



СИБИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром

Гарганеева Наталья Петровна
д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры
общей врачебной практики и поликлинической терапии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск

VIII Съезд кардиологов Сибирского Федерального Округа
Кемерово, 10- 11 октября 2019 г.

Информация о потенциальном конflikте интересов

**Автор заявляет об отсутствии
конflikта интересов в докладе**

Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения

Клинические рекомендации



Москва, 2019

Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ,
Национальная медицинская Ассоциация по изучению Сочетанных Заболеваний,
Профессиональный фонд содействия развитию медицины “ПРОФМЕДФОРУМ”

Рабочая группа: Оганов Р.Г. (Председатель) (Москва), Симаненков В.И.* (Научный координатор проекта), Бакулин И.Г. (Санкт-Петербург), Бакулина Н.В. (Санкт-Петербург), Барбараш О.А. (Кемерово), Бойцов С.А. (Москва), Болдуева С.А. (Санкт-Петербург), Гарганеева Н.П. (Томск), Дощичин В.А. (Москва), Каратеев А.Е. (Москва), Котовская Ю.В. (Москва), Лиля А.М. (Москва), Лукьянов М.М. (Москва), Морозова Т.Е. (Москва), Переверзев А.П. (Москва), Петрова М.М. (Красноярск), Поздняков Ю.М. (Москва), Сыров А.В. (Москва), Тарасов А.В. (Москва), Ткачева О.Н. (Москва), Шальнова С.А. (Москва).

Совет экспертов: Барбараш О.А. (Кемерово), Бойцов С.А. (Москва), Денисов И.Н. (Москва), Лазебник Л.Б. (Москва), Лиля А.М. (Москва), Мартынов А.И. (Москва), Ткачева О.Н. (Москва).

Ключевые слова: сочетанные заболевания, мультиморбидность, коморбидность, факторы риска, гериатрическая коморбидность, алгоритмы диагностики, первичная и вторичная профилактика, рациональная полифармакотерапия, безопасность лечения.

Благодарности. Выражаем благодарность за помощь в научном редактировании доценту Заугольниковой Т.В. (Москва).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>

Оглавление

Введение	8
Раздел 1 Факторы риска коморбидности	9
Раздел 2 Сердечно-сосудистая коморбидность	12
Раздел 3 Метаболический синдром	15
Раздел 4 Коморбидные состояния при неалкогольной жировой болезни печени	18
Раздел 5 Стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и цереброваскулярные заболевания (сосудистая коморбидность)	22
Раздел 6 Нарушения ритма сердца у коморбидных пациентов	26
Раздел 7 Психосоциальные факторы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы	30
Раздел 8 Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и когнитивные нарушения	34
Раздел 9 Коморбидные состояния при ревматических заболеваниях	38
Раздел 10 Нежелательные явления, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: профилактика и лечение	38
Раздел 11 Коморбидные состояния при заболеваниях желудочно-кишечного тракта	47
Раздел 12 Коморбидные состояния у лиц пожилого и старческого возраста	50
Раздел 13 Полифармакотерапия при коморбидных состояниях	54
Раздел 14 Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в общеклинической практике. Алгоритм действий врача в случае развития неблагоприятных побочных реакций	60
Заключение	62

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ

НАЖБП – наиболее распространенное заболевание печени в западных странах. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности частота НАЖБП среди взрослого населения составляет от 17 до 46 % [4].

Это соответствует распространенности метаболического синдрома (**МС**) и его компонентов, которые также увеличивают риск развития тяжелой формы НАЖБП у взрослых и детей.

НАЖБП встречается и у 7 % лиц с нормальной массой тела [5], в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов, у которых тем не менее болезнь печени может прогрессировать [6].

[4] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM., 2011;

[5] Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al., 2012;

[6] Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al., 2008.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НАЖБП

Основные патофизиологические механизмы развития НАЖБП связаны с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией и включают следующие процессы:

- ⇒ Накопление избыточного количества *триглицеридов* (ТГ) и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул.

Потенциальные механизмы нарушенного баланса при НАЖБП

- ⇒ Повреждение митохондрий продуктами бетапероксисомного окисления жирных кислот
- ⇒ Повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени
- ⇒ Нарушение высвобождения ТГ из клеток печени в форме ЛПНП

Инсулинорезистентность (ИР) – ключевой фактор в развитии различных форм НАЖБП



Факторы риска развития ИР:

- генетические (рецепторы, гормоны)
- висцеральное ожирение
- переедание
- гиподинамия



НАЖБП - независимый фактор цирроза печени, СД 2 типа и атеросклероза (сердечно-сосудистых осложнений)

Висцеральный жир, воспаление жировой ткани, инсулинрезистентность



EASL Postgraduate course, ILC 2017

НАЖБП и АТЕРОСКЛЕРОЗ – хроническое системное воспаление

Ожирение и инсулинорезистентность как факторы патогенеза МС и НАЖБП



Распространенность НАЖБП в РФ выросла с 27% до 37,3%

В.Т. Ивашкин, 2015

Чаще всего НАЖБП выявляли в следующих возрастных группах:

50–59 лет (31,1%),

40–49 лет (23,6%),

60–69 лет (18,1%).

Наиболее распространенными факторами риска развития НАЖБП являются:

- Атерогенная дислипидемия (2-го типа по Фридриксену: ГТГ, ↑ ЛПНП, ↓ ЛПВП, ↑ ЛПОНП, ↑ апо-В, ↑ СЖК) — у 75,9% пациентов,
- Артериальная гипертензия — у 69,9%
- Гиперхолестеринемия — у 68,8%
- Ожирение

Распространенность СД 2 типа у взрослых

1980 г.
4,7%

2014 г.
8,5%

НАЖБП встречается –

у 2/3 пациентов с СД 2 типа

У 1/2 пациентов с дислипидемией

У 1/3 пациентов с артериальной гипертензией

У 90% и более пациентов, направляемых на бариатрические операции

Рекомендации РГА и РОПИП. Не у всех больных с НАЖБП развивается стеатогепатит. Скрининговое обследование лиц для выявления НАЖБП показано пациентам с наличием доказанных ассоциированных состояний:



- Ожирение
- Сахарный диабет 2 типа
- Дислипидемия
- Метаболический синдром (компоненты: АО, АГ, НТГ, ГТГ, ДЛП.)

Повышают риск развития НАЖБП:

- ✓ Синдром поликистоза яичников
- ✓ Гипотиреоз
- ✓ Синдром обструктивного апноэ сна
- ✓ Гипогонадизм
- ✓ Гипопитуитаризм
- ✓ Панкреатодуоденальная резекция
- ✓ Дефицит витамин Д
- ✓ Прием тамоксифена

Выделяют три основные клинико-морфологические формы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП):

- ❑ **стеатоз печени,**
- ❑ **неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)** (клинически прогрессирующая форма с исходом в цирроз, ГЦ рак, ССО)
- ❑ **цирроз печени (ЦП)**

ДИАГНОСТИКА НАЖБП – МНОГОШАГОВЫЙ ПРОЦЕСС
Гистология – золотой стандарт диагностики

Критерий АБП- употребление алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин. НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом. Ряд авторов (Буеверов А.О., Богомоллов П.О., Маевская М.В., 2009) предлагают считать **НАЖБП одной из составляющих МС.**

Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов и др. 2016)

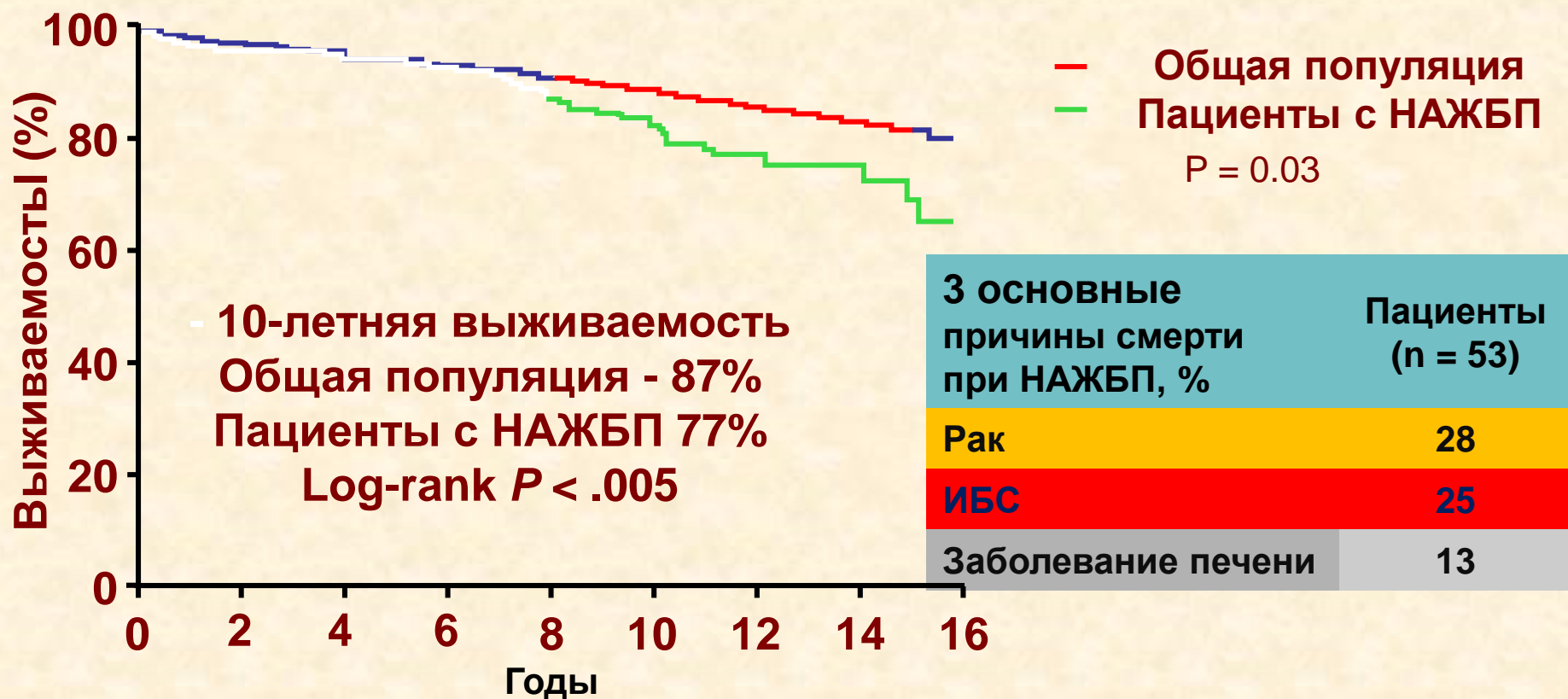
Гепатологические риски НАЖБП актуальны на стадии стеатоза



- Прогрессирование НАЖБП приводит к развитию цирроза и рака печени и смерти от них.
- До стадии цирроза НАЖБП имеет обратимый характер и патологический процесс можно повернуть вспять, поэтому лечение нужно начинать как можно раньше.^{4,5}

Смертность у пациентов с НАЖБП

- 420 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу с популяцией в Миннесоте, наблюдение 7.6 ± 4.0 лет



Влияние стадии НАЖБП на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертность

Анализ частоты ССЗ и смертности больных (n=900 000) в Великобритании, период наблюдения 14 лет

Пациенты с НАЖБП (n= 2701)

Стеатоз (n= 1 294)

НАСГ (n= 122)

ЦП (n= 1 285)

Смертность от сердечно-сосудистых осложнений у больных с НАЖБП:

14,5%

22,1%

53,1%

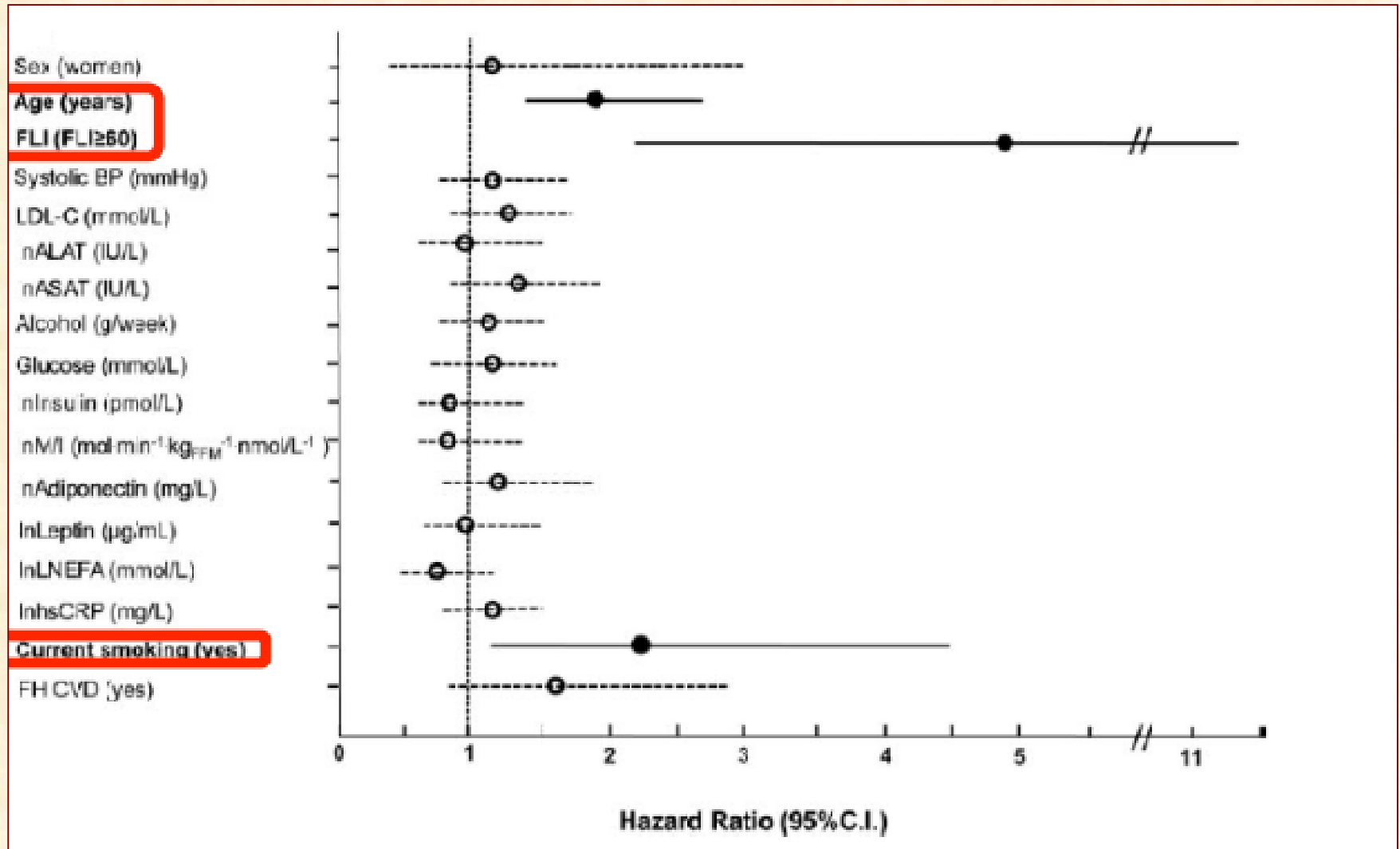
Стадия НАЖБП коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Необходимо выявлять и лечить больных на ранних стадиях НАЖБП

Ишемическая болезнь сердца и НАЖБП

Factors associated with coronary artery disease				
Factors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Value
Fatty liver	3.07 (2.09 to 4.51)	<0.001	2.31 (1.46 to 3.64)	<0.001
Age (years)	1.03 (1.02 to 1.05)	<0.001	1.05 (1.03 to 1.07)	<0.001
Male gender	2.44 (1.66 to 3.60)	<0.001	2.60 (1.65 to 4.09)	<0.001
Smoking	1.45 (0.96 to 2.20)	0.081		
Alcohol	0.84 (0.51 to 1.38)	0.48		
Diabetes	2.29 (1.46 to 3.61)	<0.001	1.45 (0.84 to 2.51)	0.18
Hypertension	1.38 (0.94 to 2.02)	0.098		
Systolic blood pressure (mm Hg)	1.01 (1.00 to 1.02)	0.14		
Diastolic blood pressure (mm Hg)	1.01 (1.00 to 1.03)	0.091		
Body mass index (kg/m ²)	1.02 (0.97 to 1.07)	0.54		
Waist circumference (cm)	1.03 (1.01 to 1.05)	0.004	0.99 (0.97 to 1.02)	0.56
Fasting glucose (mmol/l)	1.21 (1.07 to 1.37)	0.002	1.12 (0.98 to 1.28)	0.092
Total cholesterol (mmol/l)	0.88 (0.76 to 1.03)	0.12		
HDL-cholesterol (mmol/l)	0.20 (0.11 to 0.36)	<0.001	0.25 (0.13 to 0.48)	<0.001
LDL-cholesterol (mmol/l)	1.04 (0.84 to 1.29)	0.70		
Triglycerides (mmol/l)	0.99 (0.85 to 1.15)	0.87		
Creatinine (μmol/l)	1.00 (1.00 to 1.01)	0.16		
Alanine aminotransferase (IU/l)	1.01 (1.00 to 1.02)	0.005	1.01 (1.00 to 1.02)	0.044

- В исследование вошли 612 пациентов, которым выполнена коронарография
- Наличие НАЖБП связано с развитием ИБС

Индекс жировой инфильтрации печени и ранний атеросклероз сонных артерий



1012 участников без гипертензии, диабета, ССЗ и дислипидемии

**Приказ Минздрава РФ от 13.03.2019 № 124н
«Об утверждении порядка проведения
профилактического медицинского осмотра и
диспансеризации определенных групп
взрослого населения»**

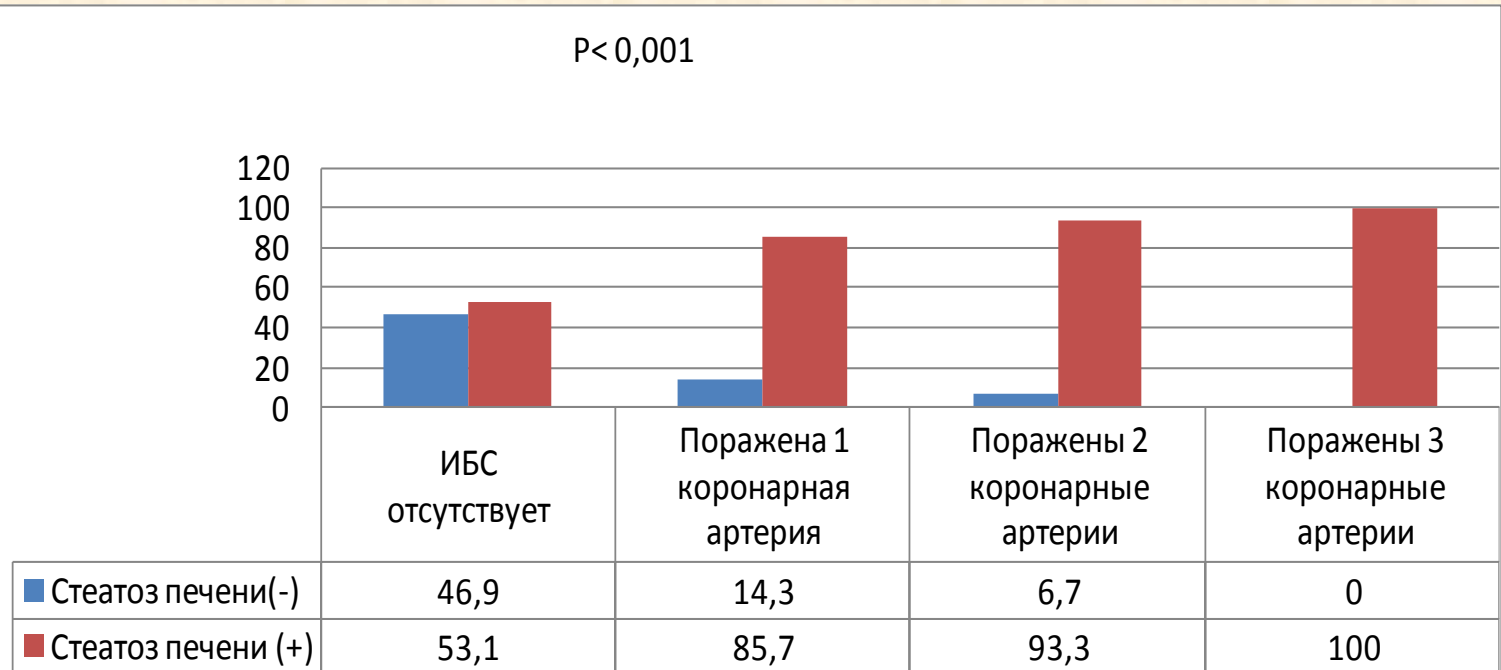
Второй этап диспансеризации:

Дуплексное сканирование брахицефальных артерий (на выявления бессимптомного поражения ОМ)

➤ **в случае наличия указания или подозрения на перенесенное ОНМК по результатам анкетирования,**

➤ **для мужчин от 45 лет и старше и женщин старше 54 лет при наличии комбинации трех факторов риска: АГ, ДЛП, ИМТ или ожирение**

Ишемическая болезнь сердца и НАЖБП



***НАЖБП - независимый фактор развития и степени поражения коронарных артерий у 92 пациентов с острым коронарным синдромом**

РЕКОМЕНДАЦИИ

Нездоровый образ жизни – главная причина развития и прогрессирования НАЖБП, поэтому оценка режима питания и физической активности является важной частью комплексного скрининга заболевания **(A1)**

Прием УДХК в дозе 15-20 мг/кг/сут улучшает печеночные пробы и прогностические маркеры. Учитывается возможность канцеропревенции. Но не доказано влияние на выживаемость больных.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В виде монотерапии и комбинации с другими препаратами

Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO поддиагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени* // Journal of Hepatology 2016; 64:1388–1402

Терапия первой линии – модификация образа жизни

- Здоровое гипокалорийное питание (низкое содержание жиров или низкое содержание углеводов или средиземноморская диета) + физическая активность
- Изменение пищевого рациона позволяет длительно поддерживать снижение веса и уменьшение стеатоза
- Изменение образа жизни – важная мера контроля гликемии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и гепатоцеллюлярного рака
- Поведенческая терапия (психотерапия)

Chalasanani N, et al. Hepatology. 2012;55:2005-2023.

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of NAFLD.

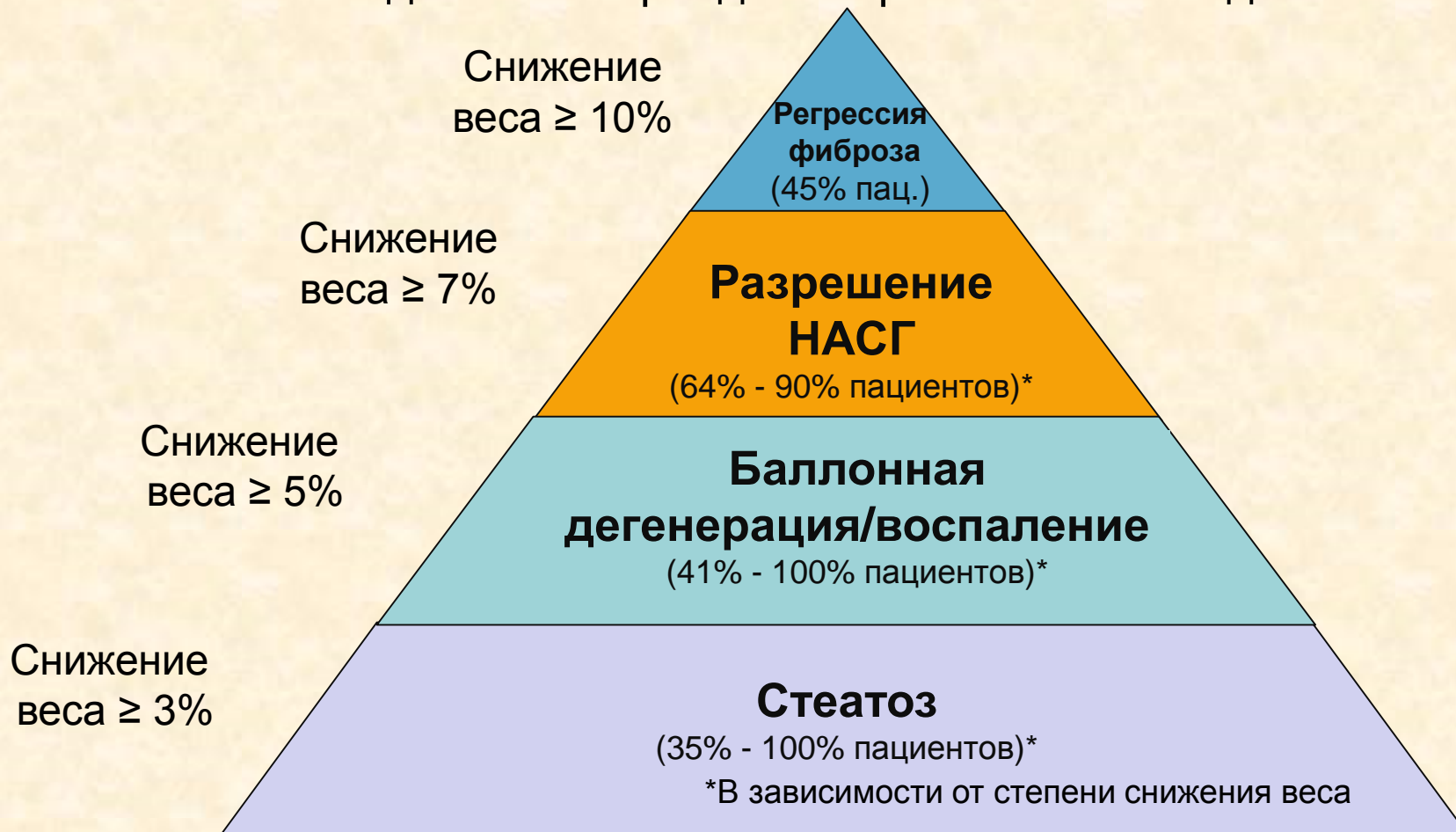
J Hepatol 2016;64;(6)1388-1402.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП РОПИП и РГА, РЖГГК, 2016;2:24-42.

EASL Postgraduate course, 2017

Снижение веса приводит к регрессии стеатоза, фиброза и разрешению НАСГ

Анализ данных 4-х рандомизированных исследований



Гетерогенность НАЖБП обуславливает отсутствие единого общепринятого стандарта лечения НАЖБП. **Лечение НАЖБП должно преследовать две основные цели:**

- 1) профилактика прогрессирования заболевания печени
- 2) профилактика кардиометаболических осложнений.

Изменение образа жизни + медикаментозная терапия НАЖБП, направленная на

- повышение чувствительности тканей к инсулину
- уменьшение степени повреждения печени (препараты с мембранстабилизирующим и антиоксидантным действием).

В частности, **Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)** – известная как гепатопротекторное средство, обладающее pleiotropic свойствами, определяющими эффективность в терапии НАЖБП: цитопротективным в отношении гепатоцитов, антиоксидантным и антифибротическим.

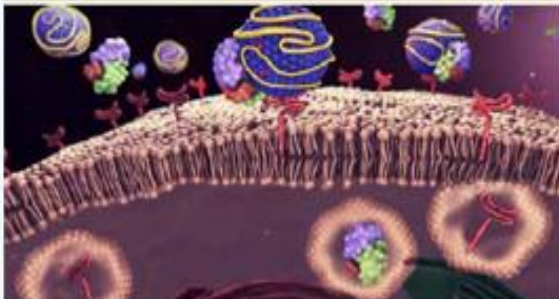
Медикаментозное лечение НЖБП в условиях коморбидности

Клинические ситуации	Препараты
Прогрессирующее течение НАЖБП	Пиоглитазон, 30 мг/сут
	Токоферола ацетат, 800 МЕ/сут
НАЖБП с ожирением	Орлистат, 360 мг/сут.
НАЖБП с сахарным диабетом 2 типа	Инсулиновые сенситайзеры (метформин, тиазолидинионы, пиоглитазон); антагонисты GLP-1: лираглутид, эксенатил
НАЖБП с гиперхолестеринемией	Статины (аторвастатин, розувастатин, эзетимиб)
НАЖБП с синдромом внутрипечечного холестаза	Урсодезоксихолевая кислота, 500-750 мг/сут (препарат УРСОСАН®)
НАЖБП с артериальной гипертензией	Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (телмисартан, лозартан, ирбесартан); Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

3 уровня действия УДЖК (УРСОСАНА)

Клеточный:

- гепатоциты
- холангиоциты
- эпителиоциты слизистой оболочки ЖКТ



Высокое сродство к клеточной мембране, взаимодействует с клеточными иммунными рецепторами, рецепторами апоптоза, фиброгенеза и гистосовместимости. Связывает свободные радикалы

- Гепатопротективный / цитопротективный (встраивание в клеточную мембрану)
- Антифибротический
- Иммуномодулирующий
- Антиапоптотический
- Антиоксидантный
- Антихолестатический (устранение гепатоцеллюлярного холестаза)
- Гипохолестеринемический (снижение синтеза холестерина в печени)
- Антиканцерогенный

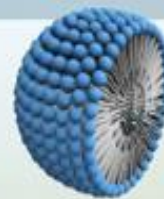
Внутрипросветный:

- просвет желчевыводящих путей
- просвет ЖКТ



Образует мицеллы с токсичными желчными кислотами, холестерином

- Цитопротективный (образование смешанных мицелл)
- Антихолестатический (устраняет дуктулярный холестаз)
- Литолитический
- Гипохолестеринемический (снижение всасывания холестерина в кишечнике, увеличение экскреции с желчью)



Сигнальный:

- FXR - рецепторы
- TGR 5 - рецепторы



Конкурентно связывается с рецепторами (FXR рецепторы кишечника и TGR-5 рецепторами)

- Регуляция / нормализация обмена липидов
- Регуляция чувствительности тканей к инсулину / снижение инсулинорезистентности

Таким образом, активное применение УДХК - препарата (УРСОСАН®) при НАЖБП основано на **плейотропных эффектах молекул и их многофакторного действия:**

- цитопротективном,
- мембраностабилизирующем,
- антихолестатическом,
- антиокислительном,
- антиапоптотическом
- гипохолестеринемическом – нормализующим липидный обмен за счет активации FXR - рецептора (фарнезоидный X-ассоциированный рецептор) и рецептора TGR 5 (гетероциклические агонисты рецепторов желчных кислот - мембранный рецептор желчных кислот).

Урсодезоксихолевая кислота, синтезированная в 60-е годы XX века как холеретик, в дальнейшем с учетом доказанных плейторных эффектов, убедительно показала как наиболее эффективное из известных гепатотропных препаратов.

Воздействие УДХК на патофизиологические процессы



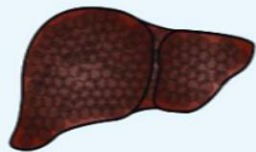
Урсодезоксихолевая кислота (УРСОСАН)

Воздействие на:

накопление жира и метаболический стресс;
оксидативный стресс и воспаление;
прогрессирование фиброза

Помимо множественных механизмов защиты печени, УДХК обладает уникальным собственным гипохолестеринемическим эффектом и влиянием на инсулинорезистентность

Через FXR-рецептор (фарнезоидный X-рецептор желчных кислот) УДХК (Урсосан) воздействует на множество процессов



ФИБРОЗ

- ↓ Активация stellate клеток
- ↑ апоптоз stellate клеток
- ↓ фиброгенез
- ↑ деградация матрикса

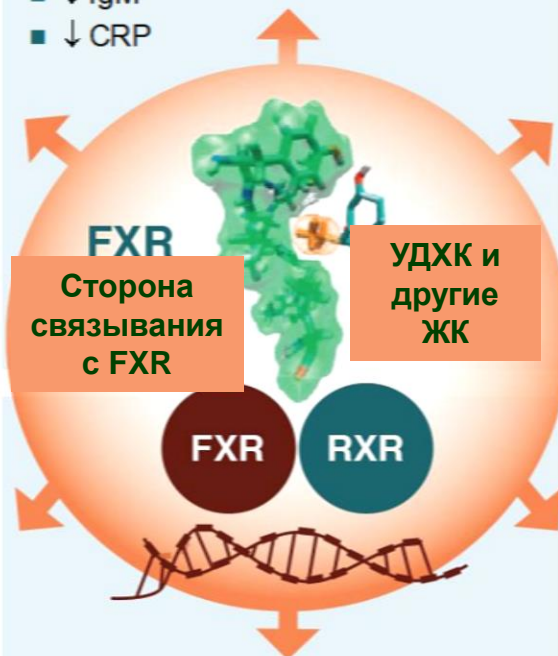


МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

- ↓ Синтез триглицеридов
- ↑ Клиренс триглицеридов
- ↓ Образование ЛПОНП

Воспаление

- ↓ NF-κB
- ↓ TNF α , IL-1 β , IL-17, IFN- γ , etc.
- ↓ IgM
- ↓ CRP

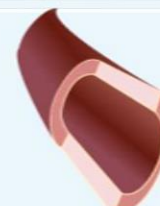


FXR
Сторона
связывания
с FXR

УДХК и
другие
ЖК

МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ

- ↑ Чувствительность к инсулину
- ↑ Продукция инсулина
- ↓ Печеночный глюконеогенез



АТЕРОСКЛЕРОЗ

- ↑ Вазодилатация (eNOS)
- ↓ Воспаление (COX-2, IL-1)
- ↓ Кальцификация (JNK)
- ↓ Миграция гладкомышечных клеток



ГОМЕОСТАЗ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

- ↑ Секреция желчных кислот
- ↓ Всасывание желчных кислот

УДЖК (УРСОСАН®) – препарат с доказанными уникальными плейотропными эффектами – оптимальный выбор для коморбидного пациента

Гепатопротективный Цитопротективный

- Уменьшает степень воспаления, стеатоза и фиброза печени – снижает уровень АЛТ и АСТ
- Предотвращает прогрессирование НАЖБ из стеатоза в стеатогепатит и цирроз

Антиоксидантный
Антифибротический
Антихолестатический
Иммуномодулирующий
Антиапоптотический
Антиканцерогенный

Литолитический



Гипохолестеринемический

- Снижает ТКИМ
- Повышает уровень ЛПВП
- Снижает уровень ХС, ТГ, ЛПНП

Гипогликемический

- Снижает инсулинорезистентность



Коморбидный пациент с НАЖБП, помимо печеночных рисков, подвержен выраженным сердечно-сосудистым рискам, что требует особого подхода к выбору терапии

Ведущие гастроэнтерологи и терапевты призывают к назначению препаратов с плеiotропными эффектами¹:

- **Воздействует на множественные риски пациентов с НАЖБП¹**
- **Снижает риск лекарственных поражений печени¹**
- **Увеличивает эффективность терапии за счёт большей приверженности к лечению²**

Российское мультицентровое
рандомизированное плацебо-
контролируемое исследование «РАКУРС»
«Изучение влияния урсодезоксихолевой
кислоты на эффективность и безопасность
терапии статинами у больных с
заболеваниями печени, желчного пузыря, и /
или желчевыводящих путей
с использованием препарата УРСОСАН»¹

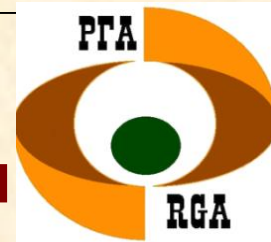


Исследована эффективность УДХК у больных НАЖБП и НАСГ в отношении
снижения активности трансаминаз и улучшения гистологической картины
печени (снижение степени стеатоза)

¹ С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Л.Ю. Дроздова, О.В. Лерман, В.А. Невзорова, И.И. Резник, Г.В. Шавкута, Д.А. Яхонтов, Рабочая группа исследования РАКУРС.
<http://www.ursosan.ru/Issledovanie-Rakurs-/>

¹ Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В. и др. Исследование РАКУРС: // Терапевт. арх. 2014. № 12. С. 48–52.

По данным исследования «Ракурс» с применением препарата УРСОСАН и других исследований УДХК – открыты перспективы использования УДХК при НАЖБП

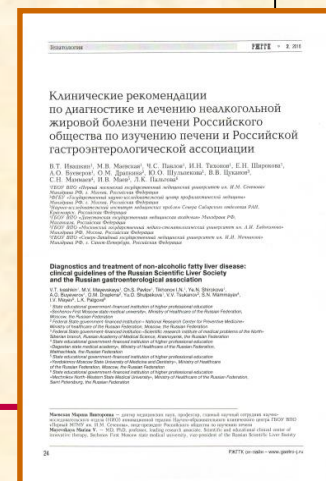


- УДХК улучшает течение НАЖБП и ассоциированных с ней ожирения и ДЛП, способствует коррекции дислипидемии и снижению дозы дозы статинов (в комбинации со статинами).
- Терапия УДХК уменьшает выраженность стеатоза и, по некоторым данным, фиброза, печени.
- Оказывает позитивное влияние метаболические показатели, определяющие риск сердечно-сосудистых осложнений.
- Препарат отличается хорошей переносимостью.



□ Благодаря высокой эффективности и большой доказательной базе УРСОСАН (УДХК) включен в ряд Клинических Рекомендаций в список препаратов, используемых для медикаментозного лечения НАЖБП

«Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, И.Н. Тихонов и др. 2016)»





Клинические рекомендации

Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации

Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Секция “Сочетанные патологии”

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6)



В Российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата **«Урсосан»** показало, что целевые уровни ХС-ЛПНП среди больных с высоким сердечно-сосудистым риском, принимавших УДХК, к концу 6-месячного периода терапии достигнуты у 37%, в то время как среди не принимавших препарат – у 20% ($p=0,001$).

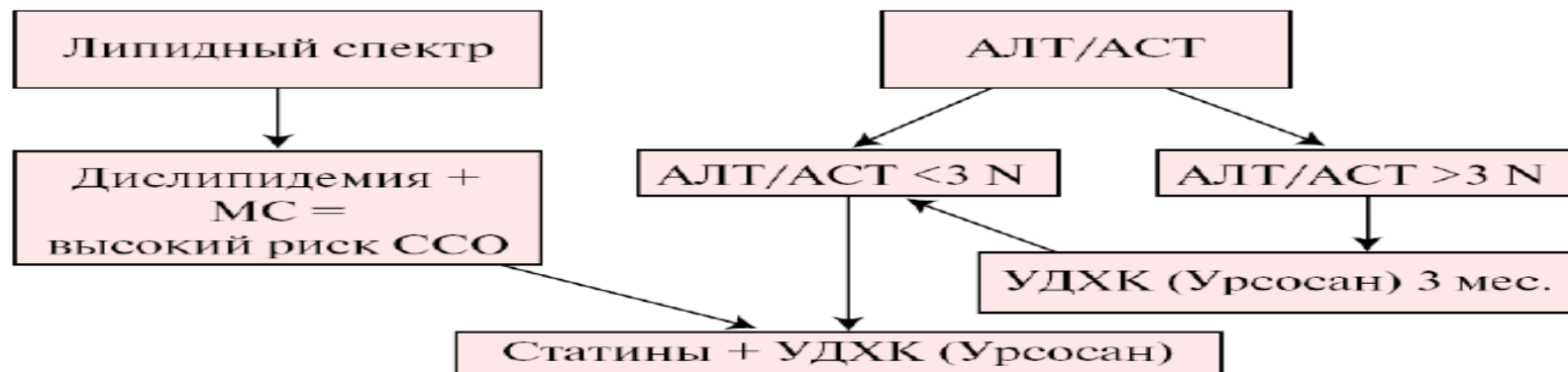
Вторичный анализ результатов исследования РАКУРС показал, что значимое и более выраженное снижение показателей ОХС и ХС-ЛПНП на фоне приема **Урсосана** по сравнению с монотерапией статинами наблюдается как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита.

Благодаря плейотропным эффектам УДХК (Урсосан) названа в качестве патогенетически обоснованной терапии НАЖБП



- ✓ Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) у пациентов с НАЖБП является патогенетически обоснованным.
- ✓ Накоплена убедительная доказательная база эффективности и мультитаргетности для препаратов УДХК, что позволяет назначать их у коморбидного пациента с НАЖБП.
- ✓ Показано, что на фоне УДХК у больных НАСГ снижается уровень АЛТ и уменьшается выраженность стеатоза.
- ✓ УДХК — лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее существенных побочных эффектов.

Схема терапии пациентов с НАЖБ и высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском



1. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. (Клинические рекомендации, 2019)
2. Марцевич С. Ю. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты // Тер. архив. 2014;12:48-52. doi:10.17116/terarkh2014861248-52.

Алгоритм применения Урсосана у пациентов с НАЖБП и выраженным атеросклерозом

По данным клинических рекомендаций РОПИП (2016), Клинических рекомендаций «Коморбидная патология в клинической практике» (2019)



Маевская М. В., Ивашкин В. Т. и соавт. «Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Место урсодезоксихолевой кислоты» — Терапевтический архив, №2, 2019.

Таблетки УРСОСАН® ФОРТЕ — специально для пациентов с высокой массой тела и НАЖБП

УРСОСАН® ФОРТЕ — большой друг больших людей



**Урсосан как Средство Профилактики
атЕросклероза, стеатоза и фиброза печени у
пациентов на разных стадияХ неалкогольной
жировой болезни печени**

***Международная мультицентровая
неинтервенционная наблюдательная
Программа УСПЕХ***

**Исходные данные - 183 пациента с НАЖБП
Период лечения – 6 месяцев: Урсосан® 15мг/кг массы тела**

**Научный руководитель наблюдательной Программы:
академик РАН, профессор В. Т. Ивашкин**

Координаторы проекта:

**проф. Маевская М.В., д.м.н. Надинская М.Ю., проф. Нерсесов А.В.
проф. Чесноков Е. В., д.м.н. Пирогова И. Ю.**

«УСПЕХ» - ВЫВОДЫ

Лечение больных с НАЖБП (преимущественно на стадии стеатоза печени) препаратом Урсосан® (урсодезоксихолевая кислота) в дозе 15 мг/кг массы тела:

⇒ Улучшает состояния печени:

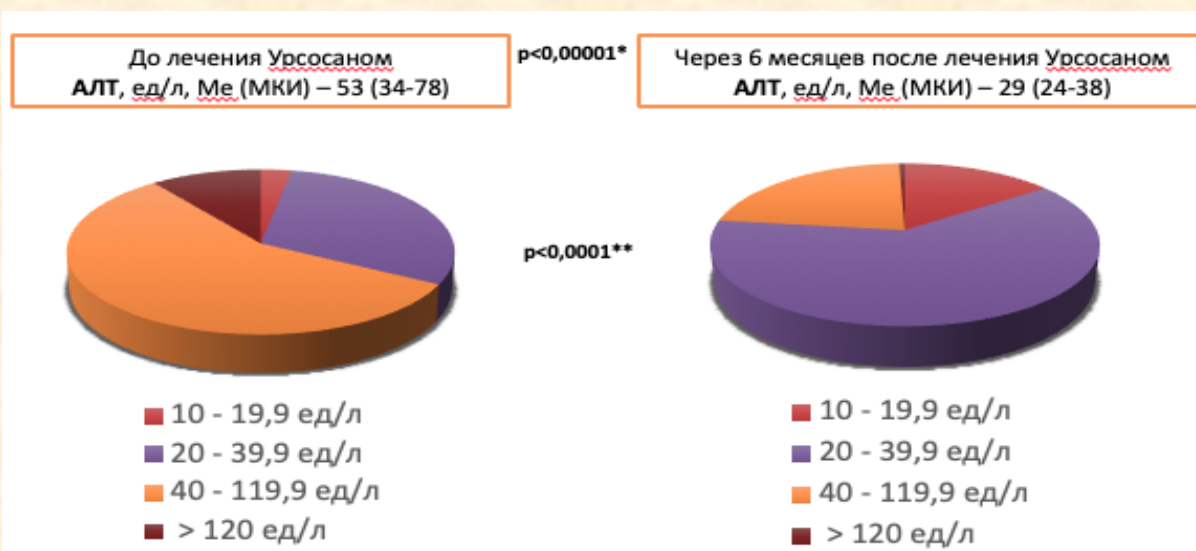
- ✓ уменьшает воспаление (статистически значимое снижение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП)
- ✓ уменьшает стеатоз (уменьшение индекса FLI)
- ✓ уменьшению эффектов липотоксичности и фиброза печени;
- ✓ предотвращает прогрессирование фиброза (отсутствие прогрессирования индекса NFS);

⇒ Улучшает показатели, определяющие риск сердечно-сосудистых осложнений

- ✓ оказывает метаболический эффект, модулирует показатели липидного спектра
- ✓ уменьшает толщину комплекса интимы-медиа
- ✓ на 20% снижает сердечно-сосудистые риски по модифицированной Фрамингемской шкале у пациентов высокого и очень высокого риска, в большей степени, у пациентов российской популяции и женщин

Все эти эффекты способствуют предотвращению прогрессирования НАЖБП в цирроз и ГЦК, обеспечивают профилактику развития/ прогрессирования атеросклероза и уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений.

Лечение УДХК (Урсосаном®) оказывает противовоспалительное действие на патологический процесс в печени



АСТ (аспартатаминотрансфераза)



ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза)

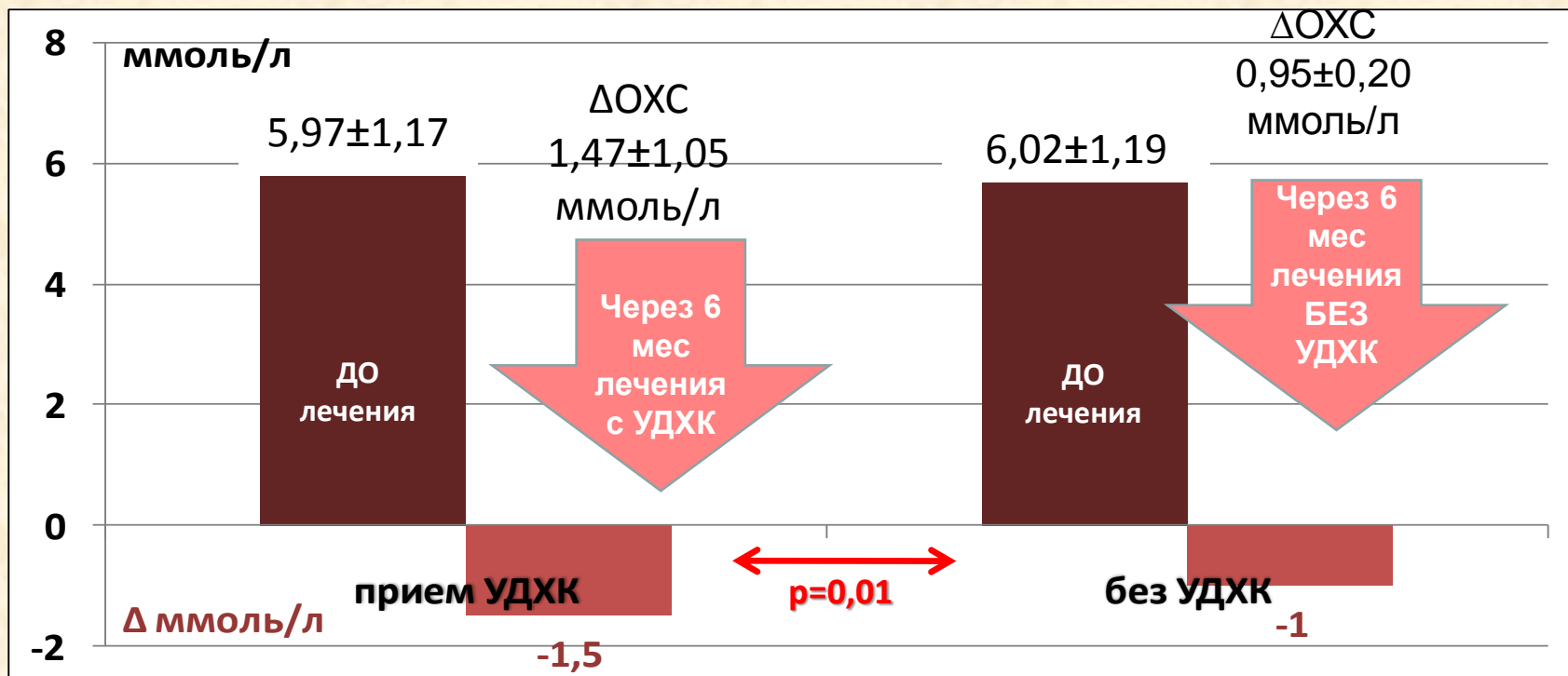


****Критерий Уилкоксона; ** Критерий МакНемара**

Применение УДХК (Урсосан в дозе 15 мг/кг/сут) у пациентов с атеросклерозом высокого и очень высокого ССР с НАЖБП позволяет повысить контроль над уровнем холестерина

Результаты когортного российского исследования «РАКУРС»

Урсосан в комбинации со статинами – оказывает в 1,5 раза более эффективное липидоснижающее действие, чем монотерапия статинами



С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Л.Ю. Дроздова и др. Рабочая группа исследования, 2014 РАКУРС. <http://www.ursosan.ru/Issledovanie-Rakurs/>

УДХК (Урсосан®) модулирует липидный спектр

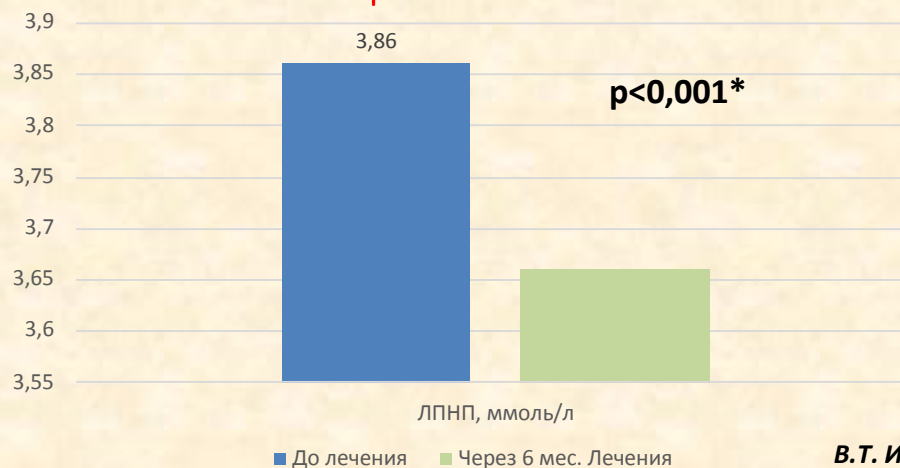
Уровень общего холестерина статистически значимо снизился через 6 мес лечения



Уровень триглицеридов статистически значимо снизился через 6 мес лечения



Уровень липопротеинов низкой плотности статистически значимо снизился через 6 мес лечения



* Критерий Уилкоксона, исключены статистические выбросы

В.Т. Ивашкин и соавт. Программа УСПЕХ

Лечение УДХК (Урсосаном®) приводит к уменьшению толщины комплекса «интима-медиа»

До лечения ТКИА
Me: 0,985±0,243 ммоль/л

$p < 0,013$, Критерий Уилкоксона

Через 6 мес лечения ТКИА
Me: 0,968±0,237 ммоль/л



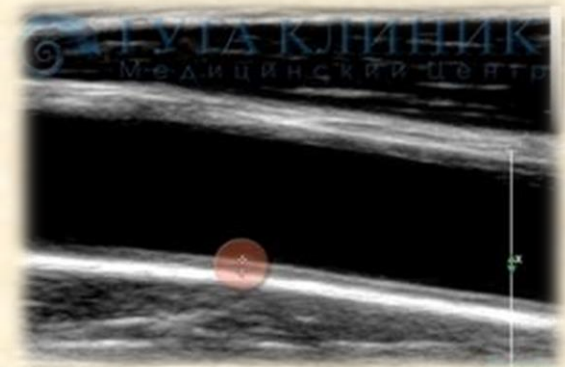
ДЕЙСТВИЕ УДЖК НА ТОЛЩИНУ ИНТИМЫ-МЕДИИ (ТИМ) СОННЫХ АРТЕРИЙ и ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

30 пациентов с гистологически доказанным НАСГ и 25 здоровых лиц (контроль) в течение 6 месяцев получали УДЖК в дозе 15 мг/кг/сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

- снижение значений «печеночных тестов»
- значимое уменьшение инсулинорезистентности
- значимое повышение уровня ЛПВП
- значимое повышение уровня Apo1
- значимое уменьшение ТИМ сонных артерий
- тенденция к снижению отношения apo B/A1
- отсутствие статистически значимых изменений ИМТ и ОТ
- отсутствие статистически значимых изменений уровня ТГ, ОХС, ЛПНП, apo B



УДЖК у больных с неалкогольным стеатогепатом приводит к статистически значимому уменьшению ТИМ сонных артерий, что реализуется через уменьшение инсулинорезистентности, повышение уровней ЛПВП – apo A1

Мета-анализ: Оценка влияния УДХК на гликемические параметры в различных клинических исследованиях PubMed-Medline, SCOPUS, Web of Science и Google Scholar

Мета-анализ: 7 исследований, 8 методов лечения

Значительное снижение уровня глюкозы натощак после терапии УДХК

WMD: -3.30 mg/dL, 95% CI: -6.36, -0.24, $p = 0.034$; $I^2 = 28.95\%$

Мета-анализ 2 методов лечения

Значительное снижение концентрации гликированного гемоглобина(HbA1c)

WMD: -0.41% mg/dL, 95% CI: -0.81, -0.01, $p = 0.042$; $I^2 = 0\%$

Мета-анализ 4 методов лечения

Снижение в плазме крови уровня инсулина

WMD: -1.50 mg/dL, 95% CI: -2.81, -0.19, $p = 0.025$; $I^2 = 67.90\%$

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) значительно снижает содержание глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина(HbA1c) и инсулина, что положительно влияет на гомеостаз глюкозы

ВЫВОДЫ

НАЖБП – характеризуется прогрессирующим повреждением печени (развитием цирроза печени ГЦ рака), но также связано с развитием основных внепеченочных осложнений, среди которых **ССО вносят основной вклад в смертность населения.**

НАЖБП ассоциирована не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и является фактором их патогенеза

НАЖБП является и причиной, и следствием развития МС и его отдельных компонентов. Существует четкая доказанная ассоциация между НАЖБП/ НАСГ и АГ, СД2 и атеросклерозом/ и сердечно-сосудистыми осложнениями

НАЖБП способствует прогрессированию АГ, СД2 и ССО как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита и выраженного фиброза. Более тяжелое течение НАЖБП ассоциировано с более серьезным риском кардио-метаболических и СС осложнений.

ВЫВОДЫ

Клинически значимая ассоциация НАЖБП с кардио-метаболическими осложнениями делает необходимым тщательное обследование таких пациентов с целью ранней диагностики и профилактики АГ, СД и атеросклероза.

В международных исследованиях (в т.ч. Российских) доказана способность препарата **Урсосан** снижать как гепатологические риски у больных с НАЖБП, так и риски смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Новые данные о патогенезе НАЖБП позволяют рассматривать УДХК (**Урсосан**) как препарат комплексной патогенетической терапии НАЖБП у коморбидных пациентов.

УДХК (**Урсосан**) может быть использован в качестве средства профилактики развития клинически значимого атеросклероза, доказав свою эффективность в комбинации со статинами.

**«Люди, которые заняты возвращением здоровья другим людям,
выказывая удивительное единение мастерства и человечности,
стоят превыше всех великих на этой земле»**

Вольтер

Благодарю за внимание!



СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

www.ssmu.ru

Мы учим и лечим с 1888 года



Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ
Национальная медицинская Ассоциация по изучению Сочетанных Заболеваний
Профессиональный фонд содействия развитию медицины «ПРОФМЕДФОРУМ»

Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения Москва. 2019

Серия исследований, проведенных при использовании УДХК под торговым наименованием **Урсосан**, позволила разработать тактику терапевтических действий.

При повышении АЛТ и АСТ более чем в 3 раза от верхних границ нормального уровня необходимо провести 3-месячный курс лечения УДХК, Затем, при достаточном снижении уровней аминотрансфераз, дополнительно назначить статин. Если повышение АЛТ и АСТ находится в диапазоне 1-3 нормы, можно сразу начинать лечение с комбинированной терапии, включающей статин и **Урсосан**, что отражено в алгоритме ведения пациентов с НАЖБП и ДЛП.

Спектр НАЖБП и сопутствующие заболевания

Заболевание	Подклассы	Наиболее распространенные сопутствующие заболевания
НАЖБП	<p>НАЖГ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стеатоз • Стеатоз и незначительное лобулярное воспаление <p>НАСГ (неалкогольный стеатогепатит)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ранняя стадия НАСГ: фиброз отсутствует или незначительный (F0-F1) фиброз • Фиброзная стадия НАСГ: значительный ($\geq F2$) или выраженный ($\geq F3$, мостовидный) фиброз • Цирроз на фоне НАСГ (F4) <p>Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • АБП – алкогольная болезнь печени • Лекарственная жировая болезнь печени • Жировой гепатоз на фоне HVC-инфекции (генотип 3) • Другие • Гемохроматоз • Аутоиммунный гепатит • Целиакия • Болезнь Вильсона-Коновалова • А-/гипобеталипопротеинемия, липоатрофия • Гипопитуитаризм, гипотиреоз • Голодание, парентеральное питание • Врожденные нарушения метаболизма (болезнь Вольмана – дефицит лизосомной кислой липазы)

Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени*// Journal of Hepatology 2016; 64:1388–1402

РЕКОМЕНДАЦИИ

С учетом системы оценки качества (класс и уровень)
доказательности

- Пациентов с ИР и/или метаболическими факторами риска (ожирение или метаболический синдром, МС) необходимо обследовать на НАЖБП, которую диагностируют на основе выявления избыточного жира в печени **(A1)**
- Пациентам со стеатозом необходим скрининг на предмет вторичных причин НАЖБП, в том числе тщательная оценка потребления алкоголя. Нужно всегда учитывать взаимодействие между умеренным потреблением алкоголя и метаболическими факторами в развитии болезни **(A1)**
- Рекомендуется идентифицировать другие хронические заболевания печени, сопутствующие НАЖБП, поскольку они создают основу для более серьезных повреждений печени **(B1)**

РЕКОМЕНДАЦИИ

С учетом системы оценки качества (класс и уровень)
доказательности

- ❑ Всех пациентов со стеатозом необходимо обследовать на **наличие проявлений МС независимо от уровня ферментов печени**. Больным с постоянным повышенным уровнем ферментов следует проводить скрининг для выявления НАЖБП, поскольку она является основной причиной неожиданного повышения уровня печеночных ферментов **(A1)**
- ❑ В стандартный план обследования пациентов с ожирением или МС необходимо включать анализ ферментов печени и/или УЗИ для выявления НАЖБП. У пациентов высокого риска (возраст >50 лет, СД2, МС) целесообразно интенсивное выявление тяжелой формы заболевания – НАСГ, отягощенного фиброзом **(A2)**

Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO поддиагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени* // Journal of Hepatology 2016; 64:1388–1402

Механизмы действия УДХК (Урсосана) при НАЖБП

Патогенез НАЖБП	ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ – УДХК (УРСОСАНА)
ЦИТОЛИЗ	ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫЙ, ЦИТОПРОТЕКТИВНЫЙ <ul style="list-style-type: none">✓ Стабилизация мембран клеток путем встраивания УДХК в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита и холангиоцита✓ Защита гепато- и холангиоцита от повреждающего действия гепатотоксичных факторов (вирусы, лекарственные препараты, алкоголь, другие токсичные вещества)
ГИПЕРХОЛЕС-ТЕРИНЕМИЯ	ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКИЙ <ul style="list-style-type: none">✓ Снижение синтеза холестерина в гепатоцитах✓ Снижение всасывания холестерина в кишечнике✓ Снижение экскреции холестерина в желчный пузырь
ИЗБЫТОЧНЫЙ АПОПТОЗ	РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА (антиапоптотический) <ul style="list-style-type: none">✓ Снижение уровня ионизированного кальция в цитоплазме гепатоцитов✓ Нормализация антиапоптотических процессов в клетке, регулирование уровня про- и антиапоптотических протеинов (Bcl-2 и др)
ФИБРОЗ	АНТИФИБРОТИЧЕСКИЙ <ul style="list-style-type: none">✓ Купирование цитолиза гепатоцитов✓ Подавление активности звездчатых клеток и коллагенообразования✓ Снижение эндогенной токсемии за счет уменьшения избыточного бактериального роста в кишечнике
ОКСИДАТИВ-НЫЙ СТРЕСС	АНТИОКСИДАНТНЫЙ <ul style="list-style-type: none">✓ Блокирование высвобождения свободных радикалов✓ Подавление процессов перекисного окисления липидов

НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания

- Мета-анализ 27 перекрестных исследований – связь между НАЖБП и маркерами субклинического течения атеросклероза (Oni , 2013)
- НАЖБП связана с повышенной распространенностью ССЗ, независимо от многочисленных факторов риска ССЗ (Stepanova, 2012)
- Выраженный фиброз при НАЖБП независимо связан с увеличением общей смертности на 69%, в основном за счет смертности от ССЗ (Kim, 2013)
- НАЖБП независимо связана с более тяжелым течением ИБС у больных сахарным диабетом 2 типа (Wong, 2011)
- Мета-анализ 16 проспективных и ретроспективных исследований, 34 тыс. чел.ек, медиана наблюдения - 6,9 лет: НАЖБП связана с увеличением ССЗ (Targher, 2016)

Терапия НАЖБП: МЕТА-АНАЛИЗ

12 РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
Всего – 1160 пациентов с НАЖБП

7 исследований
монотерапия УДХК

5 исследований
Комбинированная терапия: УДХК с вит. Е,
силимарином, глицирризиновой кислотой

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ: 3-24 МЕСЯЦА

МОНОТЕРАПИЯ УДХК

В 5 исследованиях -
улучшение печеночных
показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ)
В 2 исследованиях –
уменьшение стеатоза и
фиброза.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

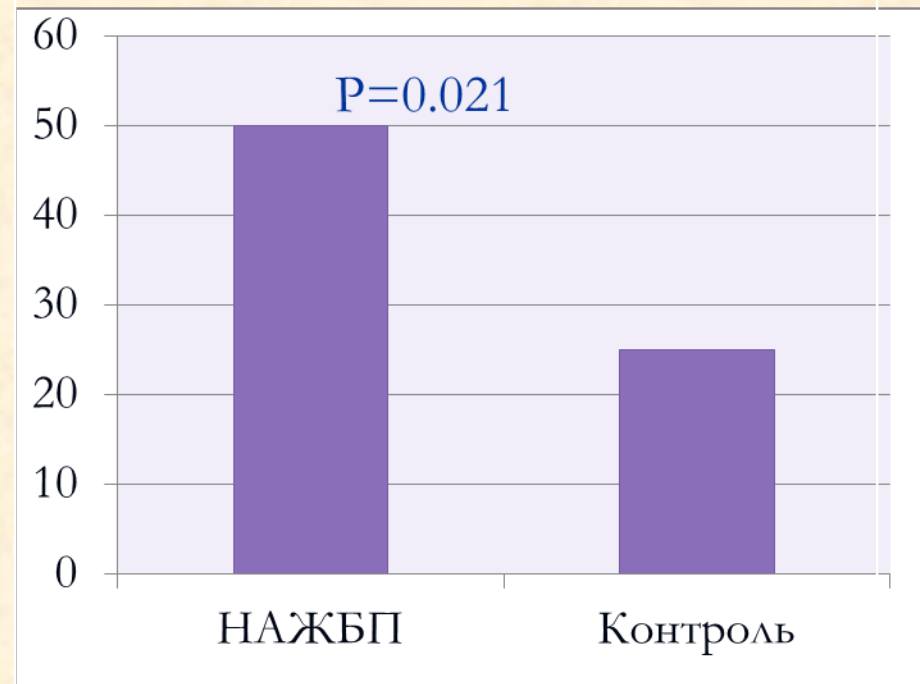
В 5 исследованиях - значительное улучшение
биохимических показателей.
В 2-х исследованиях уменьшение стеатоза и
фиброза.
У пациентов, принимавших высокую дозу УДХК
(28-35 мг/кг/сут), отмечено значительное снижение
уровня глюкозы крови, гликозилированного
гемоглобина и инсулина, НОМА.

УДХК эффективна в лечении НАЖБП как при монотерапии, так и в комбинации с
другими препаратами

Каротидный атеросклероз и НАЖБП



Толщина intima -media (мм)



Распространенность бляшек (%)

Распространенность НАЖБП в популяции

Распространенность НАЖБП в РФ выросла с 27% до 37,3% [5]:

в США (n = 526) [4]:

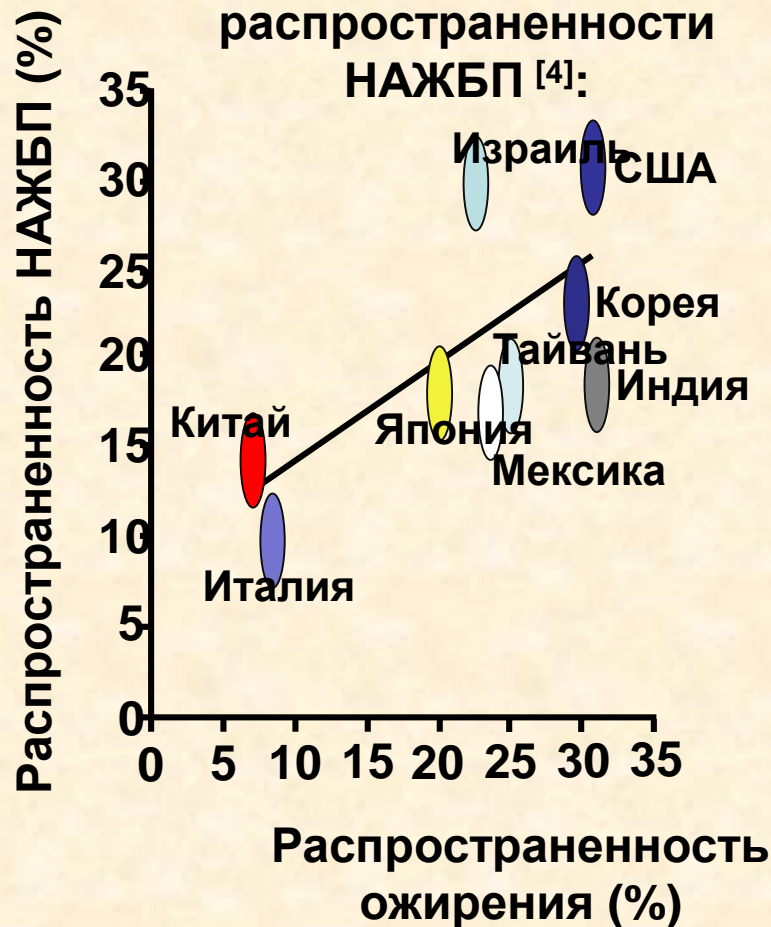
- НАЖБП по данным УЗИ 46%
- НАСГ 12.2% (у 29.9% с НАЖБП)

НАЖБП Dionysos [2]:

- У 94% пациентов с ожирением (ИМТ > 30)
- У 67% пациентов с избыточным весом (ИМТ > 25)
- У 25% с нормальным весом

У здоровых живых доноров печени гистологически выявлен НАСГ [3]:
у 3% - 16% в Европе
у 6% - 15% в США

Распространенность ожирения коррелирует с ростом распространенности НАЖБП [4]:



1. Williams CD, et al. Gastro. 2011;140:124-31.

2. Bellentani S, et al. E J Gastro Hep. 2004; 1087-1093. 3. Anstee et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol.

2013;10:330-344. 4. Loomba R, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:686-690. 5. Ивашкин В.Т. И др. РЖГГК, 2015.

ДИАГНОСТИКА НАЖБП – МНОГОШАГОВЫЙ ПРОЦЕСС

Оценка антропометрических показателей: рост, вес, ИМТ, ОТ (более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, ОБ, ОТ/ОБ.

Объективный осмотр. Печеночные знаки.

Клинический и биохимический анализы крови. Уровень печеночных ферментов, общего билирубина, альбумина, ЩФ. Серологические маркеры вирусных гепатитов. Уровень антител при АУИ-повреждении печени.

Диагностика инсулинорезистентности. Уровень глюкозы крови, инсулина натощак и расчет показателя HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance), индекс CARO (глюкоза/инсулин).

Исследование липидного спектра (ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, ИА)

УЗИ печени, КТ и МРТ печени.

Пункционная биопсия печени (гистология – золотой стандарт диагностики)

Шкала SAF для полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП (FLIP pathology consortium)

Шкала NAS для полуколичественной оценки тяжести течения и стадии НАЖБП (CRN — Clinical Research Network, 2005)

Шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score),

Шкала BARD (0-4 балла) .

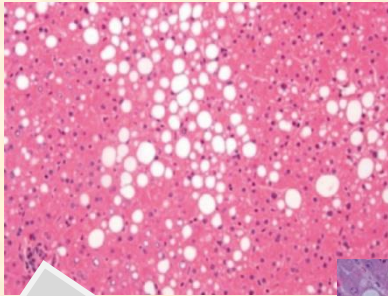
Тест ФиброМакс

Тест ФиброМетр

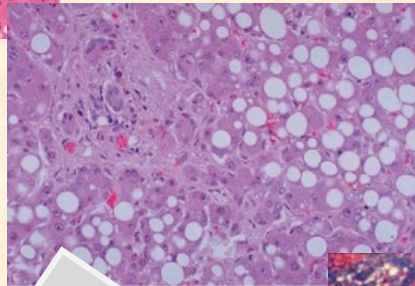
Эластометрия

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

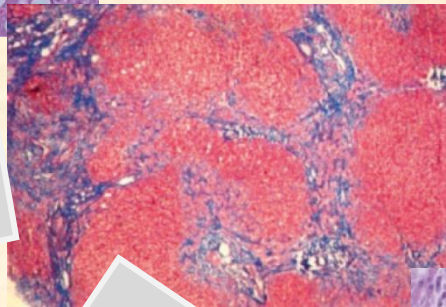
ТЕЧЕНИЕ НАЖБП



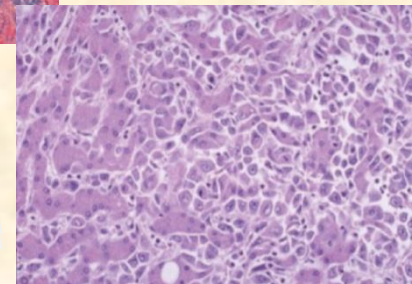
СТЕАТОЗ
у 20-30% в общей
популяции



НАСГ у 5-8% в
общей популяции



Цирроз
у 10-15% больных с
НАСГ



ГЦ
Карцинома

смерть