

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СКРЫТЫЕ УГРОЗЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Симонова Жанна Георгиевна
д.м.н., профессор
Кировский ГМУ



DIREG 2: самое большое исследование в мире по НАЖБП

- Включено **50145** пациентов
- Исследователями являлись **1031** врачей (врачи общей практики \ терапевты \ гастроэнтерологи \ педиатры), которые обеспечивают амбулаторное обслуживание населения.



16 городов России:

- Москва;
- Санкт-Петербург;
- Ярославль;
- Брянск;
- Краснодар;
- Ростов-на-Дону;
- Воронеж;
- Екатеринбург;
- Уфа;
- Нижний Новгород;
- Красноярск;
- Владивосток;
- Новосибирск;
- Иркутск;
- Челябинск;
- Пермь.

DIREG 2: результаты

Распространенность НАЖБП:

- НАЖБП диагностирована у 37,3%,
- НАСГ-24,4%

По сравнению с DIREG (2007):

- НАЖБП 27,0%, НАСГ - 16,8%
- Распространенность НАЖБП за 7 лет достоверно возросла

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Д.В. Блинов, Л.К. Пальгова, В.В. Цуканов, Т.И. Ушакова, Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2, РЖГК, 2015, 6, 31-41

О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин, Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903), РЖГК, 2014, 4, 32-38

АО "Санофи Россия"

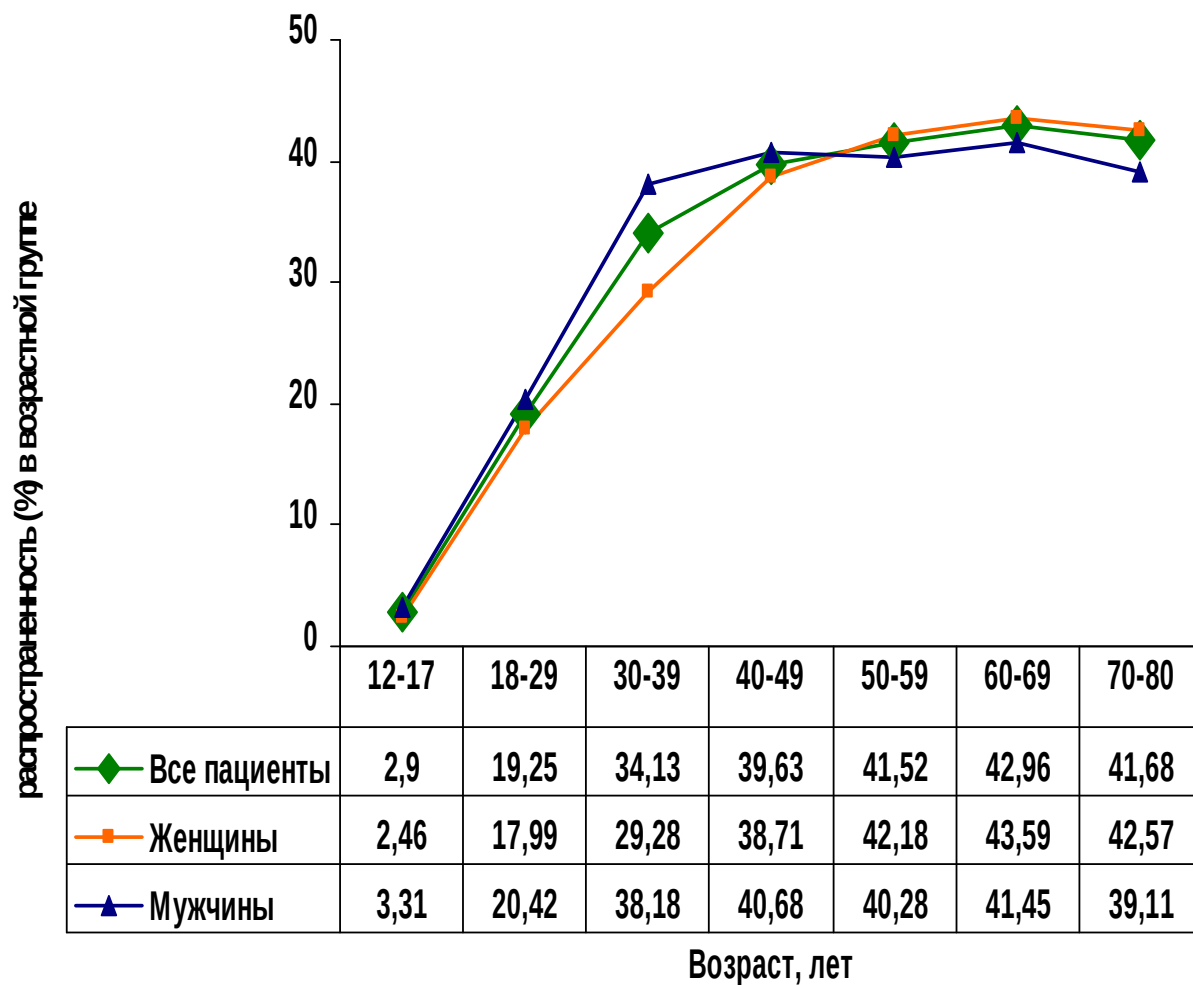
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22

Тел.: (495)721-14-00, факс:(495)721-14-11

www.sanofi.ru

SARU.PCH.16.02.0172

Результаты DIREG 2: высокая распространенность НАЖБП среди пациентов трудоспособного возраста



Распространенность неалкогольной нецирротической жировой болезни печени прогрессивно увеличивалась с 2,90% у пациентов 12-17 лет до 42,96% у пациентов 60-69 лет.

Результаты DIREG 2: печень – «молчаливый орган»

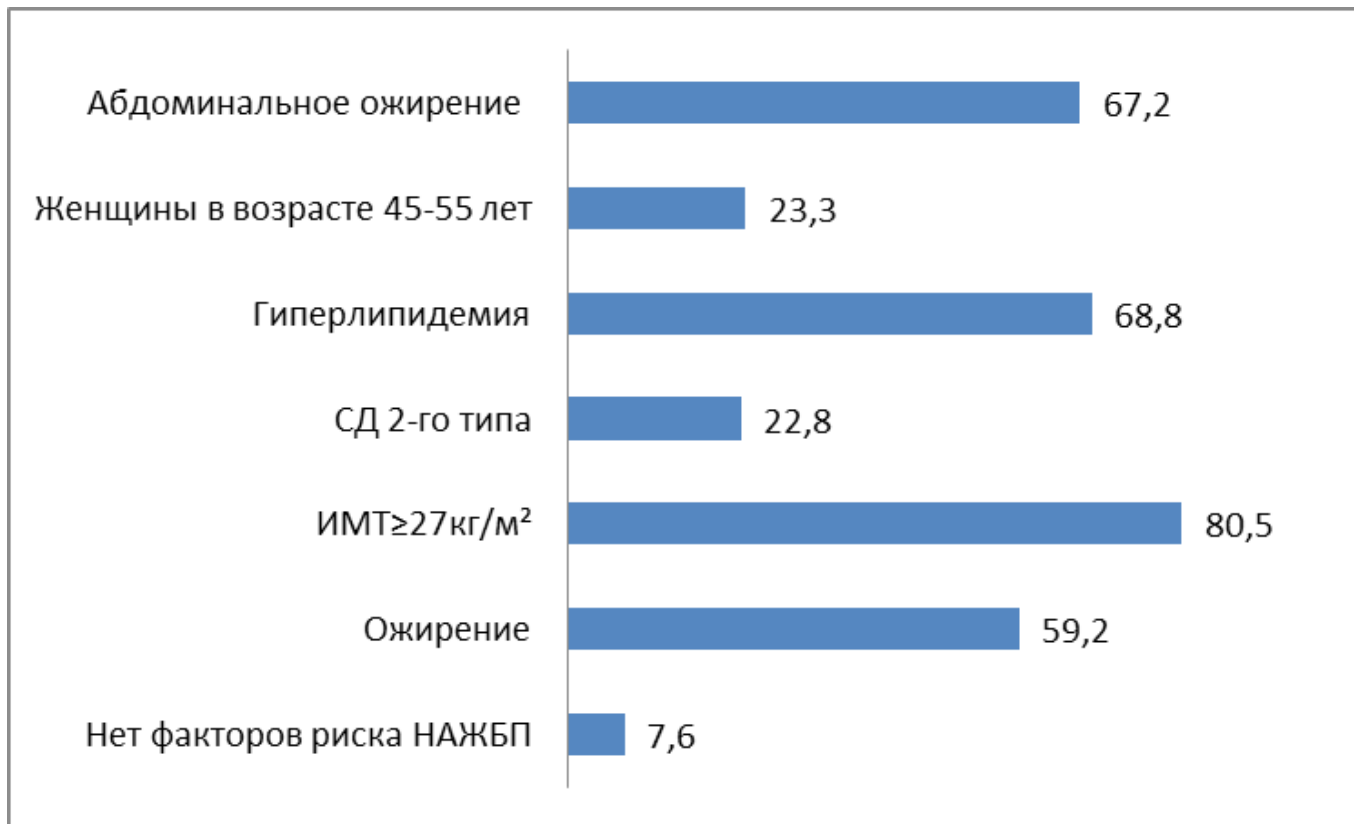
Наличие печеночных стигмат при физикальном обследовании общей популяции пациентов.



Печень подтвердила репутацию «молчаливого органа»: у 80% пациентов не выявлено внешних симптомов поражения печени

Результаты DIREG 2: факторы риска развития НАЖБП

Распространенность факторов риска НАЖБП в общей популяции.



Ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет 2-го типа являются ведущими факторами риска развития НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – нозологическая группа, объединяющая в себя спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени.

**Изолированный стеатоз
печени**

10-30%

НАСГ без фиброза

25-40%

НАСГ с фиброзом

20-30%

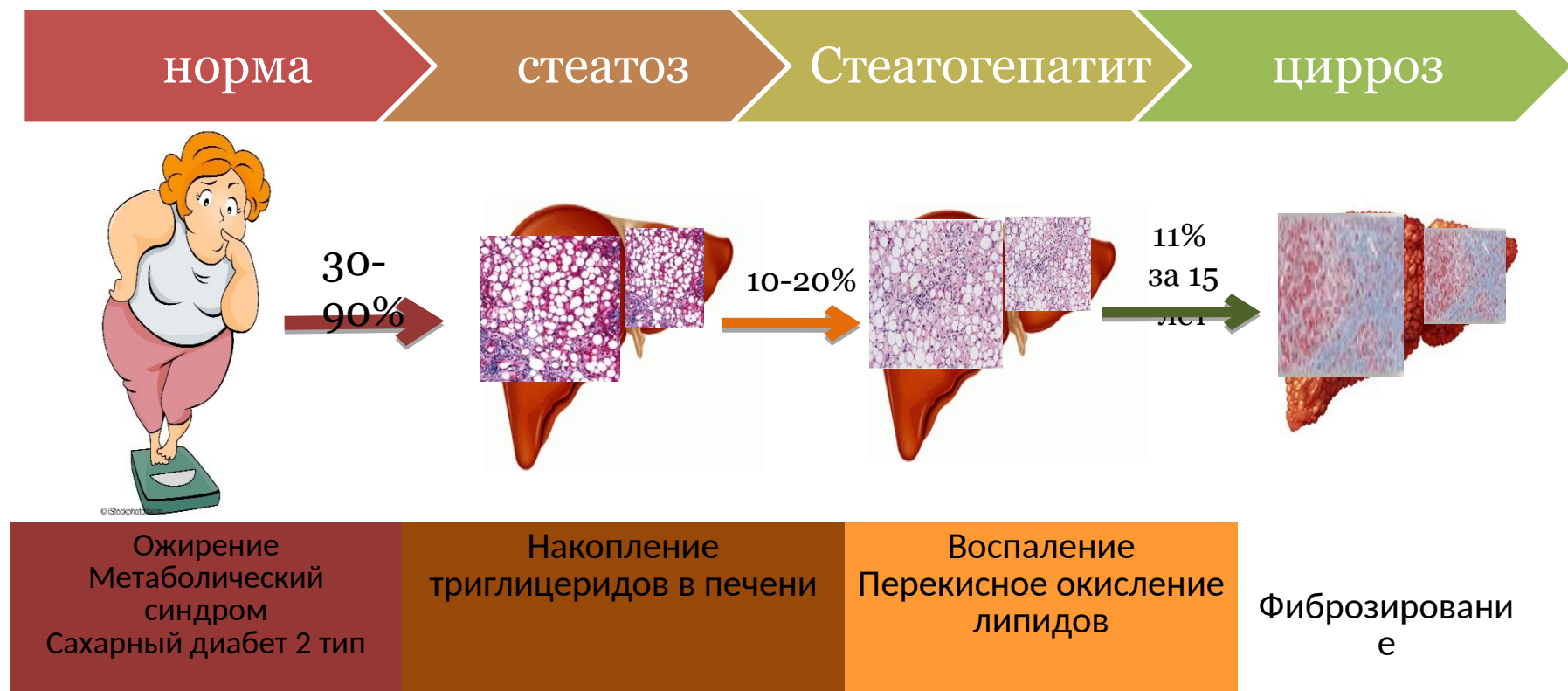
Цирроз печени

RUHER174511 от 29.03.2018

Патогенез НАЖБП



Неалкогольная жировая болезнь печени: естественное течение [1,2]



Неалкогольная жировая болезнь печени – «сателлитный симптом» метаболического синдрома

Чем опасна НЕОПАСНАЯ болезнь???





Планета тучных –эпидемия НАЖБП



Ожирение - 13% населения планеты (11% мужчин и 13% женщин), Россия – 25%
Избыточный вес - 39% мировой популяции (38% мужчин и 40% женщин), Россия – 55% [1,6]

Метаболический синдром - 15-41% мировой популяции [5]

Сахарный диабет: В России официально зарегистрировано 3.3 млн пациентов[3], 9 млн по результатам эпидемиологических исследований [4].

Сахарный диабет 2 типа – 90% всех случаев диабета.

1. ВОЗ: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> Accessed 28.03.2018

2. The International Diabetes Federation (IDF): IDF Diabetes Atlas, 5th edition, Update 2012 (<http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>)

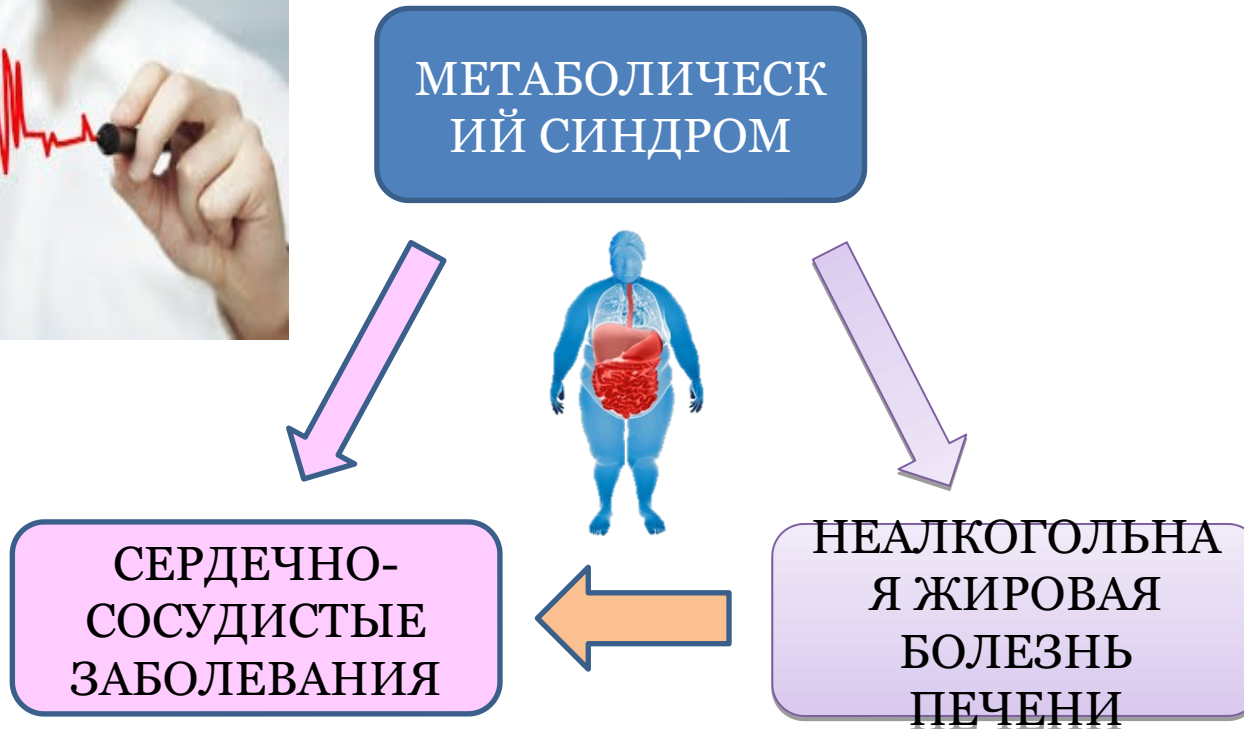
3. Сунцов Ю.И. и др. Сахарный диабет. №1. 2011. с. 15-18.

4. Результаты реализации подпрограммы «сахарный диабет» федеральной целевой программы «предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва, 2012, с.5

5. Ervin RB: Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. Natl Health Stat Report 2009, 13:1-7.

6. Стратегия профилактики и лечения сахарного диабета 2 типа. М.: Минздрав России. 2014 г. (ссылка) 78. 540 стр. Проведена 18 февраля 2015

Неалкогольная жировая болезнь печени в метаболического синдрома



- Неалкогольная жировая болезнь печени – сателлитный симптом метаболического синдрома [1]

- Неалкогольная жировая болезнь печени – «предиктор» сердечно-сосудистых заболеваний [2]

Неалкогольная жировая болезнь печени – «болезнь разбитых сердец»



Актуальность

- В больших перекрестных исследованиях с включением пациентов с и без СД, показано, что распространенность клинического течения ССЗ повышена у пациентов с НАЖБП^{1,2,3}.
- В группе из более чем 11 000 взрослых жителей США НАЖБП была связана с повышенной распространенностью ССЗ, вне зависимости от многочисленных факторов риска ССЗ⁴.



Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2010;363:1341–1350.

Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? Eur Heart J 2012;33:1190–1200.

Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014;20:1724–1745.

Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:646–650.

Патогенез сердечно-сосудистых осложнений НАЖБП. Атеросклероз.

- **Мета-анализ 27 перекрестных исследований:**
- описана устойчивая связь между НАЖБП и некоторыми маркерами субклинического течения атеросклероза:
- повышение толщины интимы-медии сонных артерий (16 исследований),
- усиление кальцификации коронарных артерий (7 исследований),
- нарушение вазодилатации, обусловленной током крови (7 исследований),
- снижение эластичности артерий (6 исследований).
- Все эти связи не зависели от классических факторов риска ССЗ и признаков Метаболического синдрома у основного ряда пациентов¹.

Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП вне зависимости от других факторов риска
[OR 4,12; 95% CI 1,58 –10,75; $p < 0,05$] [1]

- **Повышенный риск каротидного атеросклероза:** Атеросклеротические бляшки достоверно чаще выявляются у пациентов с НАЖБП: 57,8% против 37,5 % у больных без этой патологии ($p = 0,02$), а **риск развития каротидного атеросклероза у больных НАЖБП выше в 1,85 раза ($p < 0,001$) [2]**
- **Повышенный риск тромбообразования:** течение НАЖБП независимо от наличия метаболического синдрома и сахарного диабета изменяет кинетику тромба, способствует тромбозу и ослаблению растворения тромба при добавлении тромбина [3]

1. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. World J Gastroenterol 2007;13:1579–1584.

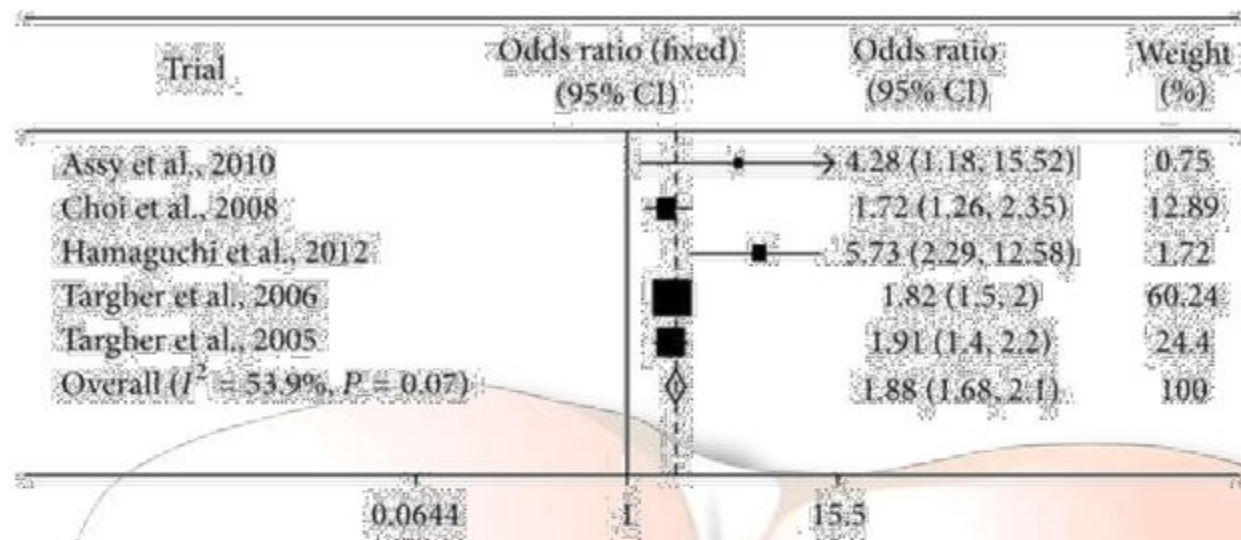
2. Ramilli S, Pretolani S, Muscari A, Pacelli B, Arienti V. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2009 Oct 14;15(38):4770–4.

3. Hickman . Altered clot kinetics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2009 Oct-Dec;8(4):331–8.

Патогенез сердечно-сосудистых осложнений

НАЖБП. Влияние на миокард.

- В исследовании случай/контроль НАЖБП, диагностированная по данным УЗИ, была связана с повышенной распространенностью фибрилляции предсердий (ФП) у стационарных пациентов с СД 2 типа, эта связь не зависела от некоторых клинических факторов риска ФП¹.
- В другом исследовании пациенты с СД 2 типа с НАЖБП показали более частое развитие случаев ФП за 10-летний период наблюдения, чем без НАЖБП.
- **НАЖБП, диагностированная по данным УЗИ, была связана с пятикратным повышением риска развития ФП** вне зависимости от наличия признаков МС и других частых факторов риска ФП².



МЕТА-АНАЛИЗ:
6 исследований
участвовало 7,042
пациента

НАЖБП является предиктором кардиоваскулярных заболеваний (odds ratio 1.88, 95% CI, 1.68 to 2.01) независимо от традиционных факторов риска кардиоваскулярных событий (odds ratio 1.50, 95% CI, 1.21 to 1.87)

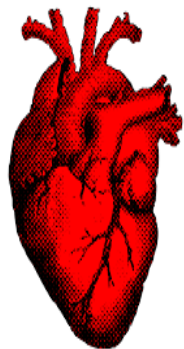
Риск развития ССЗ повышен в 4,12 раза (95% CI, 1,58–10,75, $p = 0,004$)

Гендерный анализ показывает, что риск ССЗ у женщин при наличии НАЖБП возрастает в 7,32 раза ($p < 0,029$), а у мужчин – в 3,56 раза ($p < 0,027$)

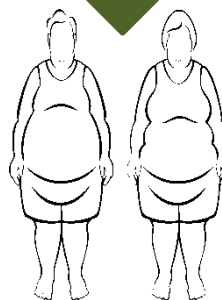
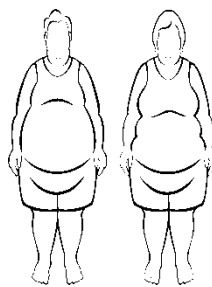
Патогенез сердечно-сосудистых осложнений НАЖБП¹. Паренхима почек.

- В систематическом обзоре и мета-анализе (n=63 902), Musso и др.¹ подтвердили, что **НАЖБП**, диагностируемая по гистологическим данным, результатам визуализационных исследований и повышению уровня печеночных ферментов, имела значимую связь с повышенным риском наличия и обнаружения ХБП.
- Кроме того, НАСГ был связан с еще большей распространенностью ХБП, чем простой стеатоз¹.

Неалкогольная болезнь печени как фактор риска коморбидности и смертности



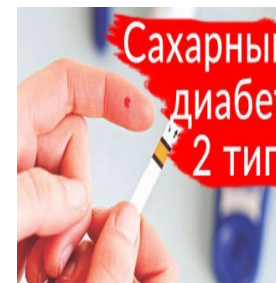
Кардио-васкулярная
смертность увеличена на
57%



Печеночная смертность
увеличена
в 5-10 раз в зависимости от
степени фиброза



риск развития сахарного диабета 2 типа
и хронических болезней почек в 2 раза



Исходы НАЖБП: НАЖБП становится одной из главных причин гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)

«Воронка» исходов НАЖБП



США, 2015:

- Причина 54,9% ГЦК – гепатит С
- Причина 16,4% ГЦК – АБП
- **Причина 14,1% ГЦК – НАЖБП**
- **Ежегодный рост в 9 2004 по 2009 гг.**
- Причина 9,5% ГЦК – гепатит В

Клинические и лабораторные признаки НАЖБП

НАЖБП на доцирротической стадии

Симптомы	Данные физикального обследования	Лабораторные критерии
- Отсутствие симптоматики (48-100% пациентов) - Незначительная боль в правом подреберье (редко) - Недомогание, слабость, усталость	Умеренная гепатомегалия	- Повышение уровня АЛТ и АСТ в 2-4 раза - Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) < 1 - Незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы у трети пациентов - Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время в пределах нормы - Низкий титр антинуклеарных антител (редко)

Неинвазивные методы диагностики стеатоза печени

Метод	Чувствительность	Специфичность	Комментарии
УЗИ ОБП	60-94%	66-97%	Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (2016 г.) – метод выбора при скрининге НАЖБП
КТ	33-93%	<60%	Малоинформативная методика
MPT	80-85%	95-100%	Высокоинформативная методика
МР-спектроскопия	>85%	>95%	Высокоинформативная и малодоступная методика. Единственный метод позволяющий неинвазивно оценить количество триглицеридов в печени

Больной М., 39 лет

- ***Жалобы:***
- **чувство сердцебиения или замирания сердца, повышенная потливость;**
- **плохое самочувствие при физических нагрузках.**

Из анамнеза заболевания

- **АГ 2 степени последние 2 года.**
- **На фоне проводимой антигипертензивной терапии сохраняется периодическое повышение АД.**
- **В течение последних 7-8 мес пытается снизить вес, безуспешно.**
- **Принимает ...сартан, ...статины.**

Из анамнеза жизни

- Не курит два года (стаж курения 16 лет).
- Алкоголем не злоупотребляет.
- Малоподвижный образ жизни
- (руководитель проектного отдела).
- Спортom не занимается (физические нагрузки плохо переносит).
- Лекарственная непереносимость: НПВП
- (периферические отеки, повышение АД)

Объективный осмотр

- Состояние удовлетворительное.
- **ИМТ=37,2 кг/м²** (вес 114кг, рост 175см)
- ОТ=112 см
- **АД 167/95мм.рт.ст**
- Пульс 84 уд в мин
- Живот безболезненный

- *Результаты лабораторных исследований:*

- ОАК- норма
- ОАМ- норма
- Общий холестерин: **6,35 ммоль/л** (**<5,0**)
- ЛПВП: **1,0 ммоль/л** (**≥1,2**)
- ЛПНП: **3,4 ммоль/л** (**<3,0**)
- Триглицериды : **2,1 ммоль/л** (**< 1,7**)
- Глюкоза натощак: **5.2 ммоль/л** (**3,5 -5,6**)
- СКФ : **95 мл /мин/1,73м 2** (**>90**)
- Креатинин : **86 ммоль/л** (**<107**)
- АЛТ: **67 МЕ** (**5-30**)
- АСТ: **71 МЕ** (**8-40**)

Результаты лабораторных исследований

- Мочевая кислота **469 мкмоль/л** (250- 450)
- ГТТ: 5,2; 5,6; 6,8 ммоль/л
- Инсулин натощак 7 мк Ед/мл (6-12)
- С-пептид 0,6 мг\мл (0,53-2,9)

- Индекс HOMA – IR 1,6 (<2,27)
- (инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) x глюкоза плазмы натощак (ммоль\л)/22,5)

- Индекс Caro 0,74 (>0,33)
- отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд\мл)

- Маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательны

Результаты инструментальных исследований

- **ЭКГ** – вольтаж достаточный, ритм синусовый , 84 в мин., эл. ось отклонена влево.
- **ЭХО КГ** : уплотнение аорты, аортального клапана, гемодинамически не значимая митральная регургитация 0 – I ст.
Диастолическая дисфункция I ст.
Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка
- ТМЖП 13мм, ТЗСЛЖ 12мм, ИММЛЖ 123 г/м²
- УЗДГ брахиоцефальных артерий – без патологии

Результаты инструментальных исследований

- **УЗИ печени**

Дистальное затухание эхосигнала

Диффузная гиперэхогенность

Увеличение эхогенности

по сравнению с почками

Нечеткость сосудистого

рисунка

Заключение –

признаки стеатоза печени



Результаты инструментальных исследований

- **Эластометрия на аппарате Фиброскан: данных за фиброз нет**
- **МРТ печени : диффузная гиподенсивность паренхимы печени, признаки жировой дистрофии печени**



Диагноз

- **ГБ II стадии. Степень АГ 2. ГЛЖ. Дислипидемия IIВ. Риск 3 (высокий). Ожирение 2 ст.**
- **НАЖБП (неалкогольная жировая болезнь печени): стеатоз**

Лечение

Лекарственная терапия ГБ:

телмисартан / амлодипин 80\10 мг

Лечение НАЖБП?

Гепатопротекторы?

Статины?



- Клинические рекомендации
- по диагностике и лечению неалкогольной
- жировой болезни печени Российского
- общества по изучению печени и Российской
- гастроэнтерологической ассоциации
- В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская¹, Ч.С. Павлов¹, И.Н. Тихонов¹, Е.Н. Широкова¹,
- А.О. Буеверов¹, О.М. Драпкина², Ю.О. Шульпекова¹, В.В. Цуканов³,
- С.Н. Маммаев⁴, И.В. Маев⁵, Л.К. Пальгова⁶

Изменение образа жизни и нормализация массы тела

- *Правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация МТ — основа лечения ИР и НАЖБП.*
- Современные гайдлайны по ведению НАЖБП, и зарубежные, и отечественные, рекомендуют начинать терапию НАЖБП с перехода на средиземноморский тип питания^{1,2}.
- Необходимо включать в обязательный рацион овощи, фрукты (учитывая их калорийность), рыбу. Также продукты, содержащие большое количество моно- и полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки. Необходимо, чтобы продукты имели низкий гликемический индекс^{1,2}.

Лечение

Диета

Физическая активность

Розувастатин 20 мг

Эссенциальные фосфолипиды

1800 мг/сут

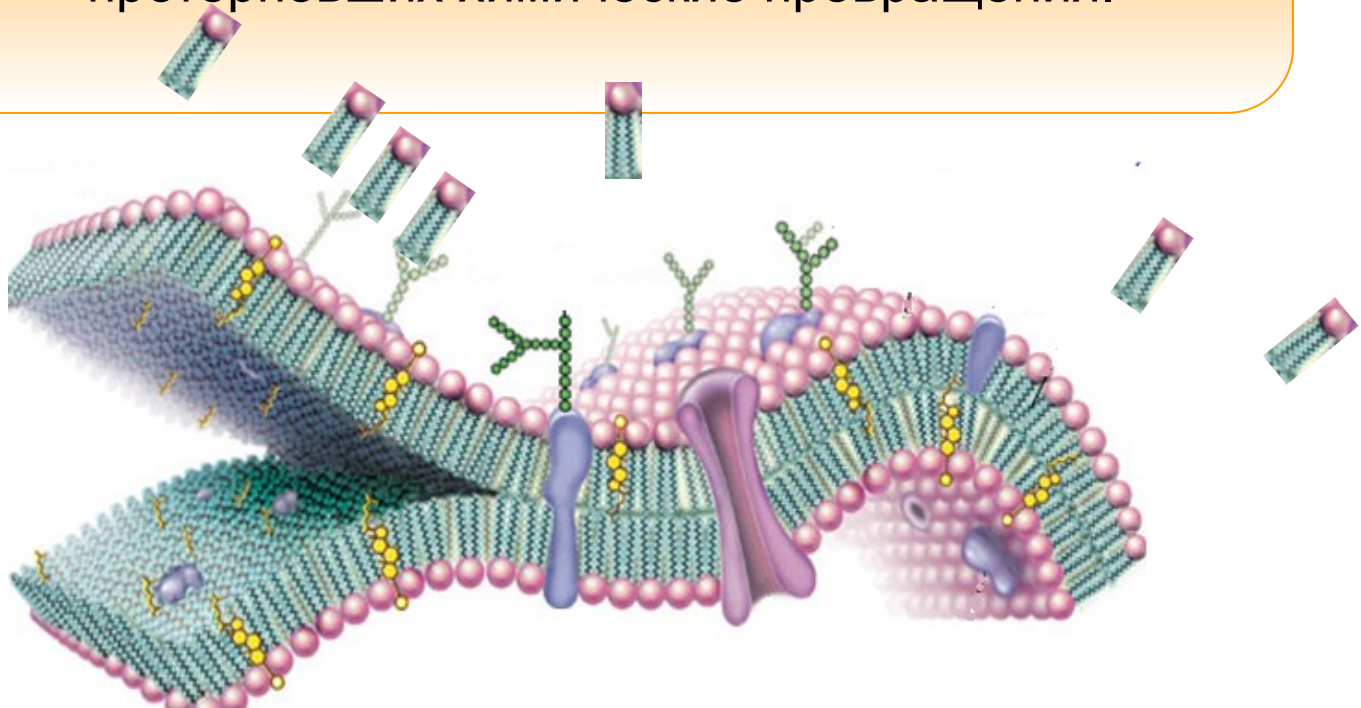
(2 капс 3 раза в день)

Доказательства эффективности фосфолипидов

Эффекты фосфолипидов	Доказательства
Мембран- и цитопротективный	(Kuntz E. et al., 1991; Kuntz E. et al., 1995; Oette K. et al., 1995; Lieber C.S., 1999; 2000): 19 исследований in vitro, 41 экспериментальных и 80 клинических исследований;
Антифибротический	Lieber C.S. et al., 1990; Lieber C.S. et al., 1994; Li J. et al., 1992; M et al., 1996; Cao Q., Lieber C.S., 1999; Lieber C.S. et al., 2002).
Антиоксидантный	(Aleynik S., Lieber C.S., 2003)
Антиапоптотический	(Mak K.M., Lieber C.S., 2003).
Гиполипидемический	(Mathur S.N. et al., 1983; Gonciarz Z. et al., 1988; Koga S. et al., 19 Holoman J. et al., 1998; Chirkin A.A. et al., 1999)
Регенераторный	(Wang X. et al., 1994; Kuntz E., 1995; Brady L. et al., 1996; Kuntz al., 1997; Cao Q. et al., 2002; Nolan B. et al, 1998; Oneta K., Lieber C.S., 1999; Poniachik J., Lieber C.S. et al., 1999; Shinuzu Y. et al., 2006)
Антицитокиновый	(Kuntz E. et al., 1991; Kuntz E. et al., 1995; Oette K. et al., 1995; Poniachik J., Lieber C.S. et al., 1999).

Эссенциальные фосфолипиды

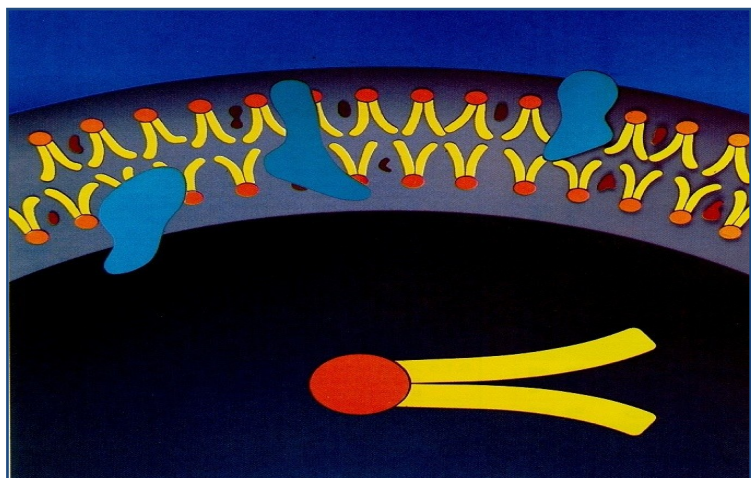
Эссенциальные фосфолипиды представляют собой материал для восстановления клеточных мембран – вместо липидов, претерпевших химические превращения.



Механизмы Эссенциальных фосфолипидов

- **Восстановление целостности мембран** гепатоцитов (повышение активности и текучести мембран, активация мембранных ферментов, повышение детоксикационного экскреторного потенциала)
 - **Антиоксидантное действие** (снижение концентрации МДА, F2-изопропанов и 4-гидроксинафтола)
- **Антифибротическое действие** (подавление активации звездчатых клеток, замедление синтеза коллагена, увеличение активности коллагеназы)
- **Нормализация обмена липидов** (снижение содержания холестерина и триглицеридов, повышение содержания липопротеинов высокой плотности – уменьшение всасывания холестерина в кишке, усиление его экскреции)
- **Улучшение микроциркуляции**, улучшение реологических свойств крови, уменьшение агрегации эритроцитов и тромбоцитов
- Усиливают метаболизм ацетальдегида
- Уменьшают синтез провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β)

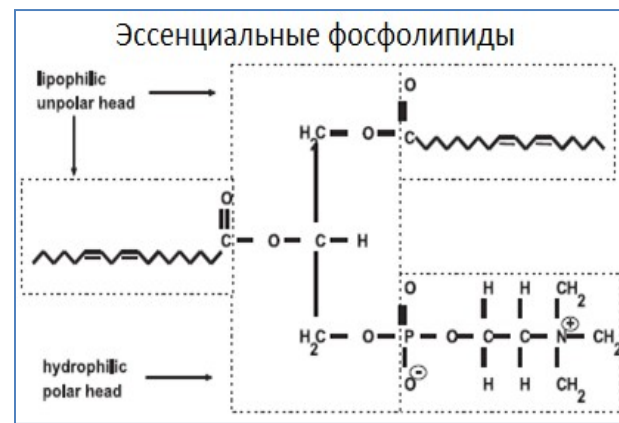
Ненасыщенные связи эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) клеточных мембран - основная мишень действия алкоголя, эко-токсинов, проникающей радиации и перекисей, которые образуются при любом хроническом воспалении или оксидативном стрессе вследствие интоксикации.



Препараты ЭФЛ содержат очищенный **концентрированный фосфатидилхолин**, который может прямо - без метаболической обработки восстанавливать ЭФЛ мембран.

Активность препаратов ЭФЛ тем выше, чем больше в них **дилиноленоилфосфатидилхолина**

Эссенциале форте Н
содержит его 76 %



Резюме

- Неалкогольная жировая болезнь печени- предиктор ССЗ
- НАЖБП - фактор риска коморбидности и смертности
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП
- Эссенциальные фосфолипиды – жизненно необходимы.....

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

