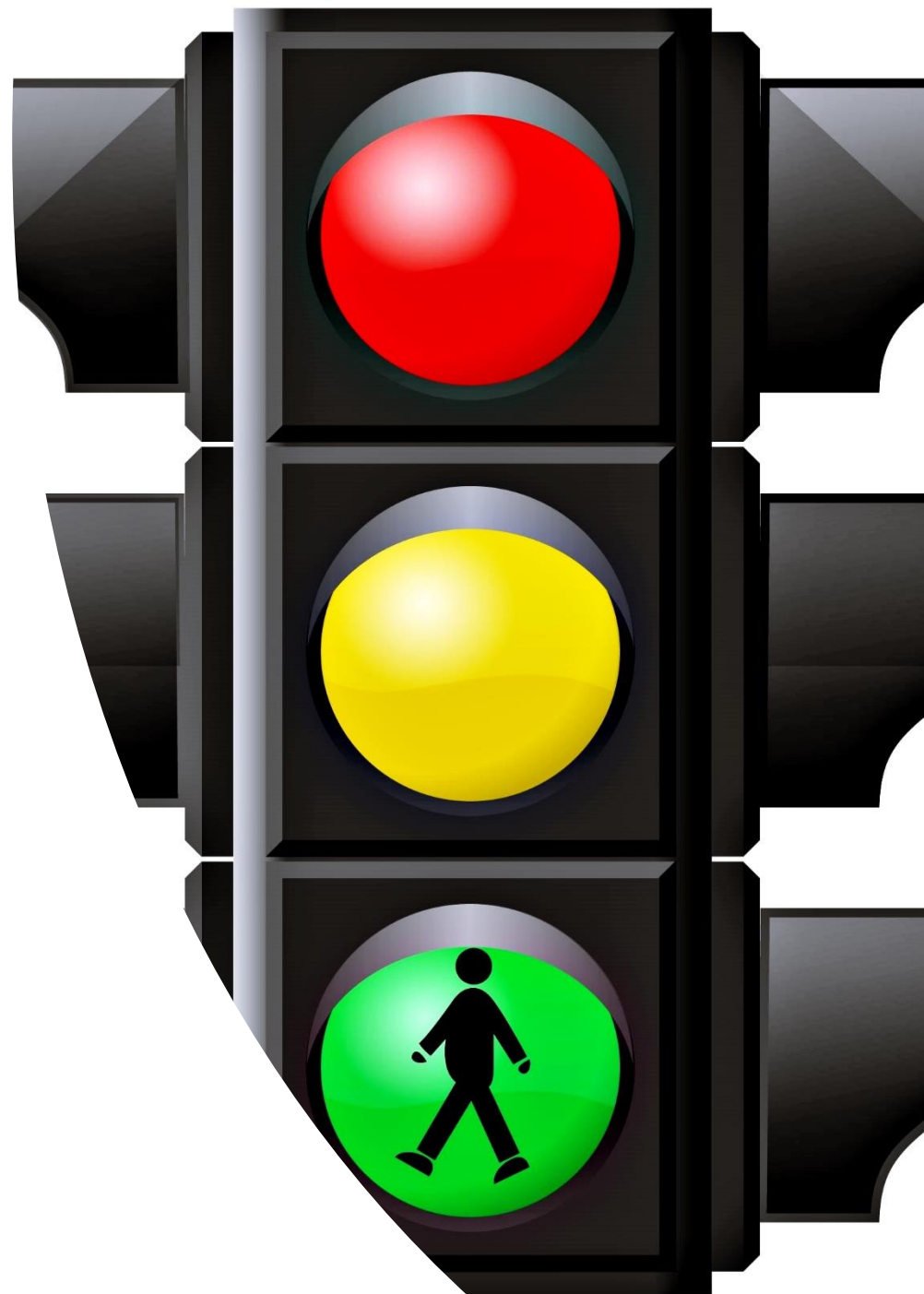


Неалкогольная жировая болезнь печени: трудно диагностировать, сложно лечить

***Плюснин Сергей Вениаминович
профессор, доктор медицинских наук,
заслуженный врач РФ***

**МНОГИМ
НРАВЯТСЯ
ПРОСТЫЕ
РЕШЕНИЯ**





**НАЖБП
СЕГОДНЯ-
ЭТО ЖЕЛТЫЙ**



*Клинические
рекомендации по
диагностике и
лечению
неалкогольной
жировой болезни
печени
Российского общества
по изучению печени и
Российской
гастроэнтероло-
гической ассоциации.
РЖГГК, 2, 2016*

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 АЛКОГОЛЯ В ГЕПАТОТОКСИЧНЫХ ДОЗАХ, Т.Е. БОЛЕЕ 40 Г ЧИСТОГО ЭТАНОЛА В СУТКИ ДЛЯ МУЖЧИН И БОЛЕЕ 20Г ДЛЯ ЖЕНЩИН.

У БОЛЬШИНСТВА БОЛЬНЫХ НАЖБП АССОЦИИРОВАНА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (МС).

НЕКОТОРЫЕ АВТОРЫ ПРЕДЛАГАЮТ СЧИТАТЬ НАЖБП ОДНОЙ ИЗ СОСТАВЛЯЮЩИХ МС

Клинические
рекомендации EASL–
EASD–EASO
по диагностике
и лечению
неалкогольной
жировой болезни
печени

Journal of Hepatology
2016 том 64 |
1388–1402

**НАЖБП ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ
ИЗБЫТОЧНЫМ НАКОПЛЕНИЕМ ЖИРА В ПЕЧЕНИ,
АССОЦИИРУЕТСЯ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ (ИР)
И ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПРИ НАЛИЧИИ СТЕАТОЗА В БОЛЕЕ ЧЕМ
5% ГЕПАТОЦИТОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ
ИЛИ ПРИ ПРОТОННОЙ ПЛОТНОСТИ ЖИРОВОЙ ФРАКЦИИ
>5,6% ПО ДАННЫМ ПРОТОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
СПЕКТРОСКОПИИ (ПМРС)
ИЛИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СООТНОШЕНИЯ ЖИРА
И ВОДЫ ПРИ МРТ**

**ПОНЯТИЕ НАЖБП ВКЛЮЧАЕТ ДВЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ С РАЗЛИЧНЫМ ПРОГНОЗОМ:
НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ (НАЖГ) И
НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ (НАСГ)**

НАЖБП ВКЛЮЧАЕТ ДВЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ С
РАЗЛИЧНЫМ ПРОГНОЗОМ:

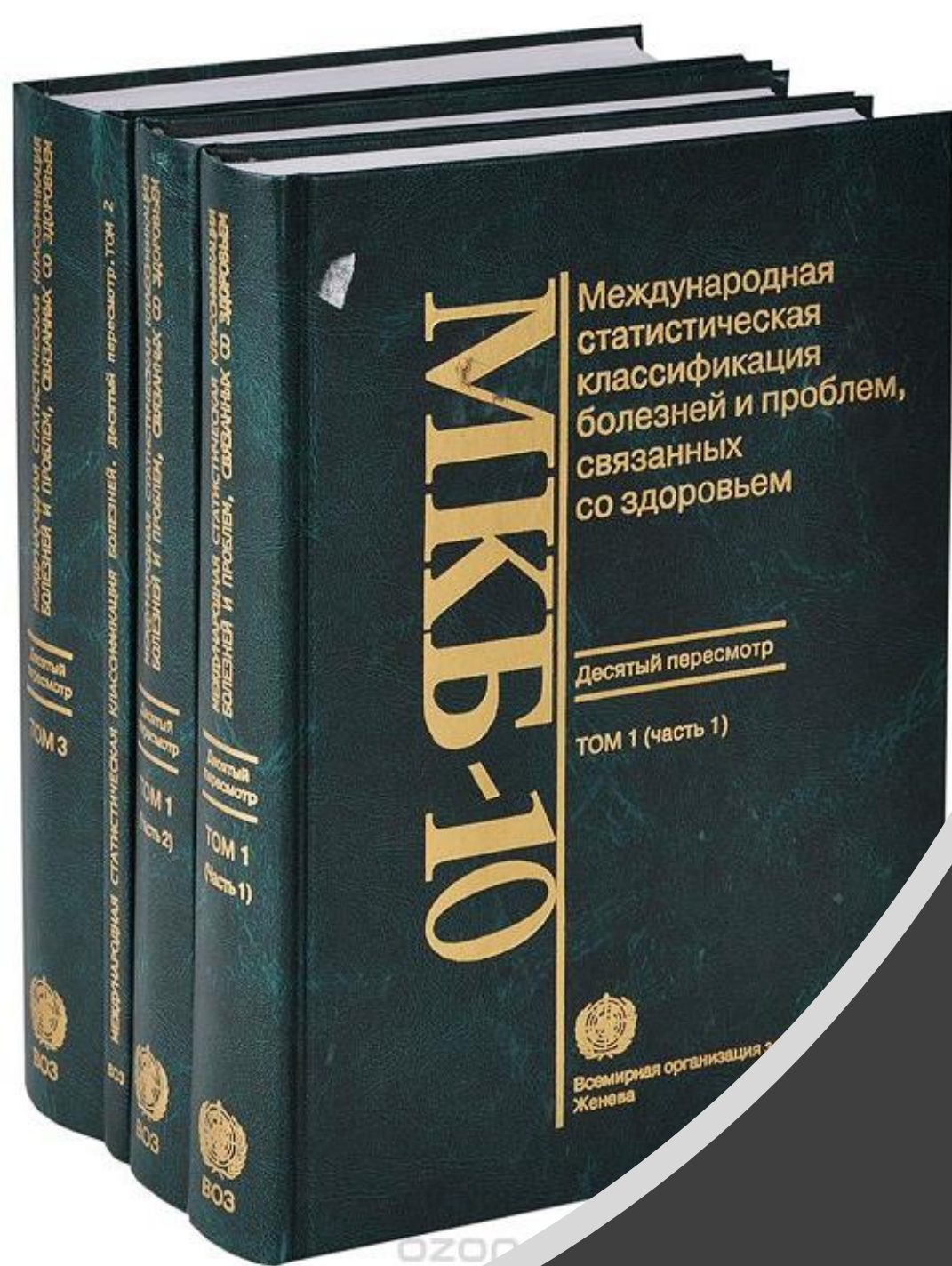
НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ (НАЖГ)

И НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ (НАСГ)

Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой
болезни печени

Journal of Hepatology 2016 том 64 1388–1402

***Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает
в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и
цирроз печени (ЦП)*** Клинические рекомендации РОПИП и РГА РЖГГК, 2, 2016



**В МКБ -10
НАЖБП НЕТ**

МКБ-11 (Международная классификация болезней 11 пересмотра)



С 1992 года по настоящее время в мире действует МКБ-10, до нее пересмотры проводились 1 раз в 10 лет.



Международная классификация болезней 11-го пересмотра была утверждена в мае 2019 года на 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения и рекомендована к использованию с 1 января 2022 года

НАЖБП в МКБ 11



DB92 Неалкогольная жировая болезнь печени



DB92.0 Неалкогольная жирная болезнь печени без стеатогепатита



DB92.1 Неалкогольный стеатогепатит

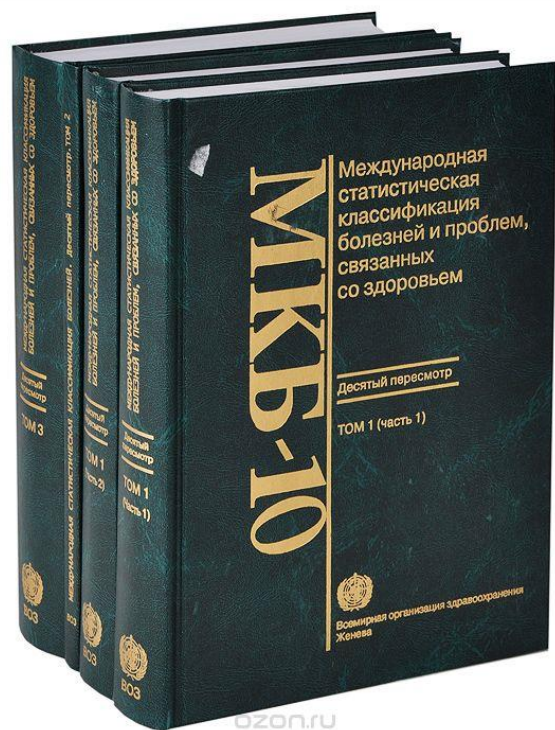


DB92.Y Другие уточненные неалкогольные жировые заболевания печени



DB92.Z Неалкогольная жировая болезнь печени, неуточненная

Диагноз НАЖБП – диагноз исключения



К76.0 Жировая
дегенерация печени,
не
классифицированная
в других рубриках

Диагноз
НАЖБП
возможен

1. Исключение гепатотоксичной дозы алкоголя

*Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени
Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации.*

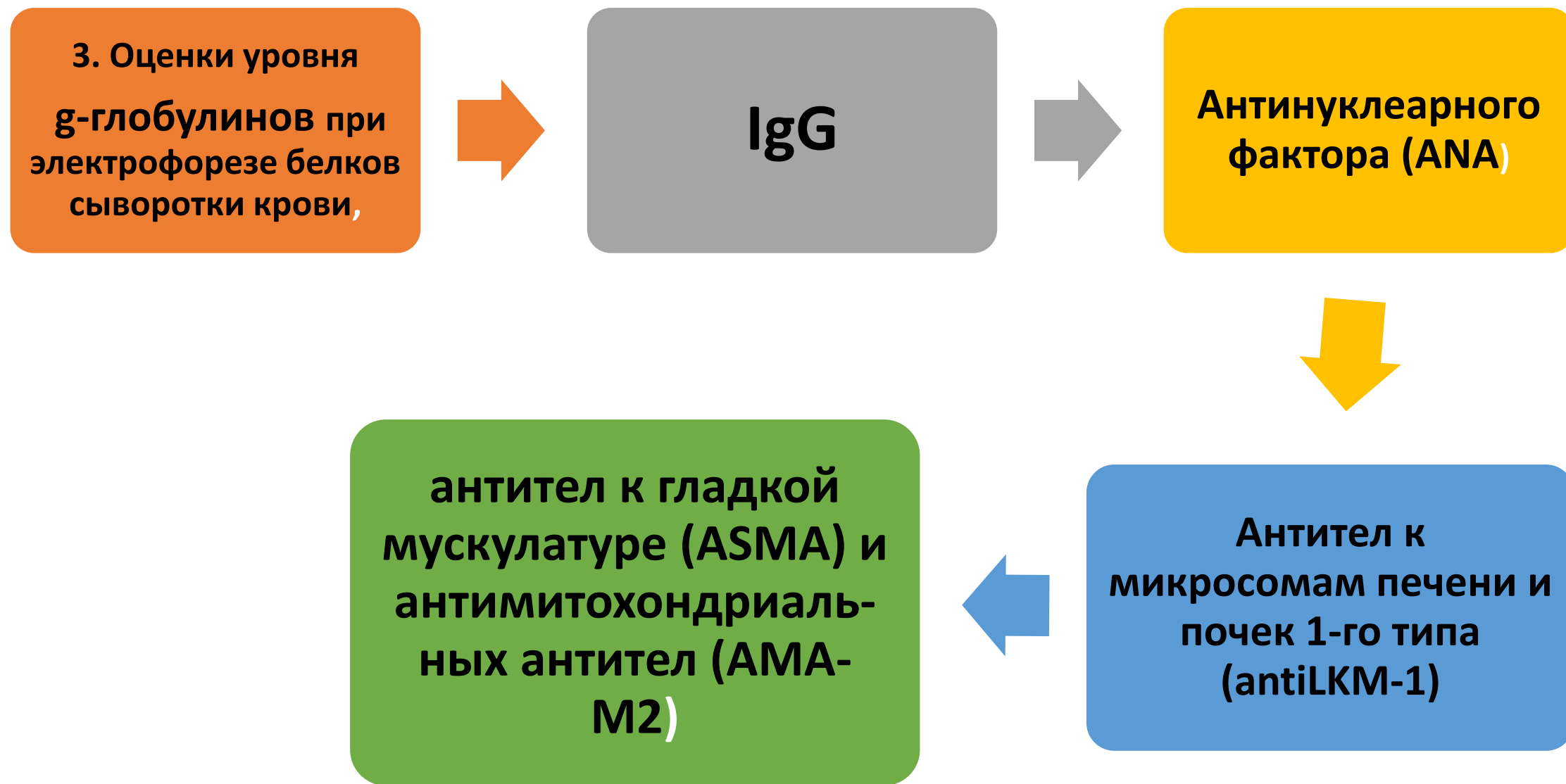
РЖГГК, 2, 2016

2. Тщательного анализа возможной связи признаков заболевания печени с предшествующим приемом лекарств

Важно помнить о возможности отсроченных реакций - 2 месяца и более от момента приема лекарства

Диагноз НАЖБП возможен после
исключения лекарственного гепатита

Диагноз НАЖБП возможен после исключения аутоиммунных болезней печени



Диагноз
НАЖБП
возможен
после
исключения
гемохроматоза

4.Определения
уровня
сывороточного
железа

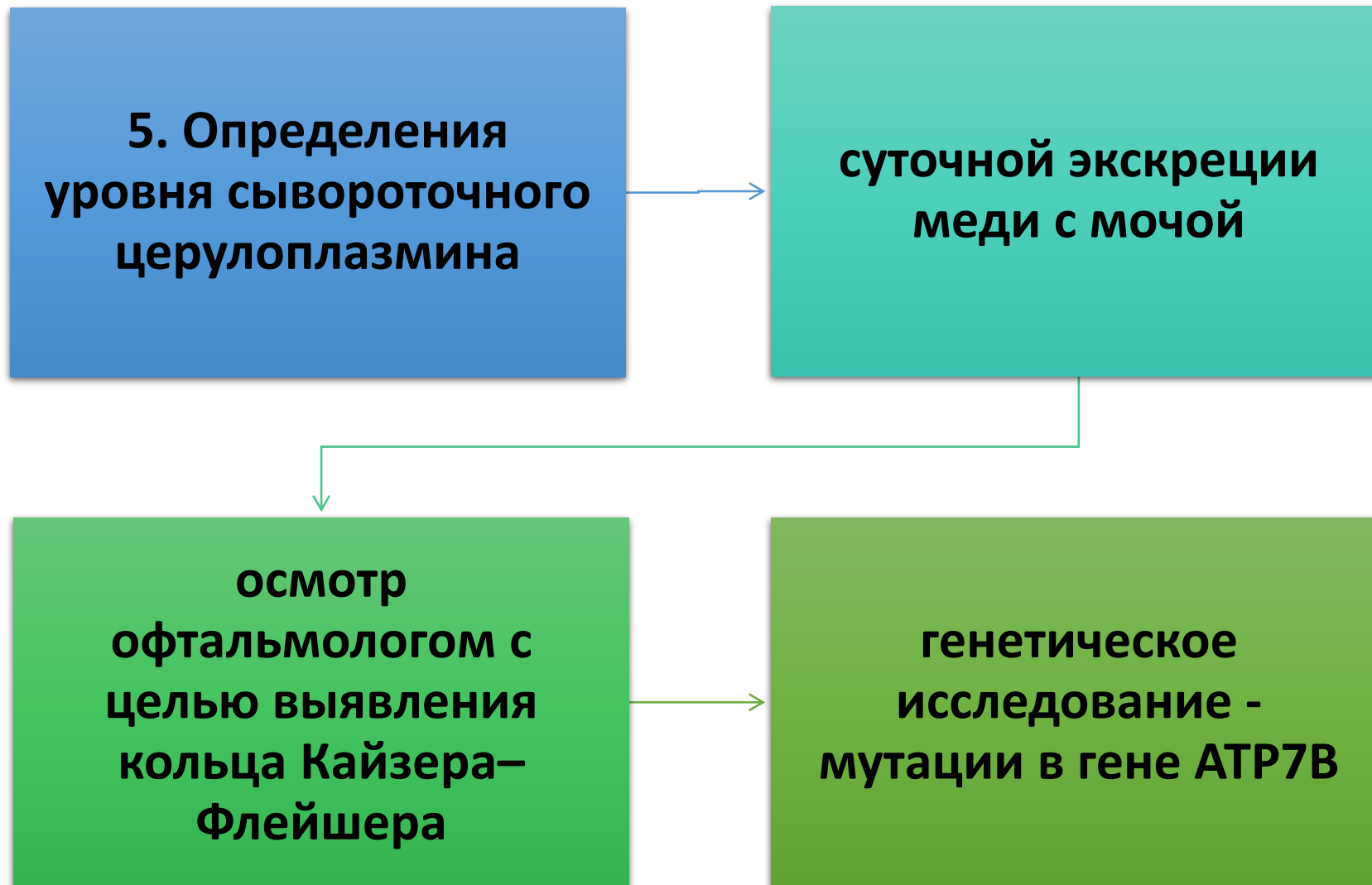
процента насыщения
трансферрина
железом

общей
железосвязывающей
способности
сыворотки

ферритина

генетическое
исследование -
мутации в гене HFE,

окраска на железо
по Перлсу при
морфологическом
исследовании ткани
печени



Диагноз НАЖБП возможен после
исключения болезни Вильсона-Коновалова

Диагноз НАЖБП возможен после
исключения недостаточности
 α 1-антитрипсина

**6. Измерения
уровня α -
глобулинов при
электрофорезе
белков сыворотки
крови**

**сывороточного
 α 1-
антитрипсина**

**проведения
изоэлектрической
фокусировки
белков сыворотки**

**генетическое
исследование -
мутации в гене
A1AT**

Диагноз НАЖБП
возможен

**7) определение
активности кислой
лизосомальной липазы в
сыворотке крови путем
оценки специфического
ингибитора,
молекулярное
секвенирование**

Диагноз
НАЖБП
возможен

8. Определение методом ПЦР вирусов гепатита

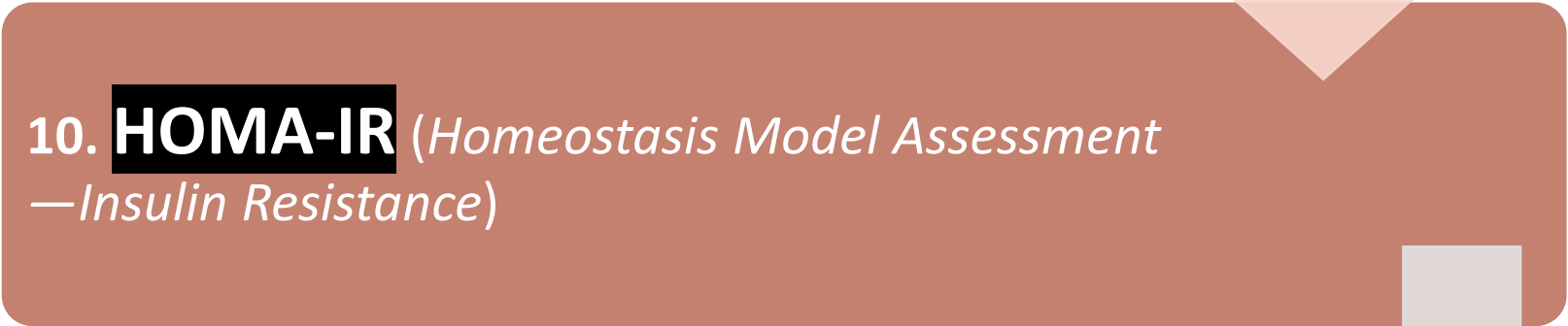
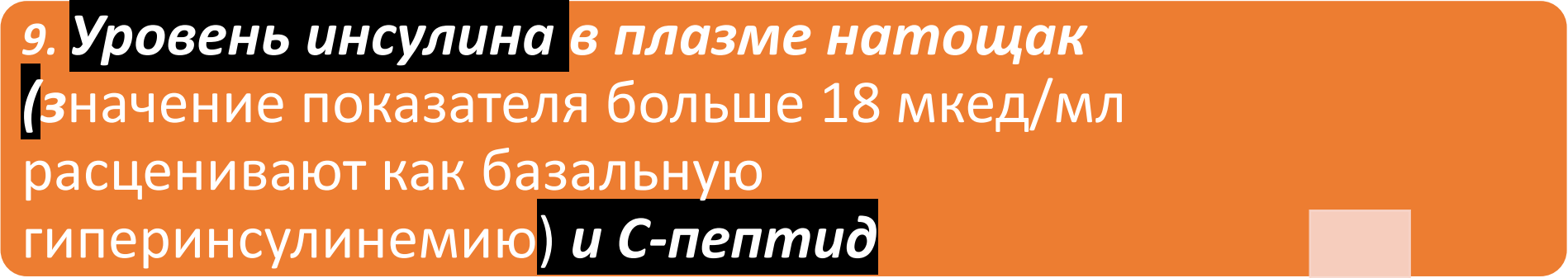
- В
- С
- D

Диагноз НАЖБП
возможен

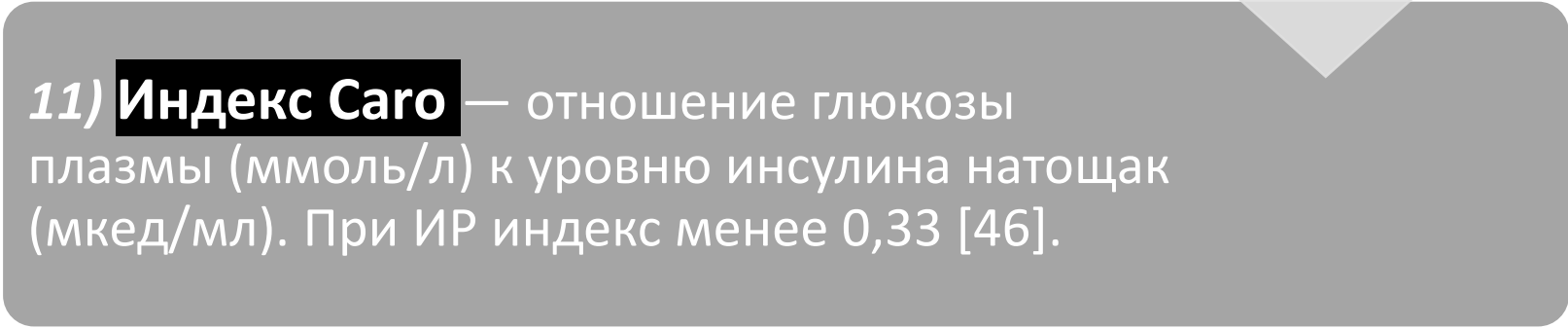
9. Выявление инсулинорезистентности

Инсулинорезистентность

9. **Уровень инсулина в плазме натощак**
(значение показателя больше 18 мкЕд/мл
расценивают как базальную
гиперинсулинемию) **и С-пептид**



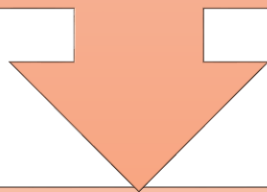
10. **НОМА-IR** (*Homeostasis Model Assessment
— Insulin Resistance*)



11) **Индекс Caro** — отношение глюкозы
плазмы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак
(мкЕд/мл). При ИР индекс менее 0,33 [46].

10. HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment —Insulin Resistance*) производят по формуле: $\text{HOMA-IR} = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (моль/л)} / 22,5$.

Значение HOMA-IR >2,27 свидетельствует об ИР.



Необходимо помнить о том, что диагностическая точность теста значительно снижается у пациентов с СД.

Инсулинорезистентность



Индекс Caro — отношение глюкозы плазмы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл).

Инсулинорезистентность



При ИР индекс менее 0,33

Клинические рекомендации
EASL–EASD–EASO
по диагностике
и лечению неалкогольной
жировой болезни печени
Journal of Hepatology 2016 том
64 | 1388–1402

Таблица 2. Спектр НАЖБП и сопутствующие заболевания

Заболевание	Подклассы	Наиболее распространенные сопутствующие заболевания
НАЖБП*	НАЖГ • Стеатоз • Стеатоз и незначи- тельное лобулярное воспаление НАСГ • Ранняя стадия НАСГ: фиброз отсутствует или незначительный (F0–F1) фиброз • Фиброзная стадия НАСГ: значительный (≥F2) или выраженный (≥F3, мостовидный) фиброз • Цирроз на фоне НАСГ (F4) Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)∧	◦ АБП – алкогольная болезнь печени ◦ Лекарственная жировая болезнь печени ◦ Жировой гепатоз на фоне HCV-инфекции (генотип 3) ◦ Другие • Гемохроматоз • Аутоиммунный гепатит • Целиакия • Болезнь Вильсона– Коновалова • А-/гипобеталипо- протеинемия, липоатрофия • Гипопитуитаризм, гипотиреоз • Голодание, парентеральное питание • Врожденные нарушения метаболизма (болезнь Вольмана [дефицит лизо- сомной кислой липазы])

Клинические
рекомендации
EASL–EASD–EASO
по диагностике
и лечению
неалкогольной жировой
болезни печени

Journal of Hepatology 2016
том 64 | 1388–1402

Таблица 3. Протокол комплексной оценки пациентов с подозрением на НАЖБП

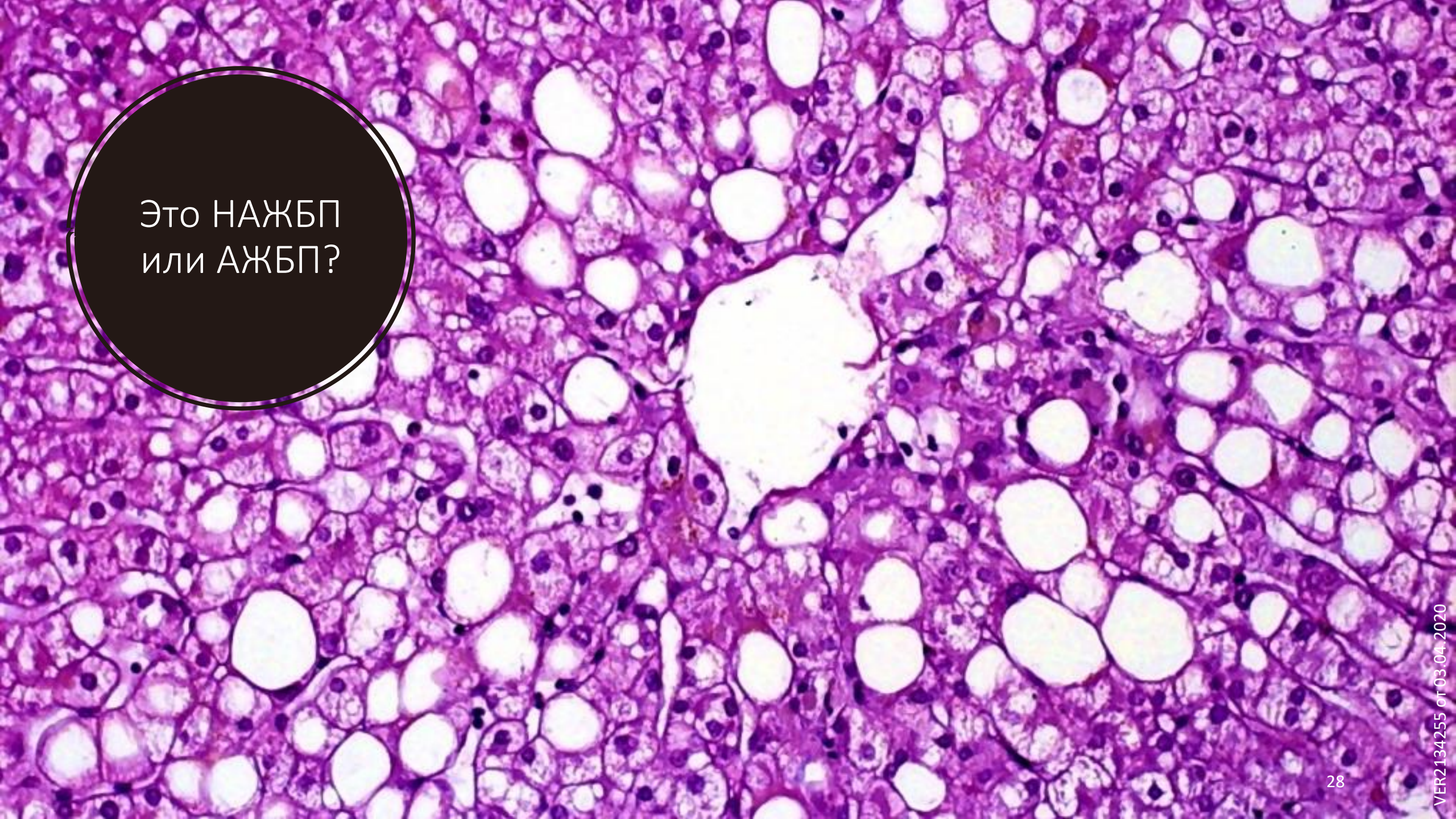
Уровень	Параметр
Начальный	1. Употребление алкоголя: <20 г в сутки (женщины), <30 г в сутки (мужчины)
	2. Личный и семейный анамнез СД, артериальной гипертензии и ССЗ
	3. ИМТ, окружность талии, изменение массы тела
	4. HBV/HCV-инфекция
	5. Применение препаратов, связанных со стеатозом, в анамнезе
	6. Печеночные ферменты (АСТ и АЛТ [гамма-глутамилтранспептидаза])
	7. Уровень гликемии натощак, HbA1c, ПГТТ, уровень инсулина натощак [НОМА-IR]
	8. Общий анализ крови
	9. Уровень общего холестерина, ЛПВП, триацилглицерола, мочевой кислоты в сыворотке
	10. УЗИ (при повышенном уровне ферментов печени)

Расширенный*

1. Ферритин и насыщение трансферрина
2. Обследование на целиакию, заболевания щитовидной железы, синдром поликистозных яичников
3. Обследование на редкие заболевания печени (болезнь Вильсона–Коновалова, аутоиммунный гепатит, дефицит альфа-1-антитрипсина)

*Клинические рекомендации по диагностике и
лечению неалкогольной жировой болезни печени
Российского общества по изучению печени и
Российской гастроэнтерологической ассоциации.
РЖГГК, 2, 2016*

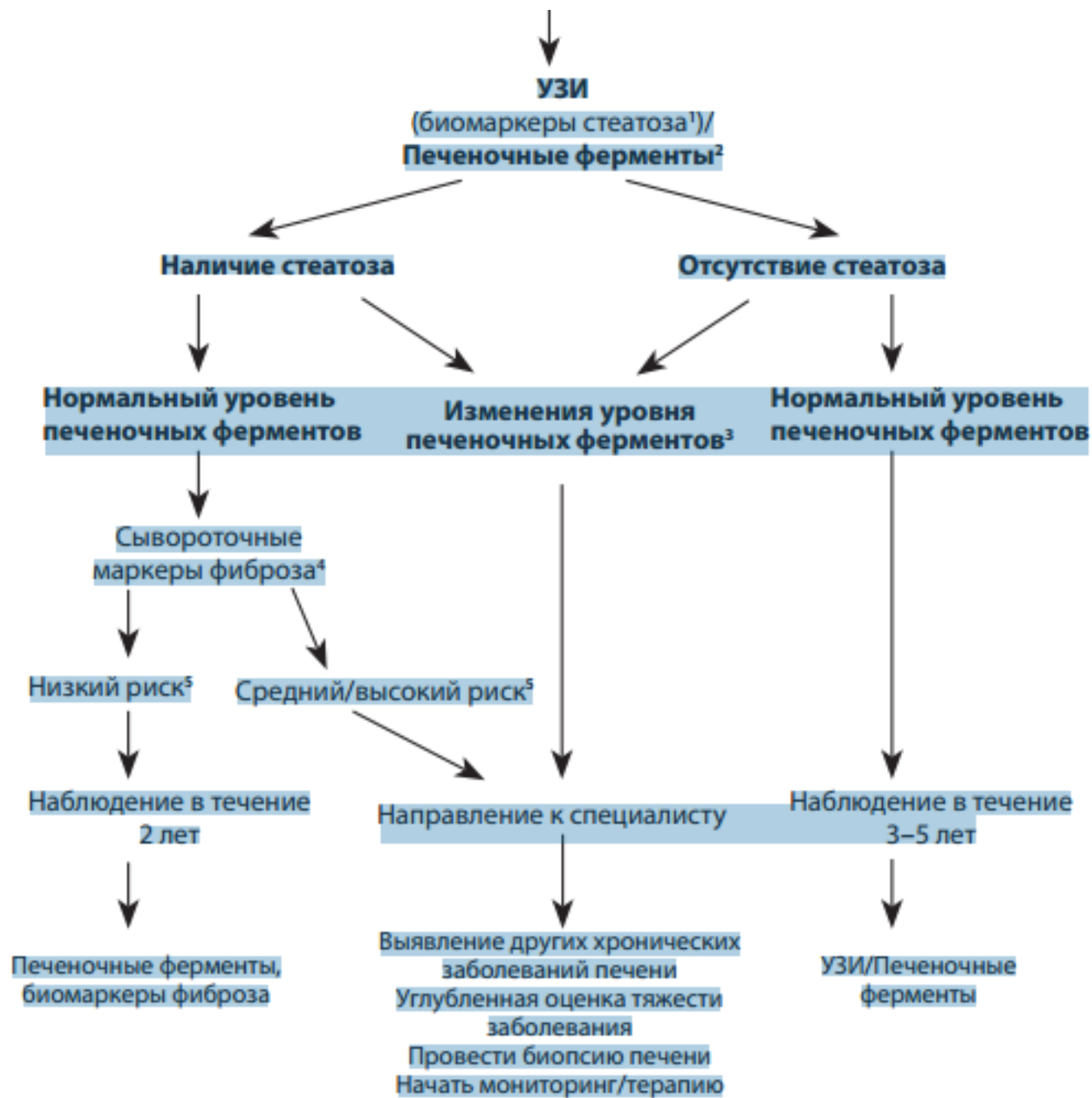
- **Биопсия печени** — современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и оценки стадии фиброза при НАЖБП.
- Этот метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании результатов гистологического исследования составить прогноз дальнейшего течения заболевания, а также исключить другие причины поражения печени (1В).

A high-magnification histological image of adipose tissue stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows numerous large, clear, circular adipocytes with thin, dark-stained cell membranes. In the center of the image, there is a larger, irregularly shaped structure, likely a blood vessel or a cluster of cells, which is more densely stained and contains some darker, possibly nucleated cells. The overall texture is granular and cellular.

Это НАЖБП
или АЖБП?

Клинические рекомендации EASL–EASD–
EASO по диагностике и лечению
неалкогольной жировой болезни печени

Journal of Hepatology 2016 том 64 | 1388–
1402



**МОЖНО ЛИ
НАЖБП
ВЫЛЕЧИТЬ БЕЗ
ЛЕКАРСТВ?**



Относительно небольшое
снижение массы тела
способствует снижению
содержания жира в печени и
помогает преодолеть ИР

Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI.
Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance,
and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with
type 2 diabetes. Diabetes 2005;54:603–608

В апостериорном анализе снижение массы тела на $\geq 7\%$ ассоциировано с гистологическим улучшением.

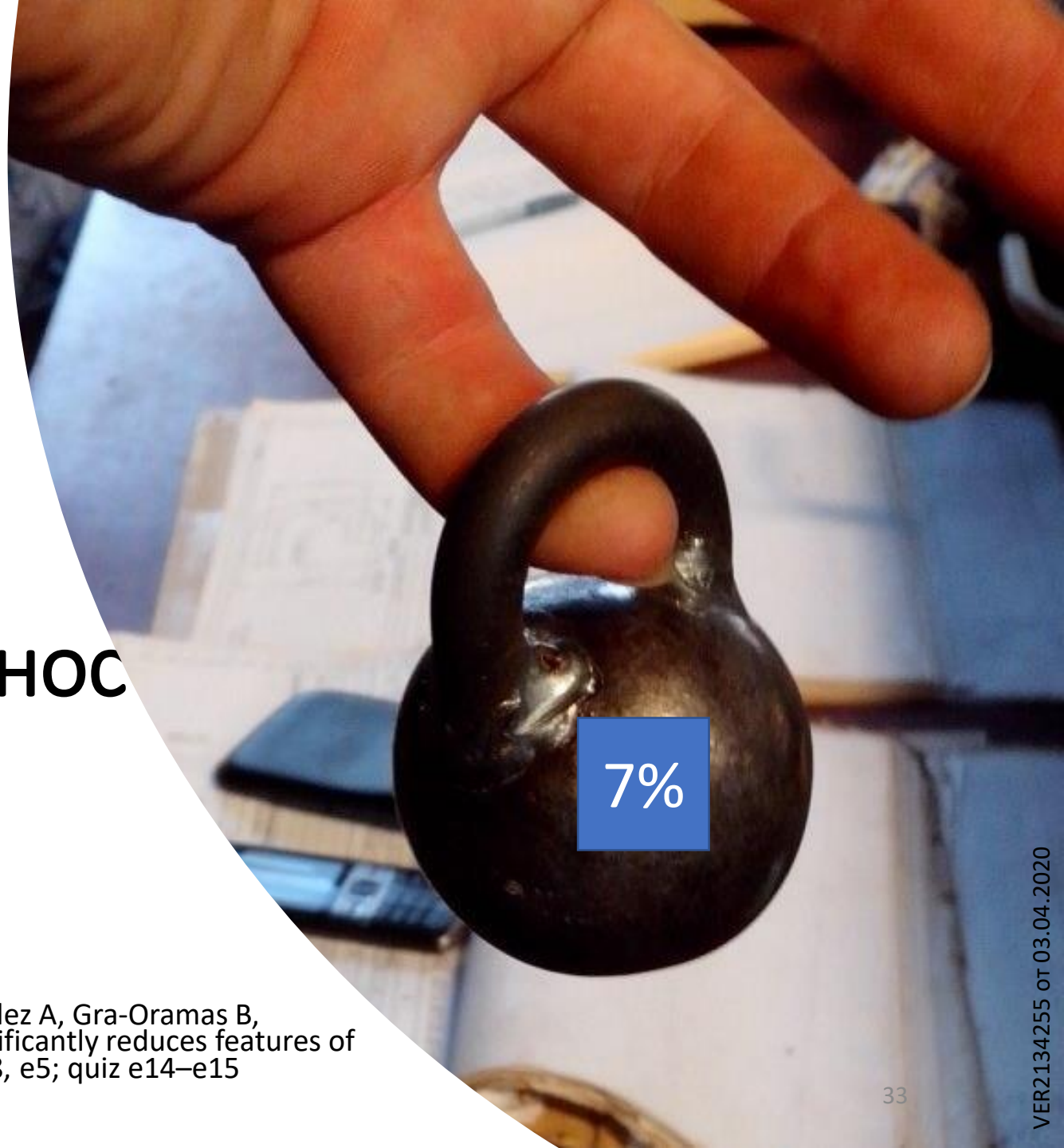
По данным 12-месячного исследования с 261 парной биопсией, умеренное снижение массы тела на фоне изменения образа жизни коррелирует с уменьшением выраженности НАСГ (25 % общего числа случаев) без прогрессирования фиброза



- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149:367–378, e5; quiz e14–e15

Снижение массы тела
на $\geq 7\%$ коррелирует с
уменьшением выраженности
НАСГ у 25% пациентов

Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149:367–378, e5; quiz e14–e15



Бариатрическая хирургия эффективна в лечении поражений печени при НАЖБП;

Бариатрическая хирургия эффективна в лечении некровоспалительного процесса и фиброза [1].

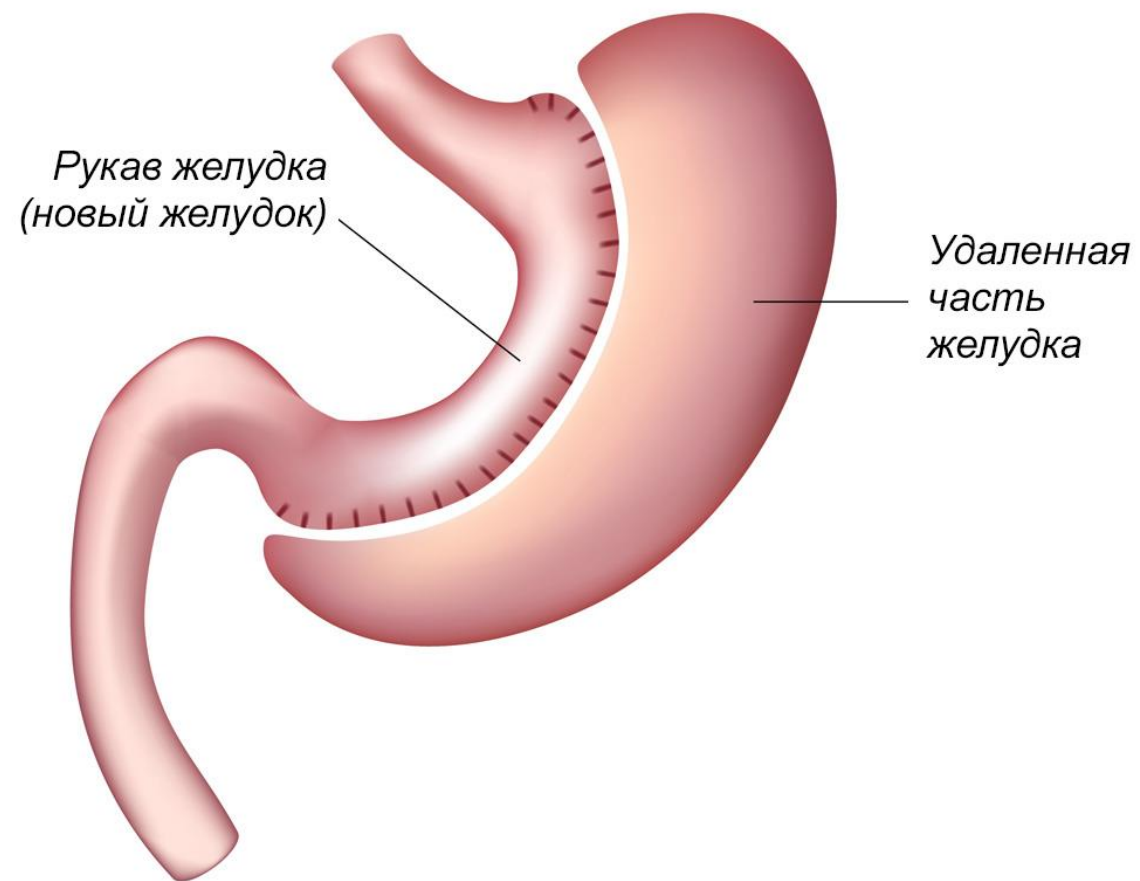
По данным когортного исследования с 1-летним периодом наблюдения, снижение массы тела на фоне бариатрической хирургии способствовало устранению НАСГ у 85% пациентов и уменьшило выраженность фиброза у 34% [2],

1. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014;260:893–898, Discussion 898–899.
2. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:377–388.

Бариатрические операции

- внутрижелудочный баллон
- бандажирование желудка
- продольная резекция желудка
- операция гастрощунтирования
- билиопанкреатическое шунтирование

Рукавная резекция желудка



Можно ли
НАЖБП
вылечить
без лекарств?

Да

Бариатрическая
хирургия

Снижение
массы тела
> 7%



**А КАК ЖЕ УДХК
И ЭФ?**

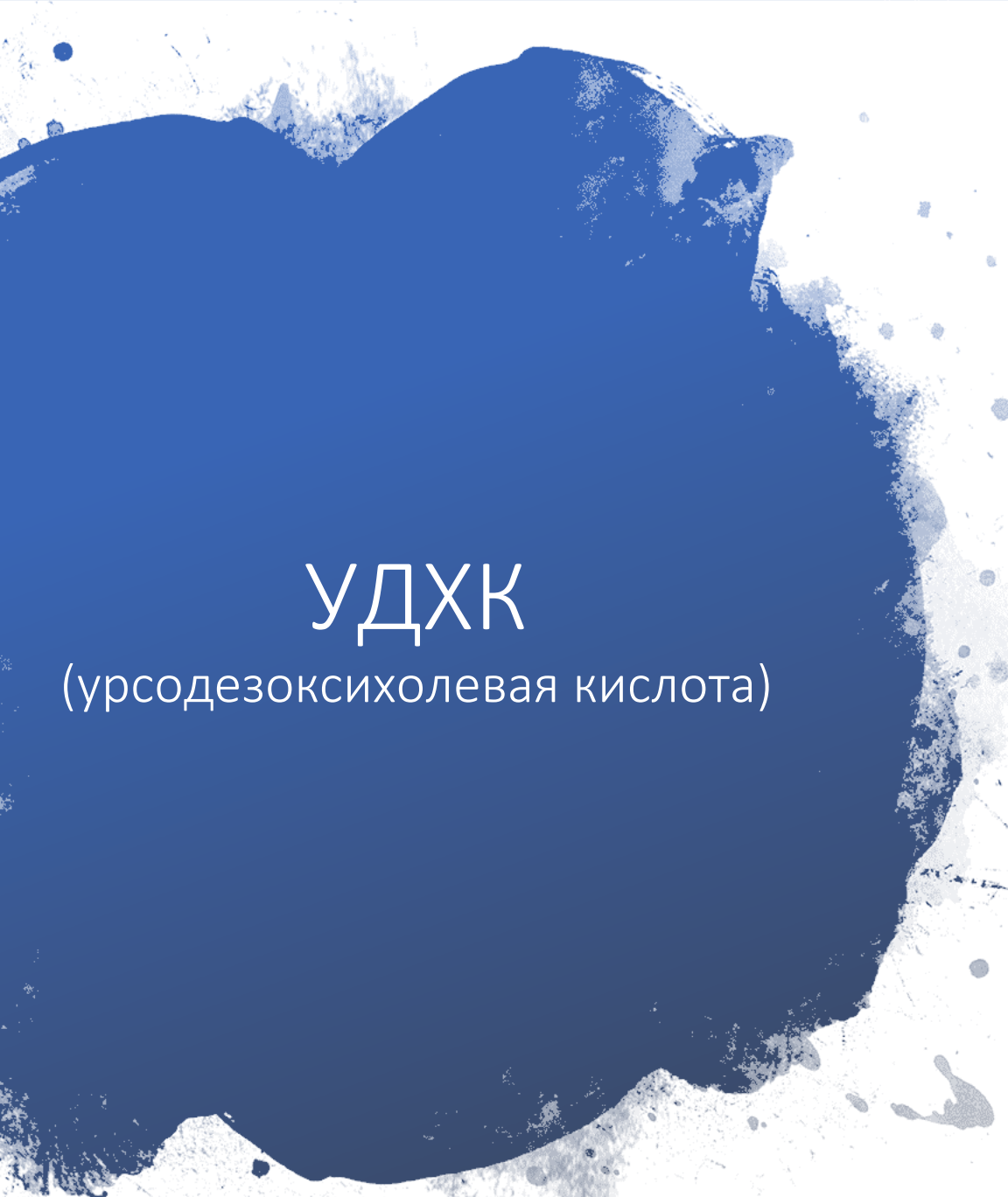


Они же есть в рекомендациях РГА.

Урсодезоксиохолиевая кислота (МНН)

МНН

**МНН – международное
непатентованное название
фармацевтической
субстанции, рекомендованное
ВОЗ**



УДХК

(урсодезоксихолевая кислота)

1. Урсосан
2. Урсофальк
3. Урдокса
4. Урсодез
5. Ливодекса
6. Урсором
7. Урсолив
8. Холудексан
9. Эксхол
10. Гринтерол
11. Экурохол



Урсосан
урсодезоксихолевая кислота
50 капсул
1 капсула содержит
250 мг урсодезоксихолевой кислоты

Урсолив®
капсулы 250 мг
Урсодезоксихолевая
кислота

100 капсул



ABBA PVC



Урсодезоксихолевая
кислота: применение

Холестериновые камни в
желчном пузыре

гепатит (хронический, в
т.ч. атипичные формы
хронического
аутоиммунного, острый
вирусный)

неалкогольный
стеатогепатит

токсические (в
т.ч. алкогольные,
лекарственные)
поражения печени

первичный билиарный
цирроз и муковисцидоз
печени

первичный
склерозирующий холангит

атрезия
внутрипеченочных
желчных путей

холестаз при
парентеральном питании

дискинезия
желчевыводящих путей,

билиарный рефлюкс-
гастрит и рефлюкс-
эзофагит

хронический описторхоз

профилактика
повреждений печени при
использовании
гормональных
контрацептивов и
цитостатиков

диарея или запор

тошнота

боль в
эпигастральной
области и правом
подреберье

кальцинирование
желчных камней

**повышение
активности
печеночных
трансаминаз**

аллергические
реакции
(высыпания и
кожный зуд)

**При лечении первичного билиарного
цирроза может наблюдаться
преходящая декомпенсация
цирроза печени, которая исчезает
после отмены ЛС**

**УДХК: побочные действия
вещества**

**УДХК:
противо-
показания**

гиперчувствительность

острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника

полная обструкция желчных путей

обызвествленные желчные камни

цирроз печени в стадии декомпенсации

выраженные нарушения функции почек

выраженные нарушения функции поджелудочной железы

Согласно инструкции по применению УДХК в ФРГ препарат УДХК показан в **ДВУХ** случаях:

- 1) первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации (*симптоматическая терапия*)
- 2) растворение мелких и средних холестериновых камней желчного пузыря;

Package leaflet: Information for the user

250mg capsules

(ursodeoxycholic acid)

Your medicine is known as Ursofalk 250mg Capsules but will be referred to as Ursofalk 250mg hard capsules or Ursofalk capsules throughout the following patient information leaflet.

PL 39352/0367

Ursofalk is a registered trade mark of Dr. Falk Pharma GmbH, Germany.

Leaflet date: 18/10/2016

POM

Summary of Product Characteristics ...



4.1 Therapeutic indications

Ursofalk is indicated in the treatment of primary biliary cirrhosis (PBC) and for the dissolution of radiolucent gallstones in patients with a functioning gall bladder.

Paediatric population

Hepatobiliary disorders associated with cystic fibrosis in children aged 6 to 18 years.

4.1 Therapeutic indications

Ursofalk is indicated in the treatment of primary biliary cirrhosis (PBC) and for the dissolution of radiolucent gallstones in patients with a functioning gall bladder.

Paediatric population

Hepatobiliary disorders associated with cystic fibrosis in children aged 6 to 18 years.

**Ursodeoxycholic acid 250mg capsules;
PL 39352/0367**

Leaflet date: 18/10/2016

POM

УДХК:
показания к
применению

Германия 2-3 показания

Россия 12-15 показаний

Кто прав?



Инструкции по медицинскому применению в других странах

Референтный препарат
УДХК

4.1 Therapeutic indications

Ursofalk is indicated in the treatment of primary biliary cirrhosis (PBC) and for the dissolution of radiolucent gallstones in patients with a functioning gall bladder.

Ссылка: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/145/smpc>: Access date 04/12/2018



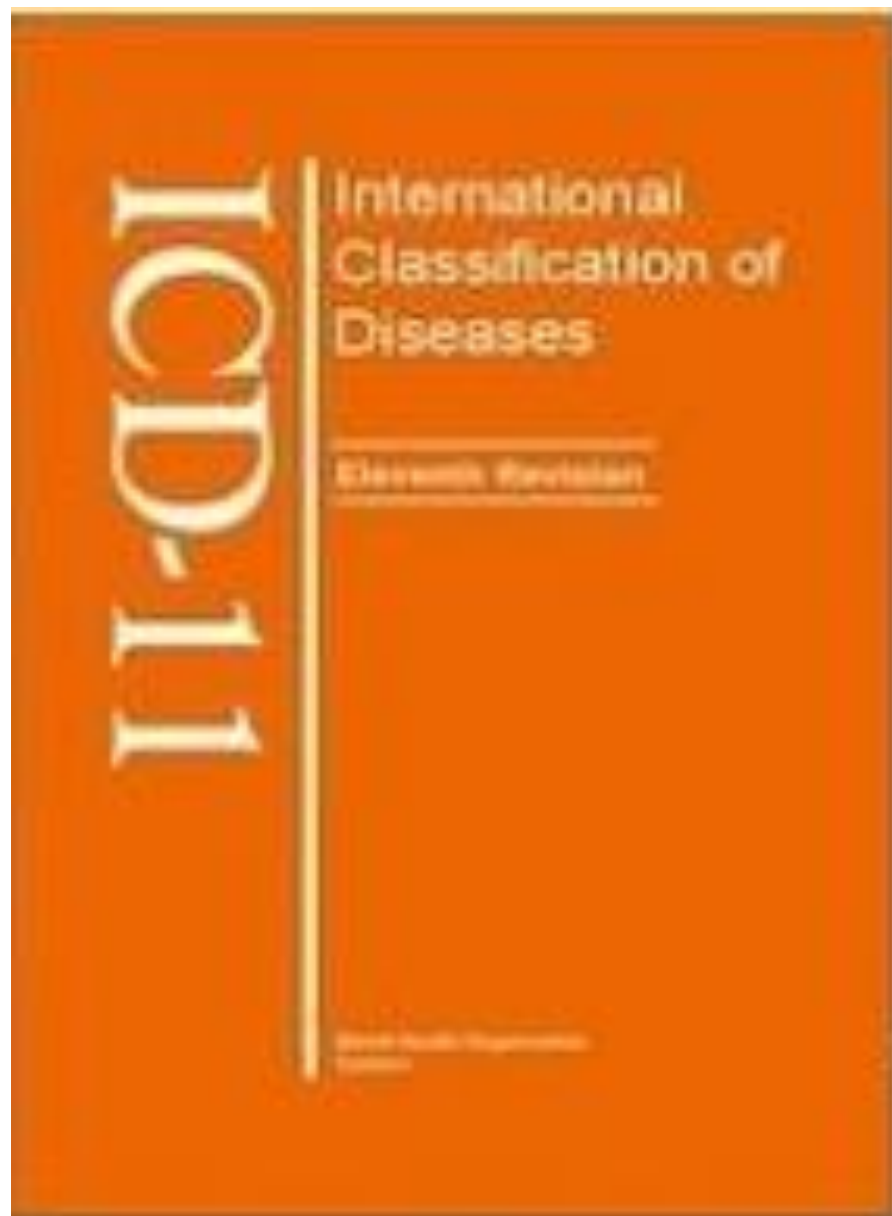
FDA approval therapeutic indication

1 INDICATIONS AND USAGE

URSO 250[®] and URSO Forte[®] (ursodiol) tablets are indicated for the treatment of patients with primary biliary cirrhosis (PBC).

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020675s017lbl.pdf

1.1.2022



УДХК показания к применению: 1-2-15



США – 1 показание ПБХ; Германия 2-3 показания ПБХ и ЖКБ



Россия 12-15 показаний



Кто прав?

A large, dark blue, irregular ink blot or splash shape is centered on a white background. Inside this blot, the text 'УДХК и алкогольная болезнь печени' is written in white, sans-serif font. The blot has a textured, painterly appearance with some lighter blue and white speckles around its edges.

УДХК и алкогольная болезнь печени

Из всех
гастроэнтерологических
пациентов, умерших в
2014 году в России
причиной смерти был:

алкогольный цирроз печени - **57%**

алкогольный панкреатит - **27%**

язвенное кровотечение - **10%**

6% - все остальное

Главный гастроэнтеролог МЗ
академик В.Т.Ивашкин

*Pelletier G., Roulot D., Davion T.
et al.
A randomized controlled trial of
ursodeoxycholic acid in patients
with alcohol-induced cirrhosis and
jaundice/
Hepatology.-2003.- N37.-P.887-
892.*

В ходе исследования
55 больных умерли.

**35 больных - в группе
УДХК**

20 - в группе плацебо

*Pelletier G., Roulot D., Davion T. et al.
A randomized controlled trial of
ursodeoxycholic acid in patients with
alcohol-induced cirrhosis and
jaundice//Hepatology.-2003.- N37.-
P.887-892.*

При дальнейшем намерении лечить вероятность :-
месячного выживания (метод Каплана-Мейера) была в
группе УДХК ниже, чем в группе плацебо (69%
против 82%, соответственно; $P = 0,04$, тест лог-
ранговый)

При включении две группы были сопоставимы по
основным клиническим и биологическим параметрам,
но билирубин был выше в группе урсодезоксихолевой
кислоты, чем в группе плацебо (163 мкмоль / л против
145 мкмоль / л, $p < 0,03$).

После регулировки на уровне билирубина при
поступлении (модель Кокса), независимая
прогностическая ценность в группе УДХК не достигала
уровня статистической ($RR = 1,64$, ДИ 0.85-2.85; $P =$
0,077)

The aim of our multicenter study was to assess the efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) on the survival of patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice. We included patients with histologically proven alcohol-induced cirrhosis and serum bilirubin $>50 \mu\text{mol/L}$. After randomization, patients received either UDCA (13-15 mg/kg/d) or a placebo for 6 months. Two hundred twenty-six patients (113 in each group) were included in 24 centers. There were 139 men and 87 women, mean age of 50.3 years. Seventy-four percent had associated alcohol-induced hepatitis, and 24% received a corticosteroid therapy. At inclusion, the 2 groups were comparable for the main clinical and biologic parameters, but serum bilirubin was higher in the UDCA group than in the placebo group ($163 \mu\text{mol/L}$ vs. $145 \mu\text{mol/L}$, $P < .03$). The percentage of patients lost at follow-up or who resumed their alcoholism during the study was comparable in the 2 groups. During the study, 55 patients died, 35 in the UDCA group and 20 in the placebo group. In the intention to treat analysis, the probability of survival at 6 months (Kaplan-Meier method) was lower in the UDCA than in the P group (69% vs. 82%, respectively; $P = .04$, log-rank test). After adjustment on the bilirubin level at entry (Cox model), the independent predictive value of the treatment group did not reach the statistical level ($\text{RR} = 1.64$, $\text{CI } 0.85\text{-}2.85$; $P = .077$). In conclusion, UDCA administered at the dose recommended in primary biliary cirrhosis has no beneficial effect on the 6-month survival of patients with severe alcohol-induced cirrhosis. An inappropriate dosage of UDCA cannot be excluded as an explanation for the lack of therapeutic benefit. (HEPATOLOGY 2003;37:887-892.)

- Умерло 55 больных: 35 - на терапии УДХК, 20 - в группе плацебо
- Выживаемость была ниже в группе УДХК (69%) по сравнению с плацебо (82%)



УДХК при неалкогольной
жировой болезни печени
(НАЖБП)



Государственный реестр лекарственных средств

☒ Лекарственные препараты ☐ Фармацевтические субстанции

Номер регистрационного удостоверения / реестровой записи	
МНН / группировочное (химическое) наименование	
Лекарственная форма	
Торговое наименование	
Наименование держателя / владельца регистрационного удостоверения	
Производитель	
Страна	

При хронических гепатитах различного генеза (токсические, лекарственные и др.), неалкогольной жировой болезни печени, в том числе неалкогольном стеатогепатите, алкогольной болезни печени средняя суточная доза составляет 10-15 мг/кг в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более.

6-12 МЕСЯЦЕВ И БОЛЕЕ

Клинические рекомендации НАЖБП

HEPATOLOGY



PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 1, 2018

The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases



Naga Chalasani,¹ Zobair Younossi ,² Joel E. Lavine,³ Michael Charlton,⁴ Kenneth Cusi,⁵ Mary Rinella,⁶ Stephen A. Harrison,⁷ Elizabeth M. Brunt,⁸ and Arun I. Sanval⁹

NOT RECOMMENDED

32. UCDA is not recommended for the treatment of NAFLD or NASH.

33. Omega-3 fatty acids should not be used as a specific treatment of NAFLD or NASH, but they may be considered to treat hypertriglyceridemia in patients with NAFLD.

Клинические рекомендации НАЖБП

Клинические рекомендации



Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени*

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver; EASL)**, Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes; EASD) и Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity; EASO)

NOT RECOMMENDED

	Автор, год	Дозы УДХК	Длительность	Результат	Комментарий
13-15 мг/кг нет эффекта	Lindor, 2004	13-15 мг/кг	2 года	Отсутствует влияние на воспаление, стеатоз, фиброз НЕ улучшает АЛТ АСТ	Различий с плацебо нет
Витамин Е Риск осложнений	Dufour, 2006	УДХК 12-15 мг/кг+витамин Е 400 МЕ	2 года	Воздействие на фиброз отсутствует, улучшение композитного гистологического индекса. Не улучшает АЛТ, АСТ	Витамин Е – риск развития рака простаты, инсульта и общей смертности
Высокие дозы 10 капсул в течение 1,5 лет?	Leuschner, 2010	23-28 мг/кг	18 месяцев	Не улучшает фиброз и стеатоз, и лабораторные показатели (АЛТ, АСТ, ЩФ, хол, ТГ)	Дозы выше рекомендованных 10-15 мг/кг сут

Оценка эффективности УДХК
в дозах 13-15 мг/кг/сут у
пациентов с НАЖБП

Lindor, 2004

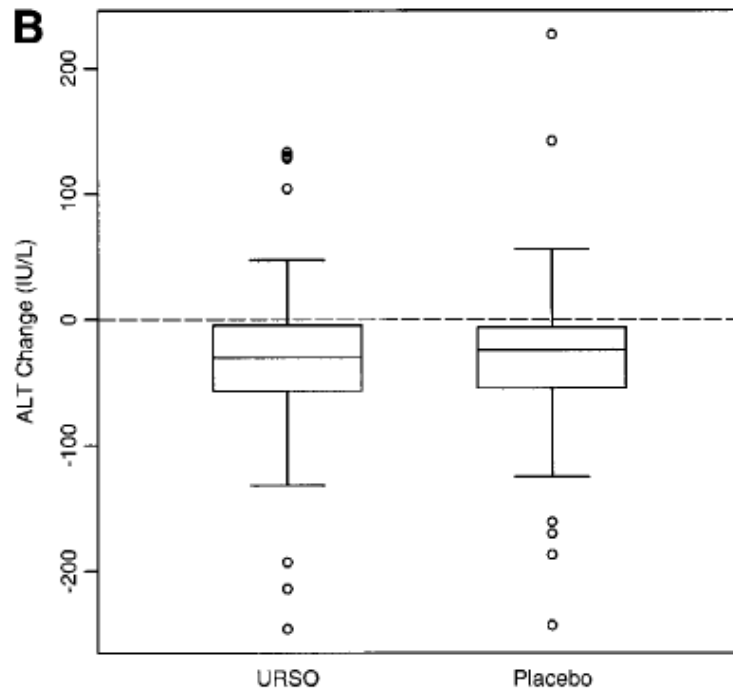
**Плацебо-контролируемое исследование:
НАСГ**

70 пациентов -УДХК 13-15 мг/кг/сут, 74 пациента – плацебо

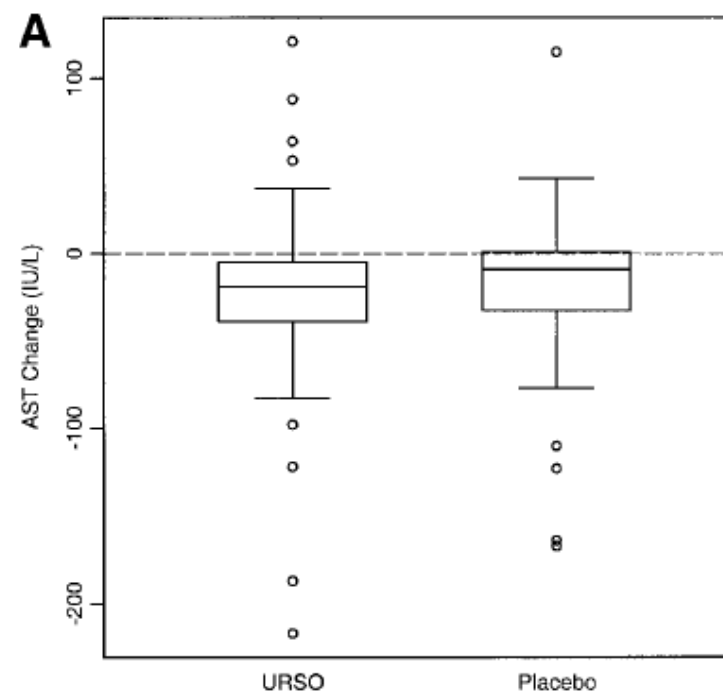
Длительность – 2 года

Вывод: УДХК не лучше плацебо в лечении НАСГ

Нет влияния на АЛТ



Нет влияния на АСТ



**Нет гистологических различий
между плацебо и УДХК**

- Отсутствие влияния на стеатоз
- Отсутствие влияния на воспаление
- Отсутствие влияния на фиброз

Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Randomized Trial

Keith D. Lindor,¹ Kris V. Kowdley,² E. Jenny Heathcote,³ M. Edwyn Harrison,⁴ Roberta Jorgensen,¹ Paul Angulo,¹ James F. Lymp,¹ Lawrence Burgart,¹ and Patrick Colin⁵

No effective medical therapy is available for all patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Ursodeoxycholic acid (UDCA) has been suggested to be of benefit based on open label clinical studies. We randomized 166 patients with liver biopsy-proven NASH to receive between 13 and 15 mg/kg/d of UDCA or placebo for 2 years. End points included changes in liver test results and liver histology at 2 years of therapy. The treatment groups were comparable at entry with regard to age, gender, risk factors for NASH, serum liver biochemistries, and baseline liver histology. A total of 126 patients completed 2 years of therapy. Pre- and posttreatment liver biopsies were available in 107 patients for review at the end of the study. UDCA was well tolerated and body weight was stable during the study duration. Serum liver biochemistries were stable or improved in both the UDCA and placebo-treated groups. Changes in the degree of steatosis, necroinflammation, or fibrosis that occurred with therapy were not significantly different between the UDCA and placebo groups. In conclusion, 2 years of therapy with UDCA at a dose of 13 to 15 mg/kg/d, although safe and well tolerated, is not better than placebo for patients with NASH. (HEPATOLOGY 2004; 39:770–778.)

In conclusion, UDCA at a dose of 13 to 15 mg/kg/d
was not effective in patients with NASH.

Исследование
Lindor, 2004 год
Вывод:
Препараты УДХК
в дозе 13-15 мг/кг/сут
не эффективны у
пациентов с
неалкогольным
стеатогепатитом

Что будет если удвоить дозы
УДХК?
Эффективна ли доза 30 мг/кг/сут?

Двойная
доза
УДХК

Плацебо-контролируемое исследование:

НАСГ

**95 пациентов -УДХК 23-28 мг/кг/сут,
91 пациент – плацебо**

Длительность – 18 месяцев

**Вывод: УДХК не влияет на гистологические изменения
и лабораторные данные (АЛТ, АСТ, ЩФ, бил, хол, ТГ)**

Leuschner, 2010

Плацебо-контролируемое исследование: НАСГ
 95 пациентов -УДХК 23-28 мг/кг/сут, 91 пациент – плацебо Длительность – 18 месяцев
Вывод: УДХК не влияет на гистологические изменения и лабораторные данные (АЛТ, АСТ, ЩФ, бил, хол, ТГ)

нет эффекта на АЛТ, АСТ, ЩФ, ТГ, холестерин, глюкозу

Variable *	UDCA	Placebo	P Value
Total bilirubin, mean/SD	0.15/0.89	−0.24/0.91	0.061
AST, mean/SD	−16.46/30.83	−14.30/28.84	0.917
ALT, mean/SD	−40.63/58.37	−38.15/62.60	0.851
AP, mean/SD	−10.52/47.65	−9.43/43.88	0.792
GGT, mean/SD	−52.42/64.19	−16.84/53.98	<0.0001
Albumin, mean/SD	0.22/3.62	−0.66/4.26	0.289
Triglycerides, mean/SD	−0.18/ 1.19	−0.17/1.21	0.828
Cholesterol, mean/SD	−85.09/109.04	−88.29/105.53	0.973
Glucose, mean/SD	−0.19/2.24	−0.08/2.49	0.193
Iron, mean/SD	−0.31/ 7.83	−0.58/7.50	0.530

Нет эффекта на стеатоз и фиброз

Variable	UDCA	Placebo	P Value
Modified Brunt score	n = 94	n = 91	
Overall histology			
Mean/SD	6.0/1.62	6.3/1.69	
Difference/SD	−0.98/1.51	−0.97/1.62	0.881
Steatosis			
Mean/SD	1.5/0.67	1.6/0.72	
Difference/SD	−0.52/0.65	−0.48/0.69	0.546
Ballooning			
Mean/SD	1.4/0.48	1.3/0.48	
Difference/SD	−0.12/0.53	−0.21/0.55	0.239
Lobular inflammation			
Mean/SD	1.2/0.54	1.4/0.61	
Difference/SD	−0.38/0.62	−0.15/0.56	0.011
Fibrosis*			
Mean/SD	1.2/0.44	1.1/0.41	
Difference/SD	−0.00/0.55	−0.08/0.43	0.133

High-Dose Ursodeoxycholic Acid Therapy for Nonalcoholic Steatohepatitis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Ulrich F. H. Leuschner,¹ Birgit Lindenthal,² Günter Herrmann,³ Joachim C. Arnold,⁴ Martin Rössle,⁵ Hans-Jörg Cordes,¹ Stefan Zeuzem,² Jasper Hein,⁶ Thomas Berg⁷ the NASH Study Group⁷

In uncontrolled clinical studies, ursodeoxycholic acid (UDCA) had a beneficial effect on non-alcoholic steatohepatitis (NASH). However, a large controlled trial using UDCA (13-15 mg/kg/day) was unable to confirm these results. Accordingly, a randomized, placebo-controlled study was initiated with a high dose of UDCA (23-28 mg/kg/day). The allocation of patients and the evaluation of liver histology were performed according to a modified Brunt score and the nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS). With the modified Brunt score, 185 patients with histologically proven NASH were randomized [intention to treat (ITT)], and 147 were treated per protocol (PP). With the NAS, 137 patients were confirmed to have NASH, 48 had borderline NASH, and 1 did not have NASH. The treatment time was 18 months. At entry, the treatment groups were comparable. A second biopsy sample was obtained from 139 of 185 patients (NAS: 107/137). The primary criterion for evaluation was a change in the liver histology; the secondary criteria were single histological variables and liver biochemistry. Significant differences in the overall histology could not be detected between the two treatment groups with the modified Brunt score ($P = 0.881$) or NAS ($P = 0.355$). Only lobular inflammation improved significantly (P for the modified Brunt score = 0.011, P for NAS = 0.005). In subgroup analyses, significant improvements in lobular inflammation were also observed in males, younger patients up to 50 years of age, slightly overweight patients, and patients with hypertension and an increased histology score. The fibrosis score did not change (P for ITT = 0.133, P for PP = 0.140). With the exception of γ -glutamyl transferase, UDCA did not improve laboratory data. **Conclusion:** High-dose UDCA failed to improve the overall histology in patients with NASH in comparison with placebo. (HEPATOLOGY 2010;52:472-479)

Leuschner, 2010

Вывод:

Высокие дозы УДХК

1. Не уменьшают уровень активности АЛТ, АСТ, ЩФ, концентрации билирубина и холестерина
2. Не улучшают уровень фиброза и стеатоза

Терапия УДХК: тенденция к усилению фиброза

Ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis

Sheng-di Wu, Lei Li and Ji-yao Wang

The aim of this study was to evaluate the effects of ursodeoxycholic acid on patients with nonalcoholic steatohepatitis using meta-analysis. PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, Chinese Biomedical Databases, and article references were searched. We included randomized controlled trials using liver biopsy as a reference standard. We identified three eligible studies. Among histological responses, only lobular inflammation improved in the high-dose ursodeoxycholic acid subgroup compared with the control group [mean deviation (MD): -0.23 (-0.40, -0.06), $P=0.008$]. However, fibrosis may tend to increase [MD: 0.08 (-0.04, 0.20), $P=0.17$]. Among biochemical responses, γ -glutamyl transpeptidase reduction was significantly greater in the ursodeoxycholic acid group than in the placebo group, and the reduction tendency was only shown in the high-dose subgroup [MD: -35.58 (-52.60, -18.56), $P<0.0001$]. Serum total bilirubin increased in the high-dose ursodeoxycholic acid subgroup compared with the control group [MD: 0.43 (0.14, 0.72), $P=0.004$]. Ursodeoxycholic acid-treated patients did not

differ significantly from control patients with regard to alanine transaminase, aspartate aminotransferase, and alkaline phosphatase activities. Adverse events were nonspecific and considered of no major clinical relevance. Ursodeoxycholic acid in monotherapy has no substantial positive effect on nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24:1247-1253 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2012, 24:1247-1253

Keywords: aminotransferases, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, randomized clinical trials, ursodeoxycholic acid

Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, People's Republic of China

Correspondence to Ji-Yao Wang, MD, MSc, AGAF, Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, People's Republic of China
Tel: +86 21 64041990; fax: +86 21 64432583;
e-mail: wang.jiyao@zs-hospital.sh.cn

Received 15 March 2012 Accepted 19 June 2012

Wu, 2012

Мета-анализ 3 РКИ (EASL)

Вывод:

1. УДХК не имеет положительного влияния на НАЖБ

2. На фоне УДХК имеется тенденция усиления фиброза

Эссенциальные фосфолипиды

Результаты
рандомизированных
двойных слепых
плацебо
контролируемых
исследований

Состав лекарственного препарата: ЭФ *высушенной субстанции соевых бобов*; витамин Е; *масло соевое, масло касторовое, твердый жир, этанол, этилванилин*

Инструкция по применению

Соя – основа всех эссенциальных фосфолипидов

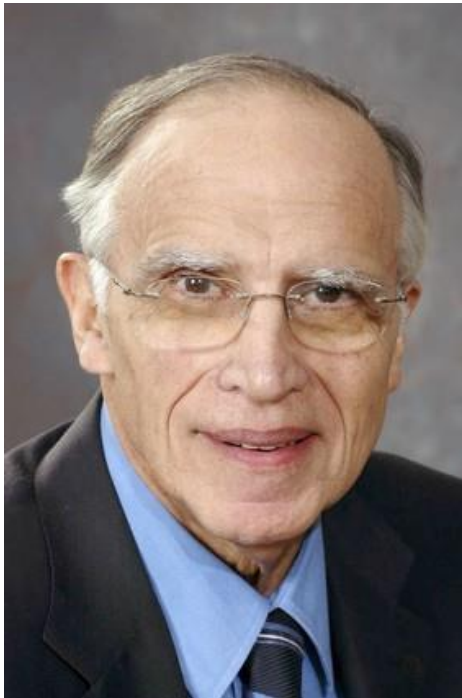




•Lieber, C.S.; Robins, S.J.; Li, J. et al.
**Phosphatidylcholine protects against fibrosis and
cirrhosis in the baboon.**
***Gastroenterology* 106:152–159, 1994**



Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker
Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease.
Alcohol Clin Exp Res. 2003;Vol.27; No11; pp.1765-1772



Lieber C.S. 1931-2009

- **Исследование проводилось в 20 медицинских центрах по делам ветеранов США с участием 789 пациентов, которые до включения в исследование принимали в среднем 16 порций алкоголя в день. Средний возраст 48,8 лет**

РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ:

установлено отсутствие *существенных* различий в отношении прогрессирования фиброза в группе ПФХ (4,5 ЭФ ежедневно per os в течение 2 лет) по сравнению с группой плацебо.

Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S, Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease Alcohol Clin Exp Res. 2003;Vol.27; No11; pp.1765-1772

Эссенциальные фосфолипиды у людей

**Прогрессирование фиброза в
группе плацебо у 20,0%**

В группе ЭФ - у 22,8%



**Эссенциале®
форте Н**

- Уникальная формула на основе натуральных компонентов.
- Восстанавливает структуру и функцию гепатоцитов.
- Обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойством.
- Оказывает антифибротический эффект.

Естественное восстановление клеток печени

1. Мембраностабилизирующий эффект:
 1) E. Kuntz, H. D. Kuntz, (Hepatology: Principles and Practice, 3rd Edition, 2008.
 2) E. Kuntz, "The 'essential' phospholipids in hepatology: Experimental and clinical experiences," J. Prost. Hepatol. Pharmacol., 1995, 1:156-167.
 3) P.M. Kish, Phosphatidylcholine: A Superior Protectant Against Liver Damage? Alternative Medicine Review, 1996, Vol. 1, No. 4, p. 258-274.

2. Антиоксидантный эффект
 1) Alekhin S.I., Lieber C.S., Polyphosphatidylcholine corrects the alcohol-induced hepatic oxidative stress by increasing S-adenosylmethionine/Acetaldehyde.
 2) E. Barone, G.A. Zetakis, et al., Ethanol consumption increases nitric oxide production in rats, and its peroxynitrite-mediated toxicity is attenuated by polyphosphatidylcholine, J. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2002; 28:863-869.

3. Антифибротический эффект
 1) Charles S. Lieber, David G. Woods, et al., Veterans Affairs Cooperative Study of Polyphosphatidylcholine in Alcohol-Induced Liver Disease, J. Clin. Exp. Res., Vol. 27, No. 11, 2002, pp. 1755-1772.
 2) Xiong Ma, Jingbo Zhao, Charles S. Lieber, Polyphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression, J. Journal of Hepatology.

Естественный

- 1) *совершающийся без постороннего вмешательства;*
- 2) *оценка действий, представляющихся обычными;*

- *Энциклопедический словарь*

**2-я заповедь
Гиппократата:
лекарство
берите из
пищи**





В какой пище
содержатся ЭФ?

• В любой

Содержание липидов и фосфолипидов в еде

Вид еды	Общее содержание липидов (г/100 г еды)	мг/100 г						
		ФЛ	ФХ	ФЭ	ФИ	ФС	СМ	лизоФХ
Яичный желток	31,8	10306	6771	1917	64	-	486	419
Свиная печень	3,7	2901	1688	618	209	38	131	61
Куриная печень	5,6	2542	1120	829	-	146	291	-
Соевые бобы	20,8	2308	917	536	287	-	-	-
Кальмары	1,68	1098	777	114	-	83	102	-
Куриная грудка	1,12	782	391	187	-	100	56	-
Говядина	4,1	660	407	207	-	-	46	-
Арахис	48,5	620	270	50	150	-	-	-
Треска	2,2	580	331	128	23	29	29	6
Шпинат	0,3	157	37	36	11	-	-	-
Картофель	0,15	76	38	22	12	1	-	-
Морковь	0,3	55	23	15	5	3	-	-
Яблоко	0,09	40	21	10	6	1	-	-
Коровье молоко	3,7	34	12	10	2	1	9	-

Аббревиатуры:

ФЛ – фосфолипиды, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ФИ – фосфатидилинозитол, ФС – фосфатидилсерин, СМ – сфингомиелин, лизоФХ - лизофосфатилхолин

Weihrauch, J.L.; Son, Y.S. The phospholipid content of foods. *JAACS* 1983, 60, 1971-1978.
Jeffrey S. Cohn et al. Dietary Phospholipids and Intestinal Cholesterol Absorption. *Nutrients* 2010, 2, 116-127;

Какие бывают ЭФ?

ФХ – фосфатидилхолин

ФЭ – фосфатидилэтаноламин,

ФИ – фосфатидинозитол,

ФС – фосфатидилсерин,

СМ – сфингомиелин,

лизоФХ - лизофосфатилхолин

Все ЭФ имеются в любой пище?

Нет, не все!

ФХ – фосфатидилхолин

ФЭ – фосфатидилэтаноламин,

ФИ – фосфатидинозитол,

ФС – фосфатидилсерин,

СМ – сфингомиелин,

лизоФХ - лизофосфатилхолин

Вид еды	Общее содержание липидов (г/100 г еды)	мг/100 г						
		ФЛ	ФХ	ФЭ	ФИ	ФС	СМ	лизоФХ
Яичный желток	31,8	10306	6771	1917	64	-	486	419
Свиная печень	3,7	2901	1688	618	209	38	131	61
Куриная печень	5,6	2542	1120	829	-	146	291	-
Соевые бобы	20,8	2308	917	536	287	-	-	-
Кальмары	1,68	1098	777	114	-	83	102	-
Куриная грудка	1,12	782	391	187	-	100	56	-
Говядина	4,1	660	407	207	-	-	46	-
Арахис	48,5	620	270	50	150	-	-	-
Треска	2,2	580	331	128	23	29	29	6
Шпинат	0,3	157	37	36	11	-	-	-
Картофель	0,15	76	38	22	12	1	-	-
Морковь	0,3	55	23	15	5	3	-	-
Яблоко	0,09	40	21	10	6	1	-	-
Коровье молоко	3,7	34	12	10	2	1	9	- 81



Больше всего
и самом
лучшем
ассортименте
ЭФ
содержится в
1) яичном
желтке



2) семенах
подсолнечника,
нерафинированном
подсолнечном
масле

3) птице,
рыбе,
бобовых,
мясе



В суточной дозе
обычной еды
содержится
5 г
эссенциальных
фосфолипидов

Столько же
эссенциальных
фосфолипидов находится



в 16 капсулах

Содержание фосфолипидов в яйце и сое

Вид еды	мг/100 г						
	ФЛ	ФХ	ФЭ	ФИ	ФС	СМ	лизоФХ
Яичный желток	10306	6771	1917	64	-	486	419
Соевые бобы	2308	917	536	287	нет	нет	нет

ФХ – фосфатидилхолин

ФЭ – фосфатидилэтаноламин,

ФИ – фосфатидилинозитол,

ФС – фосфатидилсерин,

СМ – сфингомиелин,

лизоФХ - лизофосфатилхолин

Weihrauch, J.L.; Son, Y.S. The phospholipid content of foods. *JAOCS* 1983, 60, 1971-1978.
Jeffrey S. Cohn et al. Dietary Phospholipids and Intestinal Cholesterol Absorption. *Nutrients* 2010, 2, 116-127;

Содержание фосфолипидов в яйце и сое

Вид еды	Общее содержание липидов (г/100 г еды)	мг/100 г						
		ФЛ	ФХ	ФЭ	ФИ	ФС	СМ	лизоФХ
Яичный желток	31,8	10306	6771	1917	64	-	486	419
Соевые бобы	20,8	2308	917	536	287	-	-	-

Аббревиатуры:

ФЛ – фосфолипиды,

ФХ – фосфатидилхолин,

ФЭ – фосфатидилэтаноламин,

ФИ – фосфатидилинозитол,

ФС – фосфатидилсерин,

СМ – сфингомиелин,

лизоФХ - лизофосфатилхолин

ФХ в яйце в **7** раз больше, чем в сое

Фосфатидилэтаноламина – в 4



Associations of egg consumption with cardiovascular disease in a cohort study of 0.5 million Chinese adults

- Ежедневные потребители яиц имели на **18%** более низкий риск смерти от ССЗ и на **28%** более низкий риск смерти от геморрагического инсульта по сравнению с непотребителями.

Article (PDF Available)inHeart (British Cardiac Society)
104(21):heartjnl-2017-312651 · May 2018with 134 Reads

статины, фибраты, витамин Е,
инсулиносенситайзеры,
урсодезоксихолевая кислота,
эссенциальные фосфолипиды,
препараты расторопши,
метадоксин, глицирризиновая
кислота



Окружность
талии

Мужчины < 94см

Женщины < 80 см

Объем талии у женщин в
норме не более **80см**

8 марта



