



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ, ГР. ВАРНА,
УМБАЛ „СВЕТА МАРИНА“, ГР. ВАРНА,
БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ И ИЗКУСТВОТА
КЛИНИКА ПО ХЕПАТОГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

1



ОПАСЕН ЧАР

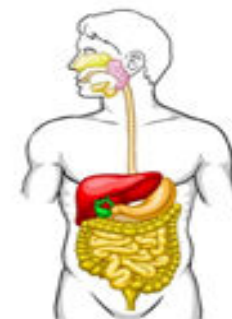
НЕАЛКОХОЛНА СТЕАТОЗНА БОЛЕСТ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ (НАСБ) – Съвременно лечение

Мария Атанасова,
Клиника по гастроентерология
УМБАЛ Св. Марина, МУ-Варна



к. к. „Слънчев ден“
Хотел „Палас“

25 - 27 ноември 2016 г.
гр. Варна



Същност и спектър

НАСБ е клинично – морфологично понятие,

НАСБ включва:

- различна степен на стеатоза (ЧС)
- неалкохолен стеатохепатит (НАСХ)
- чернодвобна цирроза (ЧЦ) (криптогенна)
- хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

Причини за НАСБ

Първичната НАСБ е чернодробната изява на метаболитния синдром (генетични дефекти в енергийния метаболизъм и инсулинова резистентност)

Честият полиморфизъм на гена, кодиращ Patatin-like phospholipase 3, свързан с НАСХ е причина за различната по тежест патоморфологична картина.

ПРИЧИНА	ВРЪЗКА
Първична	Метаболитен синдром (вкл. Сънна апнея и синдром на поликистозни яйчници)
Вторична	
Хранителни фактори	Бързо отслабване, гладуване, големи операции на ГИТ, тотално парентерално хранене
Медикаменти	Глюкокортикоиди, естрогени, тамоксифен, метотрексат, амиодарон, тетрациклин, кокаин, дилтиацем, нифедипин, изониазид, билки, хранителни добавки, хипервитаминоза А
Токсини	Отровни гъби, фосфоорганични
Вродени метаболитни нарушения	Липодистрофия, тирозинемия, болест на Wilson
Други	Остра чернодробна стеатоза на бременността. Синдром на Reye, бактериален чревен свръхрастеж, системни заболявания, СПИН

Социално значение

НАСБ е социално значимо заболяване. Най-честата причина за повишени чернодробни ензими.

НАСБ – при 20-25% от населението с нормално тегло
- при 70-90% от лицата със затлъстяване
- при 50-75% от болните със ЗД тип 2

НАСХ - 25% от случаите с НАСБ (биопсични данни)
- 58% (ехографски данни)

ЧЦ - 20% от случаите с НАСХ

Кой е с повишен риск от НАСБ?

- Затлъстяване
- Метаболитен синдром
- Хипер – дислипидемия (повишени триглицериди)
- Захарен диабет тип 2

Абдоминалното затлъстяване показва връзка с хистологичната тежест на стеатозата и възпалението.

(НАСХ 9 пъти по-чест при висока степен за затлъстяване)

НАСХ при пациенти с нормален ИТМ

11% от пациентите с морфологично доказан НАСХ:

- Мъжки пол
- Некавказка раса
- Липса на ЗД
- Липса на АХ
- Липса на хипертриглицеридемия

Морфологична особеност:

- по изразено възпаление
- по слаба степен фиброза

Патогенеза на насх Хипотеза за двата удара



Роля на чревната флора (микробиом)

- Високо мастна диета
- Промени в чревния микробиом
- Повишен чревен пермеабилитет
- Бактериална транслокация
- Сигнал за възпаление в порталното кръвообращение и черния дроб
- Чревните бактерии подтискат синтеза на Fiaf (Fasting induced adipocyte factor)
- Повишена активност на LPL
- Повишено натрупване на триглицериди в черния дроб
- Дисрегулацията в микробиома рефлектира в инициация на възпаление и имунен отговор

Диагностика

Няма специфични клинични, функционални, лабораторни и образни диагностични белези.

Изключване на други етиологични фактори за чернодробно увреждане.

Диагностика

По-чести находки:

- белези на метаболитен синдром; хепатомегалия
- високи ALAT, ASAT (ALAT>ASAT), изкл. формирането на цирроза
- повишена ГГТ

По-редки находки:

- висок феритин (50%) – дисметаболитна хиперферитинемия
- висок С реактивен протеин
- АНА (+) в ниски титри

Нов маркер:

- Цитокератин 18 (СК 18) -> апоптоза
- DD НАСЧБ <-> НАСХ

Дисметаболически синдром на желязо свръхтовар

- Дефинира се като хиперферитинемия при нормална трансферинова сатурация и леко повишено отлагане на желязо в черния дроб
- Може да се диагностицира чрез СЧБ или МР
- Асоциира се с повишен риск от ЗД, сърдечно-съдови усложнения и карцином
- Лечението е свързано с промяна в начина на живот и флеботомия

Диагностика

Изобразителни методи

- Абдоминална ехография – основно диагностично средство
- Не могат да се различат НАСХ от НАС
(вкл. и от КТ, ЯМР)
- Чернодробна биопсия – „златен стандарт“ за диагноза и стадиране на НАСБ

Естествена еволюция на НАСБ

ЧС ⇒ НАСХ ⇒ ЧЦ ⇒ ХЦК - ср. 10 год.

Лоши предиктивни маркери:

- Неконтролиран метаболитен синдром
- Нелекуван ЗД
- Високостепенно затлъстяване
- Възраст > 50 години
- Други чернодробни заболявания: HCV, HBV, алкохол, системни заболявания

- Пациентите с НАМЧБ трябва да се проследяват активно с оглед развитие на ХЦК
- В ерата на химиопрофилактиката на карцинома все още няма медикамент с доказан превантивен ефект за развитие на ХЦК при НАМЧБ
- Дискутираната роля на метформина предстои да се докаже в клинични проучвания

Неалкохолен стеатохепатит - прогноза

В клинично проучване с период на проследяване до 18г. е установено, че:

- **11% от пациентите с хистологично потвърден НАСХ умират от чернодробна смърт,**
- **което е сравнимо с честотата на смъртност от коронарна болест на сърцето.**

- Най-сигурен прогностичен маркер се явява наличието и степента на тежест на чернодробната фиброза – F4 и niskият брой тромбоцити са важни за стратификация на риска
- При 1 от 5 пациенти заболяването ще прогресира по-бързо, като значими фактори са наличието на АХ и ЗД
- Необходими са проучвания на генетични фактори предсказващи риска от прогресия на НАМЧБ

Лечение на НАСБ

Лечение на НАСБ

```
graph TD; A[Лечение на НАСБ] --> B[Метаболитен синдром - третиране на компонентите]; A --> C[Лечение на чернодробното възпаление];
```

Метаболитен синдром -
третиране на компонентите

Лечение на чернодробното
възпаление

Лечение на НАСБ

Намаляване на стеатозата и повлияване на инсулиновата резистентност

Редукция на теглото

- Нискомастна, нисковъглеродна, хипокалорийна диета богата на фибри и омега - 3 - мастни киселини
- **Домати**
- Повишена **двигателна активност**

II – 2 Laza et al.
Diabetes Care, 2010

Антиобезни медикаменти

- **Орлистат**
(недоказан ефект)
- **Римонабант**
сериозни странични ефекти
- **Mysimba** -
налтрексон/бупропион

II – 3 Day Ch. P., UEGW,
London, 2009, 2016

Бариатрична хирургия

- **Стомашен байпас или бендинг**

II – 1 Klain. et al.,
Gastroenterology, 2006, 2015

Лечение на НАСБ

- Най-малко 7% намаление на телесното тегло е необходимо за подобряване на хистоморфологичната находка в черния дроб при НАСХ
- Препоръчително е спазването на средиземноморска диета или индивидуален диетичен режим
- Обсъжда се антифибротичен ефект на системната консумация на кафе, но е необходимо проспективно проучване при НАСХ

• *Hickman, 2015*

Бариатрична хирургия (БХ)

- Тя е най-ефективният начин за редукция на тегло и неговото задържане
- След бариатрична хирургия намалява рискът от сърдечно съдови усложнения и други коморбидности
- НАМЧБ значително се подобрява след БХ, но дали това е така за НАСХ все още не е ясно

Лечение на НАСБ

Намаляване на инсулиновата резистентност

Метформин  при липса на ЗД
при пациенти със ЗД тип 2

- подобрява периферното инсулиново действие без риск от хипоглекемия,
- повлиява инсулиновата резистентност
- намалява липидната пероксидация
- повлиява оксидативния стрес
- намалява телесното тегло

Внимание:

- сърдечна недостатъчност
- бъбречна недостатъчност
- чернодробна недостатъчност
- Rö контрастни изследвания

Лечение на НАСБ

Намаляване на инсулиновата резистентност

Тиазолидиндиони:

- розиглитазон
- Пиоглитазон – повишава телесното тегло

Повлияват инсулиновата резистентност, но не и хистологичните промени в черния дроб

Cuzi et al. Gastroenterology, 2012

Katzin, 2015

Лечение на НАСБ

Adipo Ron – адипонектин рецепторен агонист

- Лечение на ЗД тип 2 (сигнификантно намалява гликемията и нивото на инсулина при ОГТТ)
- Снижава нивото на триглицеридите
- Намалява нивото на свободните мастни киселини
- Понижава оксидативния стрес в черния дроб
- Намалява експресията на инфламаторни цитокини

Лечение на НАСБ

Третиране на хиперлипидемията

Фибрати } Недоказан ефект върху
Статини } чернодробните морфологични
промени

Day Ch. P., UEGW, London, 2009

Rosuvastatin инхибира чернодробната фиброгенеза и карциногенеза в експериментален животински модел.

Yamamoto et al. DDW, 2013

Лечение на НАСБ

Повлияване на чернодробното възпаление

Антиоксиданти

- вит. Е (деца), високи дози (800 МЕ/дн)
- Пентоксифилин

Антицитокини

- Адеметионин (Трансметил)
- Намаляване на Fe товар чрез кръвопускане

Цитопротектори

- Урзодезоксихолева киселина (Урзофалк)
- Комбинация от посочените медикаменти
- Обетихолева киселина – селективен FXR агонист

Обетихолева киселина при НАСХ (агонист на FXR)

- Антиинфламаторен и антифибротичен ефект в черен дроб, черва и бъбреци
- Повлиава липидния метаболизъм
- Намалява биосинтезата на мастни киселини в черния дроб
- Намалява формирането на VLDL.
- Повлиава въглехидратния метаболизъм
- Регулира инсулиновата чувствителност
- Регулира чернодробната глюконеогенеза

Пробиотици

- Бутират произвеждащи
- Намаляват триглицеридите в черния дроб
- Индуцират антиоксидантните ензими
- При продължителен прием могат да превентират развитието на ХЦК

Лечение на НАСБ

Чернодробна трансплантация:

50% след 4 год. отново са с НАСБ

Cheng et al., 2010