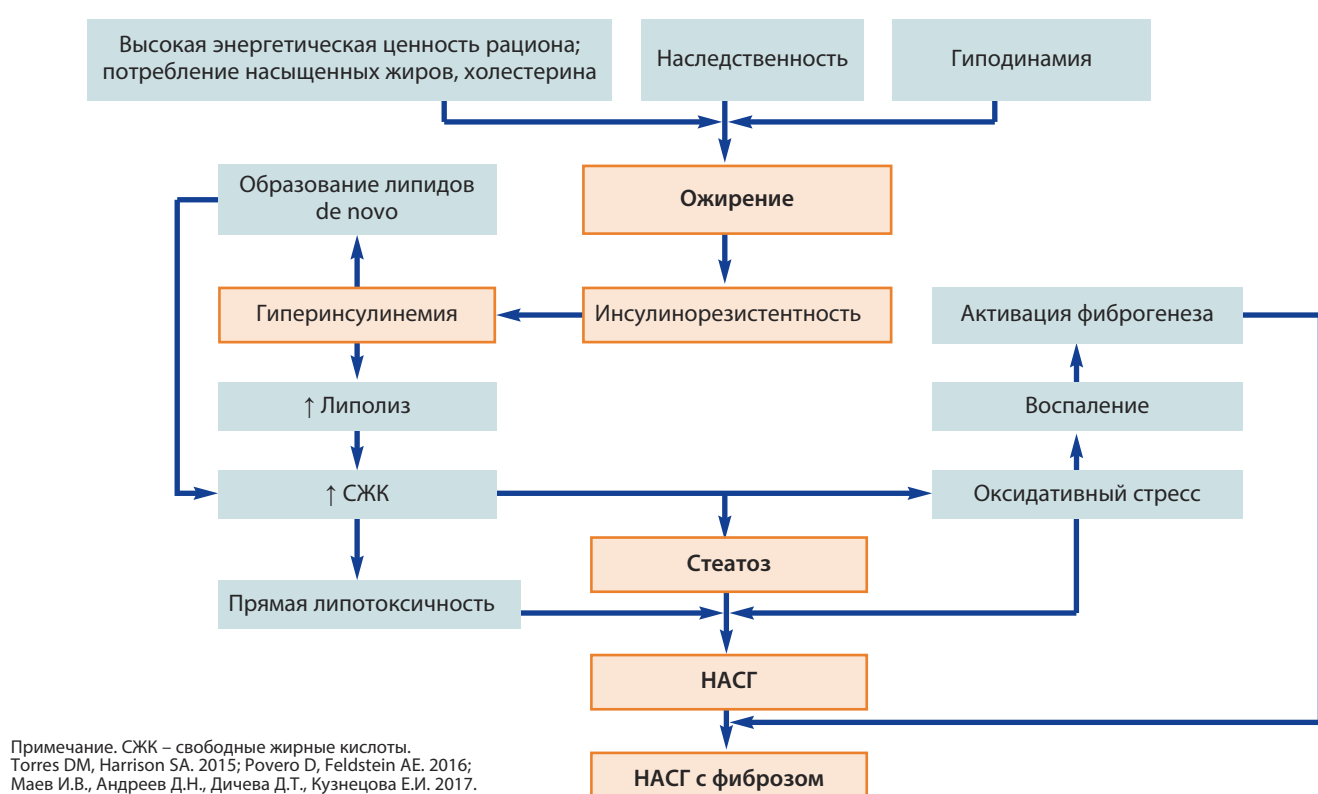


Взгляд на терапию неалкогольной жировой болезни печени в свете коморбидности и канцеропревенции

Согласно свежим данным, опубликованным в 2021 г., распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) весьма велика и достигает почти 30% [1]. Эта цифра особенно значима, потому что НАЖБП ассоциирована с целым рядом коморбидных состояний – ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, гиперлипидемией, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом [2]. Метаанализ показал, что ожирение является независимым фактором риска НАЖБП [3]. Эта работа, как и многие другие, послужила основанием для формирования более четкого представления о патогенетической роли ожирения в патогенезе НАЖБП (рис.1), важную роль в котором играет гиподинамия, наследственность, высококалорийный рацион. Краеугольным камнем патогенетических сдвигов при ожирении становится инсулинорезистентность.

Рис. 1. Роль ожирения в патогенезе НАЖБП.



Примечание. СЖК – свободные жирные кислоты. Torres DM, Harrison SA. 2015; Povero D, Feldstein AE. 2016; Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. 2017.

Кроме того, НАЖБП считается фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца – причем риск возрастает с повышением содержания триглицеридов в печени), ишемического инсульта, атеросклероза, внутримозгового кровотечения и инсульта, желчнокаменной болезни (распространенность заболевания увеличивается соответственно нарастанию тяжести фиброза и воспалительной активности).

Имеются работы, свидетельствующие о том, что НАЖБП – это еще и фактор риска гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Частота трансформации неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в ГЦК составляет 2,6% в год, а выживаемость пациентов с ГЦК в исходе НАЖБП составляет всего 11,4 мес. Метаанализ 18 исследований с участием более 470 тыс. больных (2021 г.) показал, что у пациентов с метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени на доцирротической стадии обобщенная частота развития ГЦК составляет 0,03 на 100 человеко-лет, а у больных циррозом в исходе НАЖБП – 3,78 на 100 человеко-лет. То есть невысокая на начальных стадиях развития болезни частота развития карциномы значительно повышается на стадии формирования цирроза [4]. Другой метаанализ показал, что пациенты с НАЖБП на доцирротической стадии имеют более высокий риск развития ГЦК по сравнению с заболеваниями печени другой этиологии. Кроме того, НАЖБП является фактором риска развития внутрипеченочной холангиокарциномы.

Согласно международным клиническим рекомендациям [5], фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени. Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, но с наличием факторов, способствующих прогрессии заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, устойчивое повышение аланинаминотрансферазы), также может потребоваться медикаментозная поддержка. К важнейшим задачам фармакотерапии относят коррекцию массы тела, инсулинорезистентности, оксидативного стресса и ассоциированных заболеваний и рисков.

Одним из препаратов для коррекции оксидативного стресса является урсодезоксихолевая кислота (УДХК), являющаяся действующим веществом лекарственного средства Урдокса. Препарат обладает плейотропным действием:

- снижает секрецию холестерина в желчь;
- образует жидкие кристаллы с молекулами холестерина;
- снижает холестерин в крови и всасывание холестерина в кишечнике;
- уменьшает синтез холестерина в печени [6].

В свете возможностей канцеропревенции интересны и такие свойства УДХК:

- ингибирование пролиферации и апоптотической и/или аутофагической гибели раковых клеток;
- влияние на миграцию раковых клеток, раковые стволовые клетки и лекарственный дисбактериоз;
- умеренная активность против рака толстой кишки и желудка.

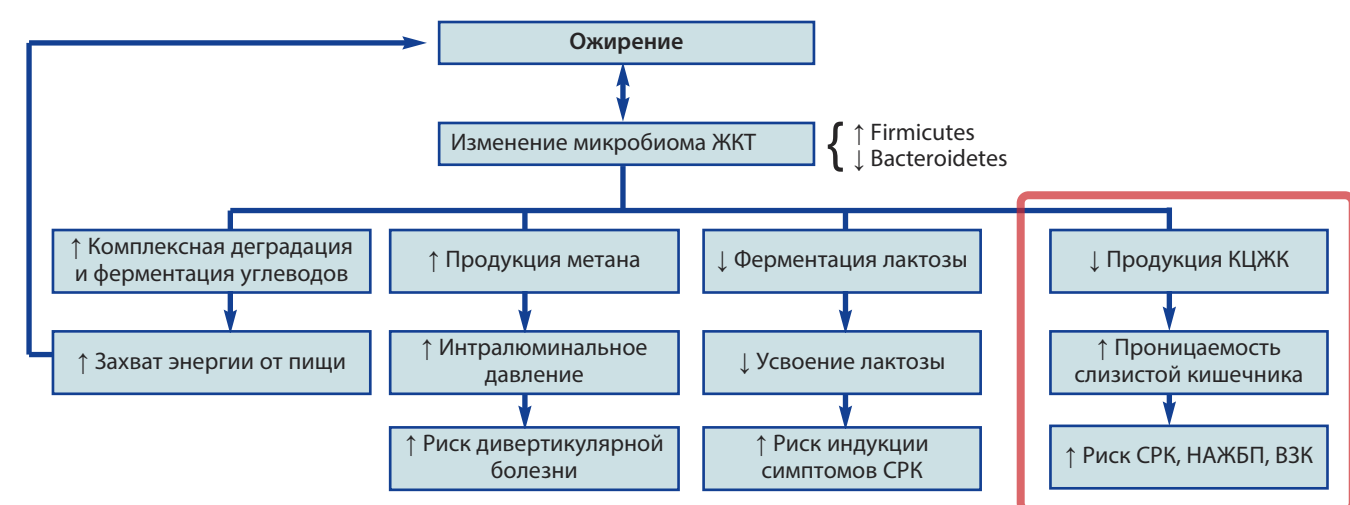
Урдокса может быть полезна для улучшения исходов лечения ГЦК, особенно в сочетании с другими лекарственными средствами [7]. Некоторые работы подтверждают эти данные: так, показано, что риск развития колоректального рака существенно снижается на фоне приема УДХК [8]. Препарат эффективен в лечении НАЖБП как при монотерапии, так и в комбинации с другими средствами. Так, по данным различных исследований, прием УДХК способствует улучшению печеночных маркеров (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), уменьшению стеатоза печени, значительному улучшению биохимических показателей. При приеме высокой дозы УДХК (28–35 мг/кг в день) выявлено значительное снижение уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина.

Профиль эффективности и безопасности Урдоксы тщательно изучен и описан более чем в 9 работах с участием более 450 пациентов. Препарат назначают не только при НАЖБП, но и при билиарном сладже, кардиальном фиброзе, вирусных гепатитах В и С.

Интересным представляются данные исследования по изучению особенностей эндотелиальной дисфункции у пациентов с НАЖБП на разных стадиях заболевания с оценкой эффективности медикаментозной коррекции выявленных нарушений [9]. В этой работе пациенты были разделены на 3 группы и получали монотерапию базовым патогенетическим препаратом коррекции инсулинорезистентности метформин, комбинированную терапию метформин и эссенциальными фосфолипидами, а также метформин в комплексе с УДХК. В группе, принимавшей Урдоксу, было выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии благодаря вазодилатирующему действию препарата, а также улучшение релаксирующей функции сосудов. При исследовании Фибро/АктиТеста отмечалась достоверная регрессия показателей фиброза и активности, причем у лиц со стадией фиброза F1 и минимальной активностью некровоспалительного процесса в ткани печени наблюдалась нормализация показателей. У пациентов с портальным фиброзом в умеренной степени активности процесса в результате проведенной комплексной терапии с включением Урдоксы отмечалась достоверная положительная динамика в виде улучшения функции эндотелия, а также уменьшения признаков воспаления и фиброзных изменений по данным Фибро/АктиТеста. Важно, что Урдокса продемонстрировала биологическую и фармацевтическую эквивалентность референтному бренду из Германии. Это ставит его в один ряд достойных фармакологических методов терапии НАЖБП и других гастроэнтерологических заболеваний.

Известно, что на фоне ожирения происходят изменения и кишечного микробиома, что, в свою очередь, провоцирует развитие гастроэнтерологических заболеваний (рис. 2).

Рис. 2. Патогенетические связи изменения микробиома при ожирении и заболеваний гастроэнтерологического профиля.



Emerenziani S, Guarino MPL, Trillo Asensio LM et al. 2019; Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. 2021.

Примечание. СРК – синдром раздраженного кишечника, КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов гастроэнтерологического профиля приобрел особую актуальность в связи с частым сочетанием НАЖБП с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Патогенетический каскад повреждений слизистой оболочки при НАЖБП требует поиска нового протективного средства, который на всем протяжении ЖКТ нивелирует механизмы апоптоза и хронического воспаления. Результаты экспериментальных и клинических данных, имеющихся на сегодняшний день, позволяют рассматривать ребамипид как один из препаратов, имеющих высокий потенциал применения в этой сфере, учитывая механизм его действия. Согласно данным приводило к достоверному снижению выраженности гистологического индекса мононуклеарной инфильтрации и атрофии в антральном отделе желудка. Это позволяет позиционировать препарат как канцеропреventивный фактор в присутствии *Helicobacter pylori*, так и без него.

Резолюция Экспертного совета, посвященного Новым возможностям цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (2020 г.), дает основания рассматривать препарат Гастростат®, представителя ребамипида, для широкого применения клиницистами в системе повседневной практики.



Подробнее – в видеолекции академика РАН, д-ра мед. наук, профессора Игоря Вениаминовича Маева «Болезни печени: НАЖБП в аспекте коморбидности и канцеропревенции»

Литература

1. Le M, Yeo YH, Li X et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021; S1542-3565(21)01280-5. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.002. Epub ahead of print. PMID: 34890795.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64 (1): 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431. PMID: 26707365.
3. Li L, Liu DW, Yan HY et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. Obes Rev 2016; 17: 510–9.
4. Orzi LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2022; 20 (2): 283–92.e10. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.002. PMID: 33965578.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64 (6): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PMID: 27062661.
6. Инструкция по применению препарата Урдокса.
7. Goossens JF, Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy. Pharmacol Ther 2019; 203: 107396. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396. PMID: 31356908.
8. Huang WK, Hsu HC, Liu JR et al. The Association of Ursodeoxycholic Acid Use With Colorectal Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. Medicine (Baltimore) 2016; 95 (11): e2980. DOI: 10.1097/MD.0000000000002980. PMID: 26986110; PMCID: PMC4839891.
9. Зыряева Е.Н., Мехтиева С.Н., Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011; 6: 36–43.