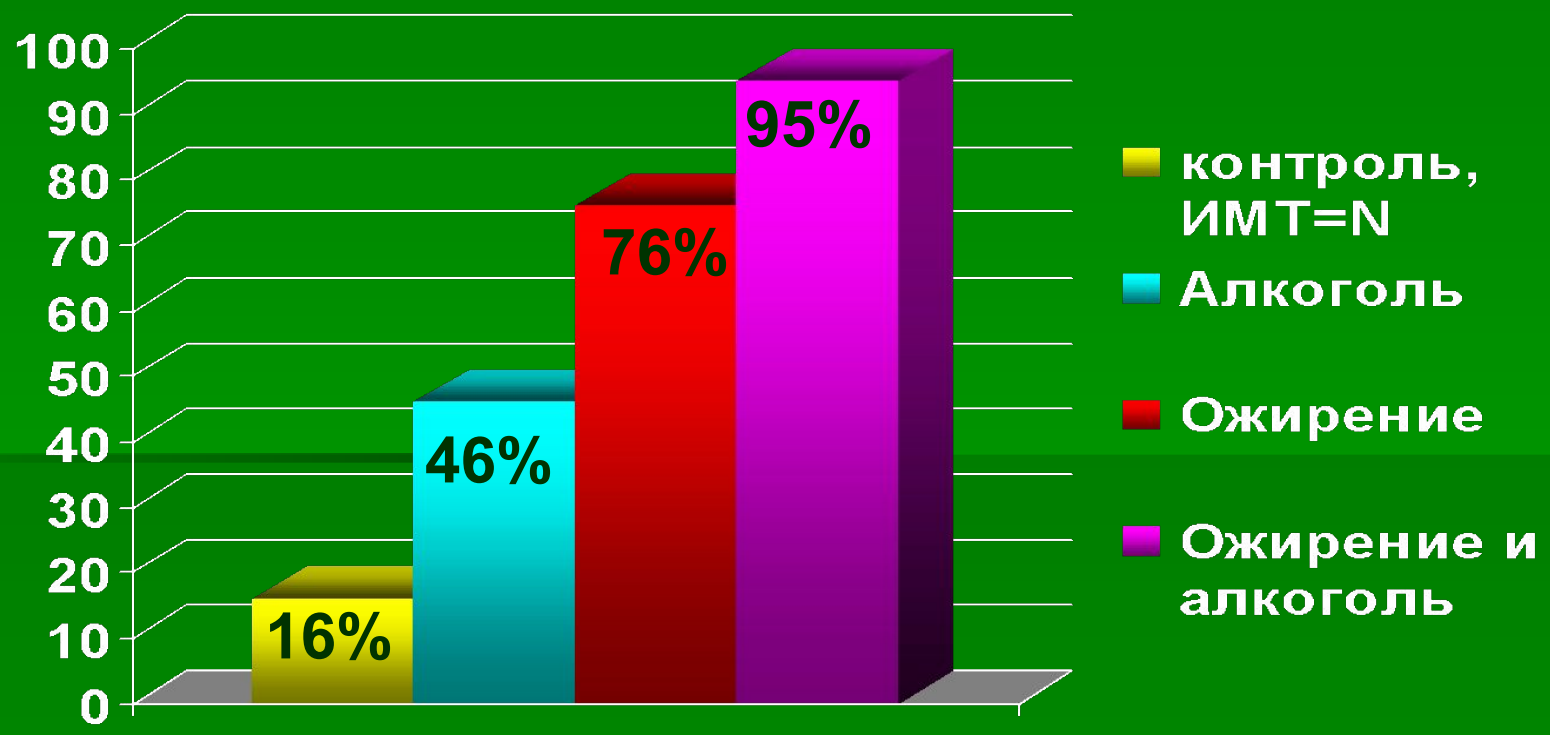
- **Первый удар – стеатоз**
- **Второй удар – стеатогепатит**

O. James, C. Day 1998

Основные звенья патогенеза
Стеатоз печени («первый удар»?)

- Повышение поступления жирных кислот в гепатоцит
- Нарушение окисления жирных кислот в митохондриях

Распространенность стеатоза печени

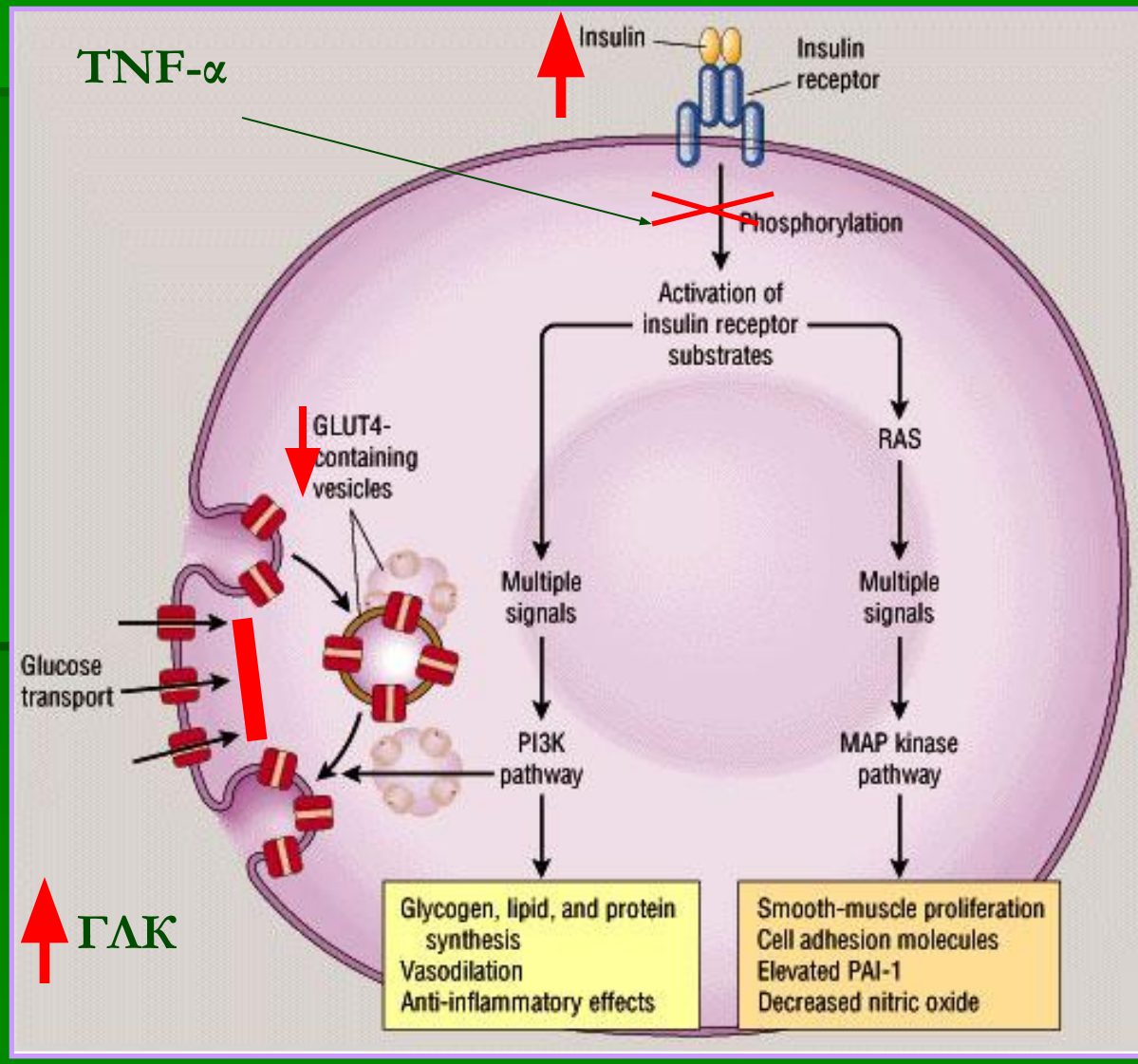


Dionysos study, 1994

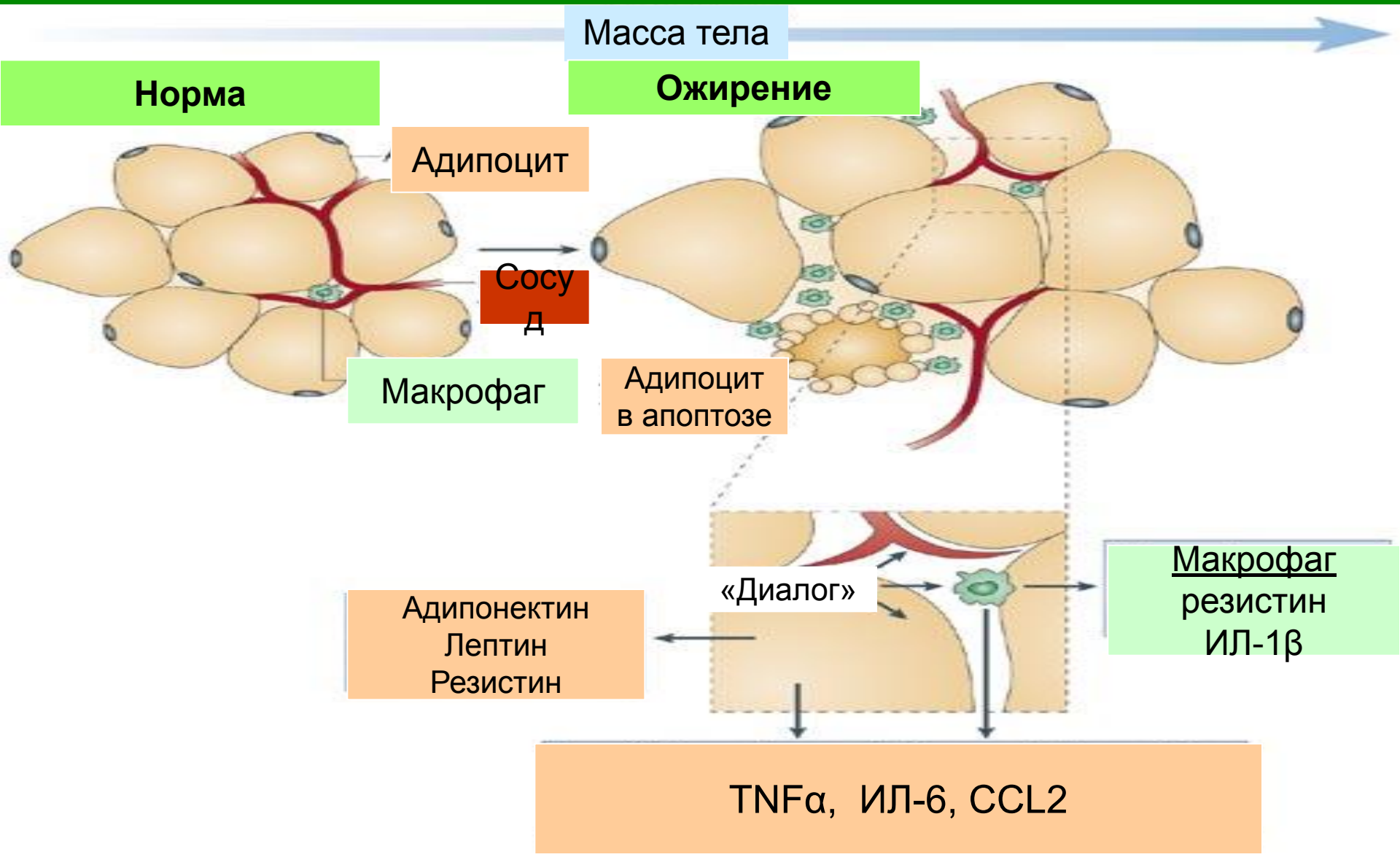
Инсулинорезистентность и НАЖБП

Адипоцит

Цитокины (TNF-α, IL6)
Хемокины (MCP 1)
Факторы роста (TGF B1, CSF1)
Прокоагулянты (PAI 1)
СЖК
Резистин
Адипонектин
Лептин
i NOS и др.

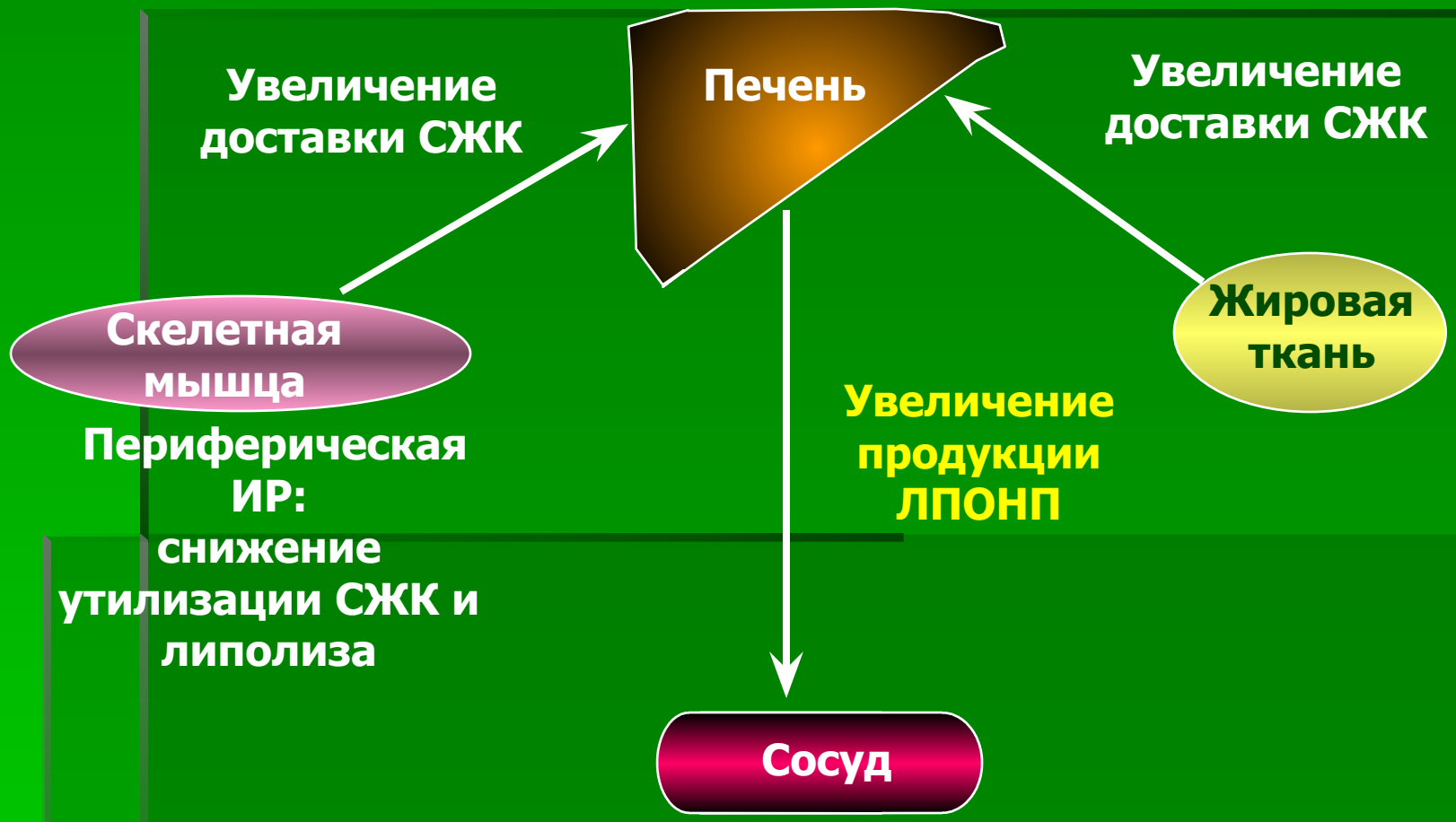


Трансформация жировой ткани при ожирении



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

Атерогенная дислипидемия и печень



Diabetes and CVsystem, Nesto&Libby Chapt 63, Heart Disease, 2001

Перекисное окисление липидов («второй удар»?)

- Активные формы кислорода образуются:
  1) в микросомах (индукция CYP 2E1)
  2) в митохондриях

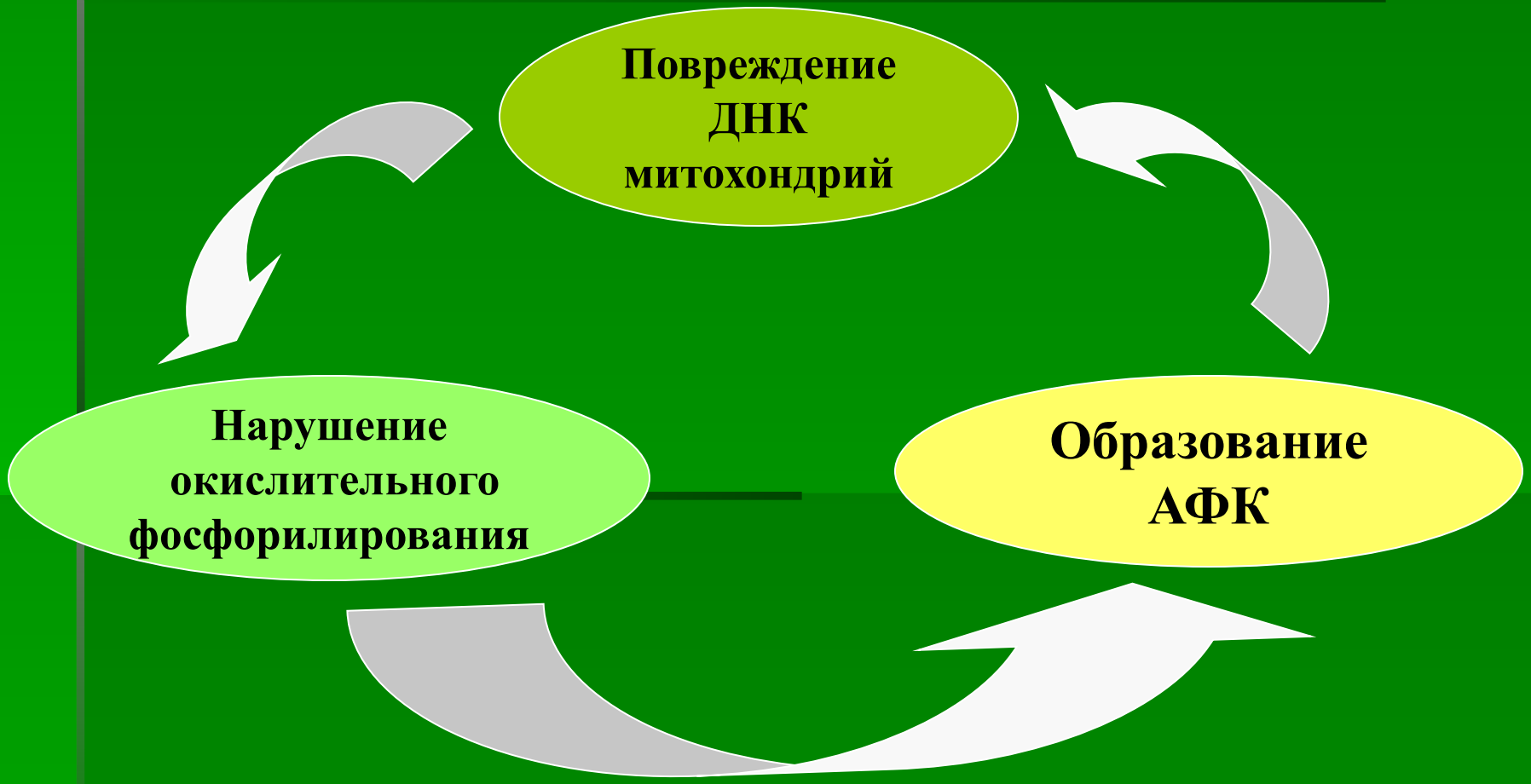
Следует помнить, что:

- У большинства пациентов стеатоз так и остается стеатозом
- При развитии стеатогепатита стеатоз и воспаление обычно прогрессируют одновременно

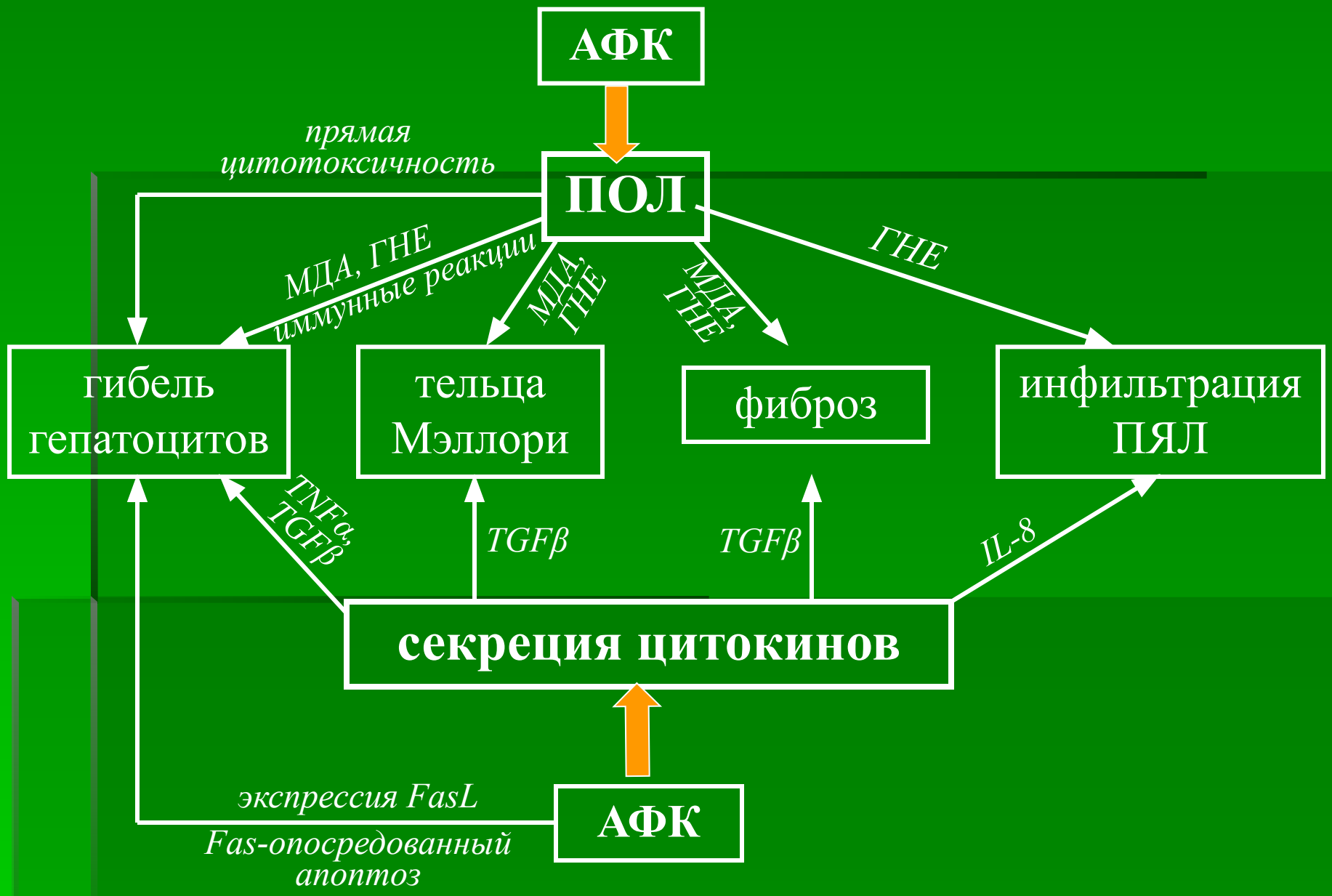
- Теория «множественных параллельных ударов», включающая действие гепатокинов (фетуин А, SHBP, селенопротеин Р), участвующих в патогенезе центральной и периферической инсулинорезистентности, а также воспаления

Mazza 2012

«Порочный круг» активных форм кислорода



Активные формы кислорода и повреждение печени



Клиническая картина (1)

- Половые различия незначительны
- Индекс массы тела обычно >25
- У 25-75% – сахарный диабет 2-го типа
- Средний возраст на момент диагностики – 50 лет
- Обычные причины обращения к врачу – диабет, ИБС, артериальная гипертензия, гипотиреоз, холелитиаз
- Возможно развитие у молодых пациентов без факторов риска

Клиническая картина (2)

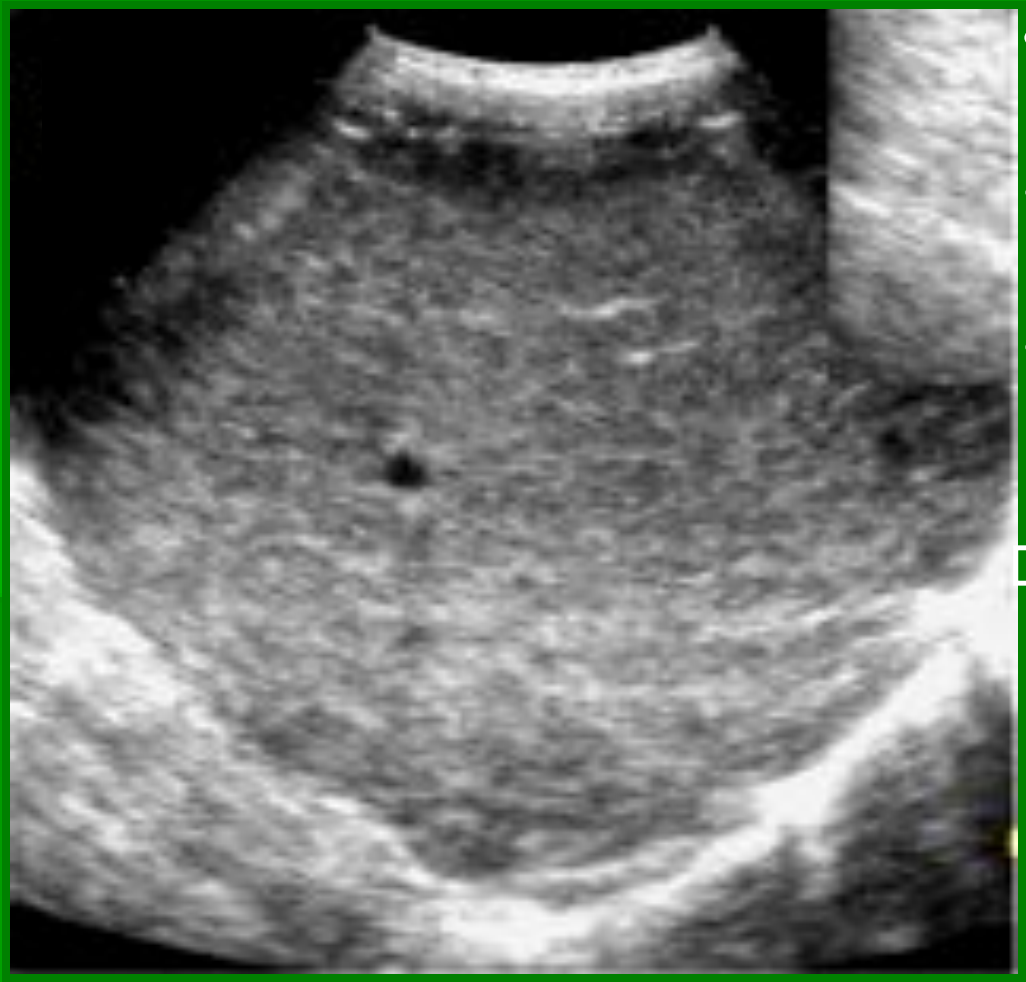
- Клинические симптомы отсутствуют у 50-100%
- Астенический синдром
- Абдоминальный дискомфорт, тяжесть и тупые боли в правом подреберье
- Гепатомегалия у 75%
- Спленомегалия – редко

Лабораторная диагностика

- АЛТ 2-10 N
- АСТ 2-3 N
- АСТ/АЛТ < 1 (< 1,3)
- ГГТ до 3-6 N (может быть изолированным повышением)
- Гипербилирубинемия (1,5-2 N) у 12-17%
- Повышение ЩФ (1,5-3 N) у 40-60%
- Гиперлипидемия у 20-80%
- Нарушение синтетической функции печени – на стадии цирроза

УЗ-признаки стеатоза

Чувствительность - 83%, специфичность – 90-100%



- повышенная эхогенность печени («яркая печень»)
- размытый сосудистый рисунок
- диффузная неоднородность ткани печени

 <u>УЗИ не позволяет определить:</u>

- количество жира

- воспаление

- фиброз

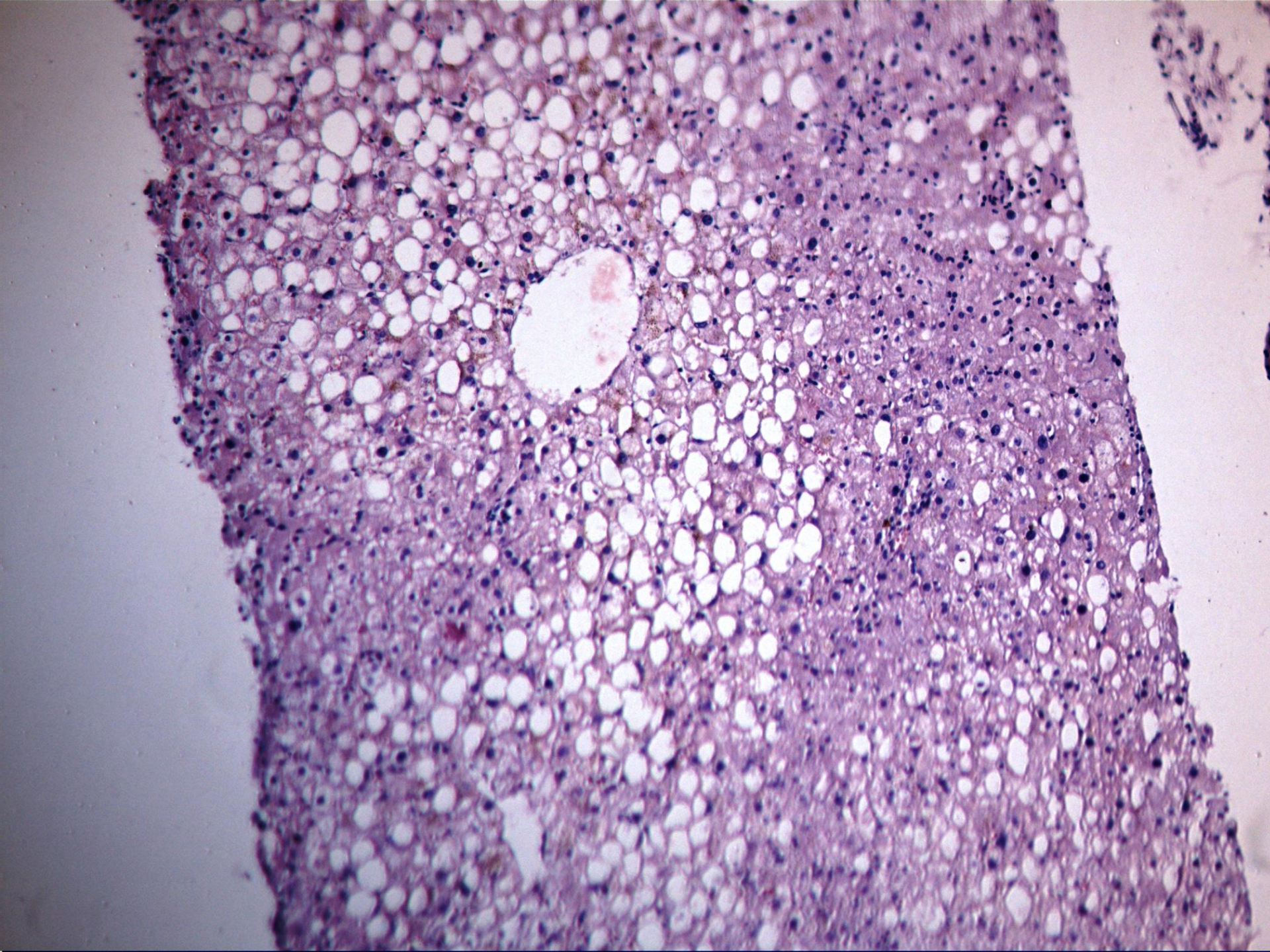
Какому пациенту с НАЖБП нужна биопсия печени?

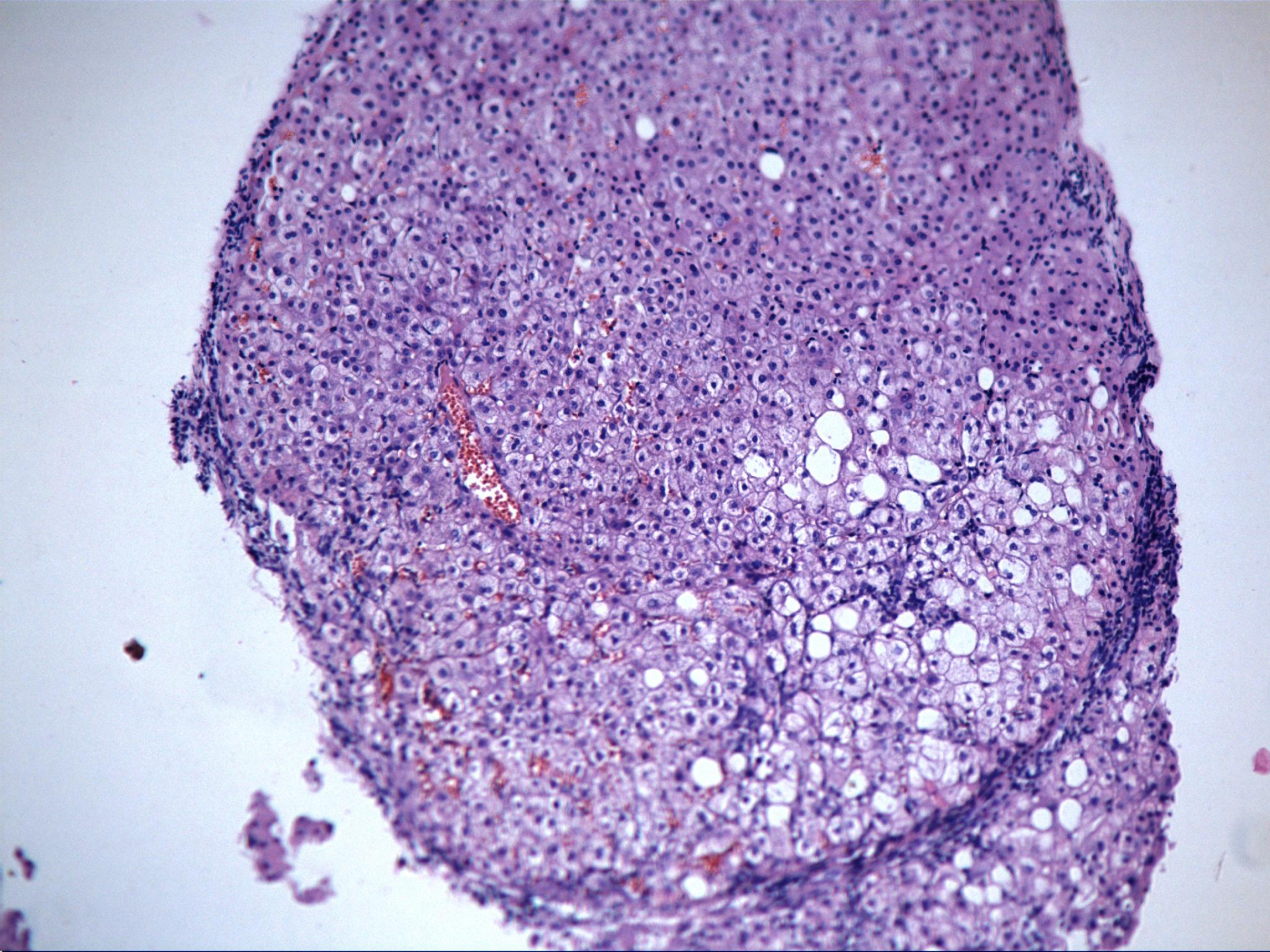
- Мотивированный пациент
- Сахарный диабет 2-го типа
- Андроидное ожирение
- Тромбоцитопения 140 тыс и менее
- АСТ : АЛТ >1,3
- Выраженная инсулинорезистентность (HOMA >3)
- Любые косвенные признаки цирроза

NAFLD/NASH and related metabolic disease EASL special conference, Bologna 2009 (с изменениями)

Гистологическая картина НАСГ

- Жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная)
- Воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги)
- Фиброз (преимущественно перивенулярный)
- Дополнительные признаки: тельца Мэллори, фокальные центролобулярные некрозы, отложение железа

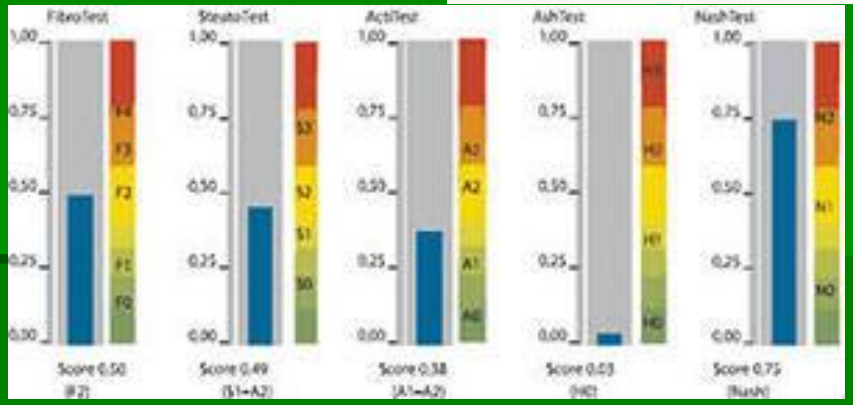




Неинвазивные методы диагностики

✔ Фиброэластография

✔ ФиброМакс



* Неинвазивные методы диагностики фиброза, как правило, не занижают, но могут завышать степень фиброза

Естественное течение НАСГ

Относительно доброкачественное

(сроки наблюдения от 2 до 12 лет)

- Спонтанное улучшение 3%
- Прогрессирование воспаления и фиброза у 5-43%
- Формирование цирроза у 15-20%
- Декомпенсация у 2-10%
- Выживаемость:

  - 5-летняя - 67%

  - 10-летняя - 59%

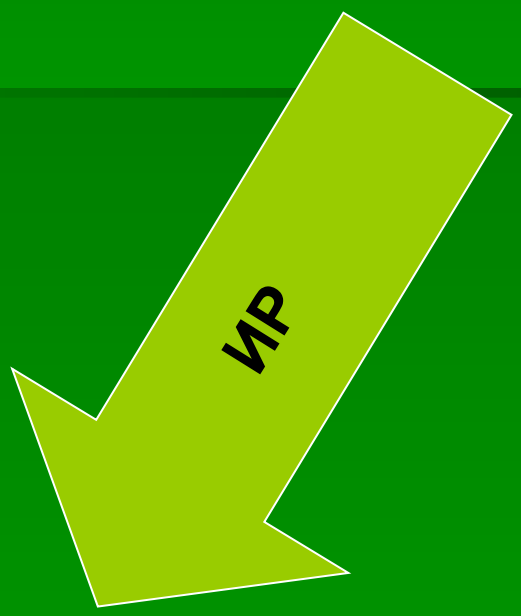
Естественное течение НАСГ
Факторы риска прогрессирования

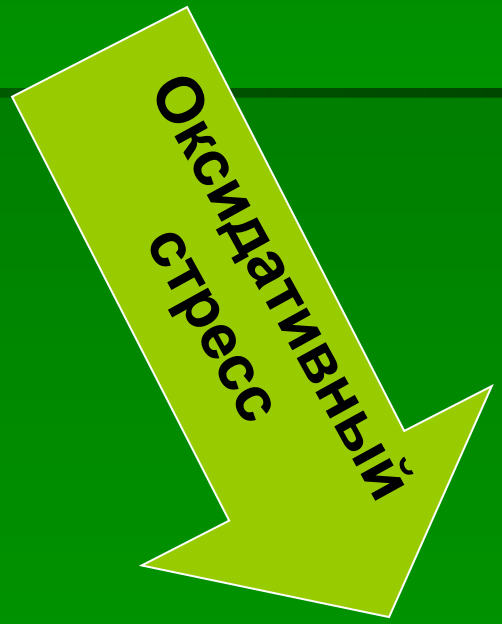
- Возраст старше 50 лет
- Ожирение (ИМТ >30)
- Сахарный диабет 2-го типа
- Артериальная гипертензия
- Гипертриглицеридемия
- АСТ/АЛТ >1,3
- Инфекция HCV

Медико-социальная экспертиза

- ✔ **Показания для направления на МСЭ:**
  - цирроз печени
  - декомпенсация других заболеваний – компонентов метаболического синдрома
  - декомпенсация заболеваний – причин вторичного НАСГ
- ✔ **Инвалидность:**
  - 3-я группа – класс А по Чайлду-Пью
  - 2-я группа – класс В по Чайлду-Пью
  - 1-я группа – класс С по Чайлду-Пью
- ✔ **Реабилитация:**
  - лечение осложнений цирроза
  - лечение фоновых/сопутствующих заболеваний

Два звена патогенеза – два подхода к лечению НАСГ





Диета
Физические нагрузки
Инсулиновые сенситайзеры (метформин, глитазоны)

Антиоксиданты
Урсодезоксихолевая кислота
Антицитокиновые препараты
Гиполипидемические препараты

Лечение
Снижение массы тела

- Низкокалорийная диета
- Физическая активность
- Лекарственные препараты – орлистат
- Бариатрическая хирургия

** Снижение веса должно быть постепенным (0,5-1 кг/нед)*

Диеты для снижения веса: метаанализ
29 исследований с периодом динамического наблюдения минимум 2 года

	Наблюдение (годы)	Исследования (кол)	Снижение веса (кг)	ПСВ (кг)	ПСВ (%)	Уменьшение веса (%)
Всего	4.5	13	14.0	3.0	23.4	3.15
Мужчины	4.4	5	18.3	4.7	30.5	4.48
Женщины	4.4	6	16.6	4.66	23.6	4.67
ОНКД	4.5	4	24.1	7.05	29.4	6.59
ГСД	4.5	8	8.8	1.99	17.8	2.11
Низкая физическая нагрузка	2.7	6	22.0	7.47	27.2	6.66
Высокая физическая нагрузка	2.7	6	20.9	14.99	53.8	12.49

ГСД – гипоэнергетически сбалансированная диета,
ОНКД – очень низкокалорийная диета,
ПСВ – поддержание снижения веса

WGO 2009

Лечение
Повышение чувствительности к инсулину

- **Метформин** (активирует АМФ-зависимую протеинкиназу)
- **Тиазолидиндионы:** розиглитазон, пиоглитазон (стимулируют PPARγ)

* *Курс лечения 12 мес и более*
* *Могут назначаться больным без диабета (!)*

Инсулиновые сенситайзеры
Метформин

- Метформин 2 г/д 12 мес
- Снижение выраженности стеатоза, некровоспалительной активности и фиброза

Bugianesi 2005

- Метформин 1,5 г/д 6 мес (при отсутствии эффекта от диеты и УДХК)
- У всех снижение АЛТ, у 56% – нормализация

Duseja 2007

- Метформин 1 г/д + диета *vs* диета 12 мес
- ИР, уровни глюкозы и адипонектина достоверно улучшались только в группе метформина

Garinis 2010

- Снижение риска ГЦК на 62% (!)

Day 2013

Лечение
Другие препараты

- Пиоглитазон
- Витамин Е
- УДХК
- Пентоксифиллин
- Адеметионин
- Статины
- Фибраты
- Эзетимиб

?

УДХК при НАСГ

- **УДХК 30 мг/кг/д 12 мес, двойное слепое РКИ, 126 пациентов**

- АЛТ -28% vs -2%
- АСТ -8% vs +9%
- ГГТ -51% vs +19%

P >0.001

Ratzui 2009

- **УДХК 23-28 мг/кг/д 18 мес**

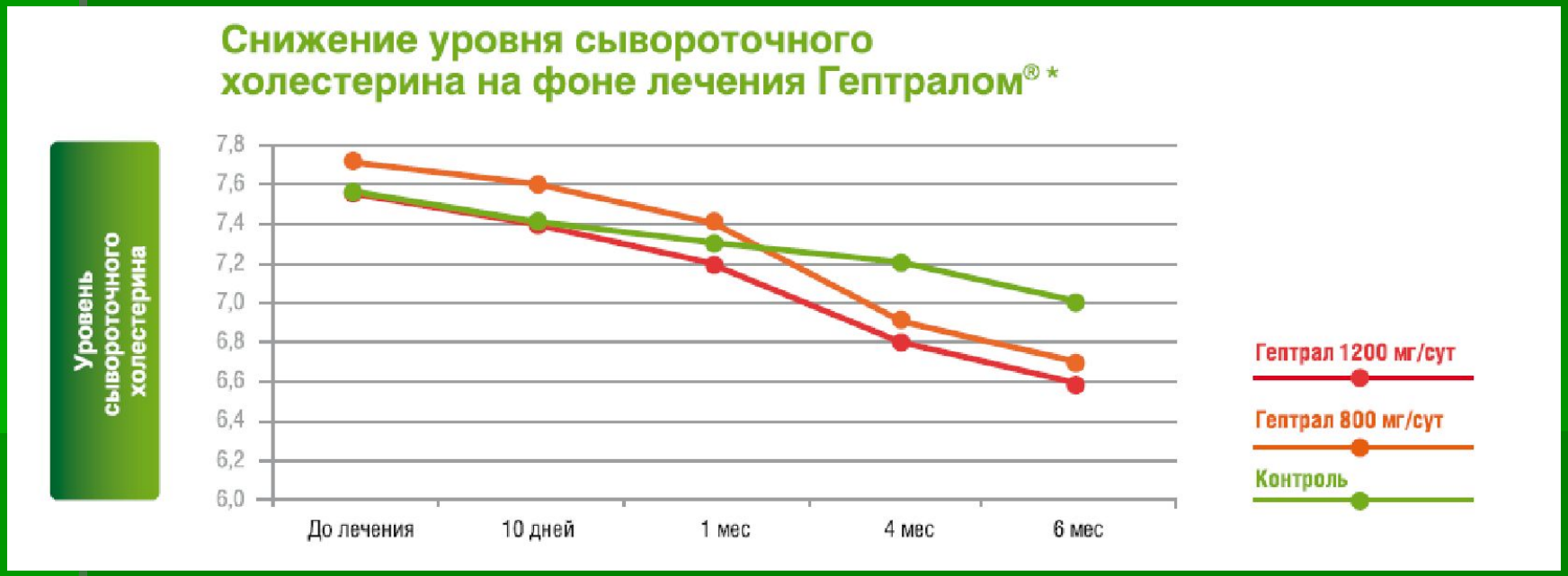
- уменьшение лобулярного воспаления (P = 0.011)
- лучшие результаты у мужчин моложе 50 лет, с небольшим избытком ИМТ и артериальной гипертензией

Leuschner 2010

Адеметионин при НАСГ

А.Ю. Барановский и соавт., 2009

Адеметионин при НАСГ



А.Ю. Барановский и соавт., 2009

Клинический пример

- Мужчина 50 л., главный врач
- Жалобы на тяжесть в правом подреберье после еды
- ИМТ 34 кг/м^2
- АЛТ 69 ед/л, АСТ 95 ед/л (норма 0-40), ГГТ 140 ед/л (норма 0-50), холестерин 8,5 ммоль/л, триглицеридов 3,7 ммоль/л
- Алкоголь употребляет почти ежедневно (150-200 мл коньяка или 2-3 л пива)
- Принимает атенолол в течение 5 лет
- HBsAg, анти-HCV отр.
- УЗИ – изменения печени по типу стеатоза

Наиболее вероятный диагноз?