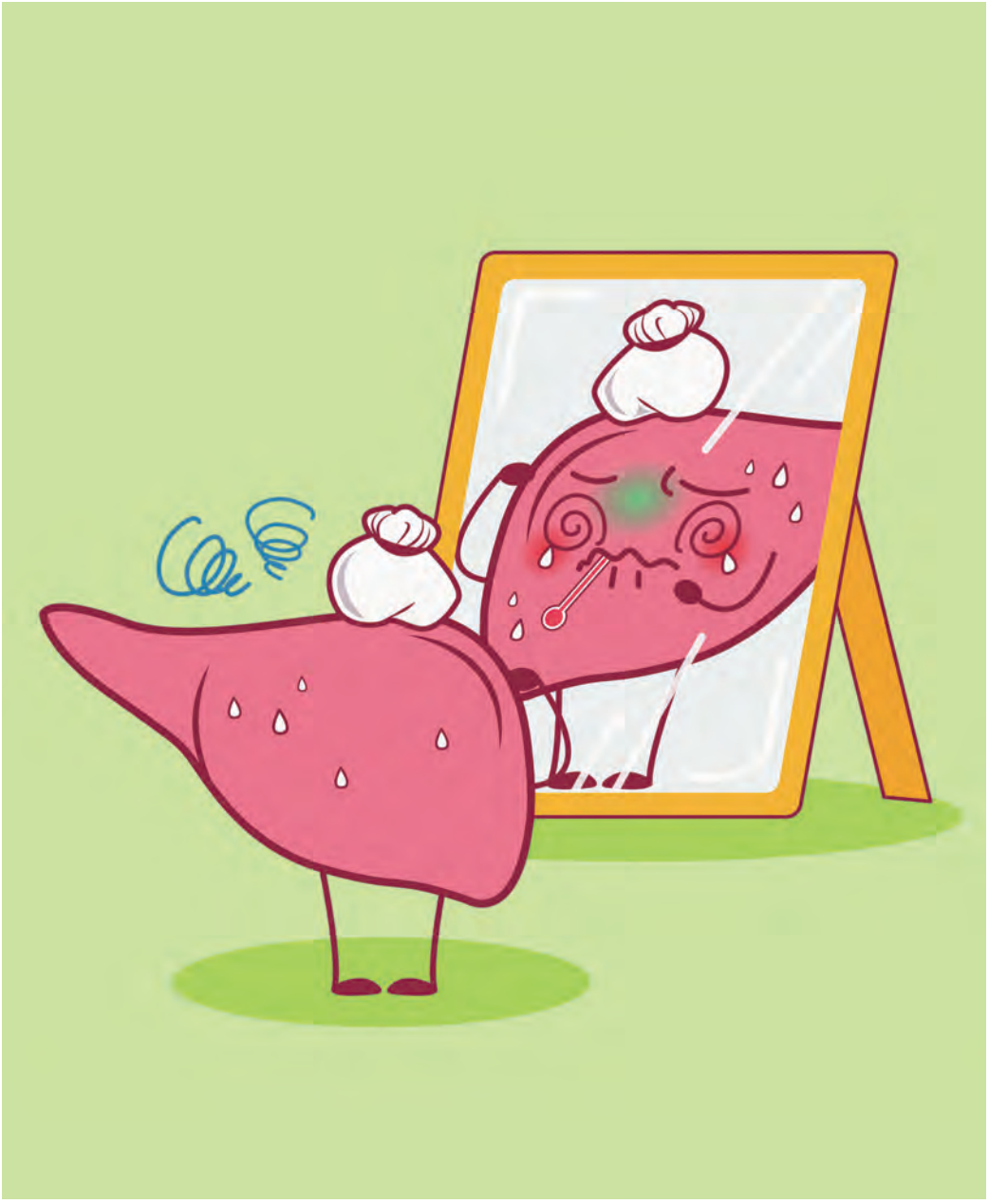


ДОКТОР, ЧТО СО МНОЙ?



Автор:
Мария Евгеньевна Жарова, к.м.н.,
эксперт центра организации программ скрининга онкологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, старший лаборант кафедры гастроэнтерологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

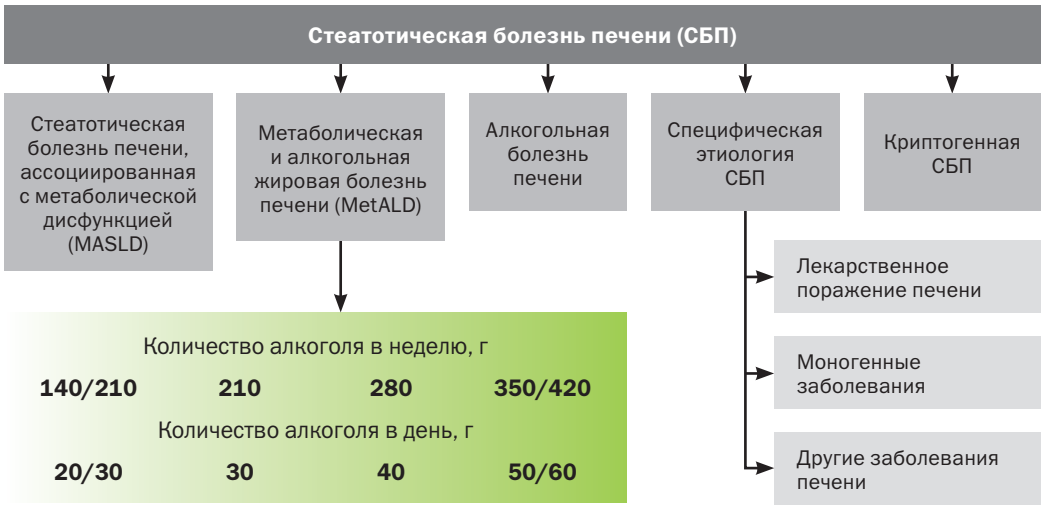
Термин «стеатоз печени» впервые появился, когда врачи обнаружили жировые изменения в гепатоцитах, не связанные с приемом алкоголя. В 1980 году исследовательская группа под руководством Джеральда Людвига (Клиника Майо, США) описала пациентов с изменениями в печени, похожими на алкогольный гепатоз, но без факта употребления алкоголя [1, 2]. Это открытие стало отправной точкой для изучения метаболически ассоциированных заболеваний печени.

Спустя несколько лет, в 1986 году, Найк Шаффнер и Мария Талер предложили термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), подчеркнув важность исключения других причин стеатоза [3]. В 2020 году международная группа экспертов ввела название «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП), чтобы акцентировать внимание на нарушениях обмена веществ и избежать стигматизации, связанной со словом «алкогольный» [4] (рис. 1).

По оценкам экспертов, НАЖБП является самым распространенным хроническим заболеванием печени в мире: сейчас его выявляют примерно у 25–30% взрослого населения [5]. В России показатели близки к мировым, и около 27% взрослых страдают от этого заболевания [6]. Среди основных факторов риска – избыточное потребление калорий, недостаточная физическая активность и ожирение (рис. 2). Из-за увеличения числа пациентов с НАЖБП заболевание часто выходит на первое место как причина трансплантации органа.

НАЖБП охватывает спектр заболеваний печени, начиная от простой жировой дистрофии (стеатоза) и заканчивая более тяжелой формой, известной как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), которая включает воспаление и повреждение клеток печени, развитие

Рис. 1. Предложенная AASLD новая номенклатура НАЖБП



AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени).

Рис. 2. Факторы риска развития НАЖБП

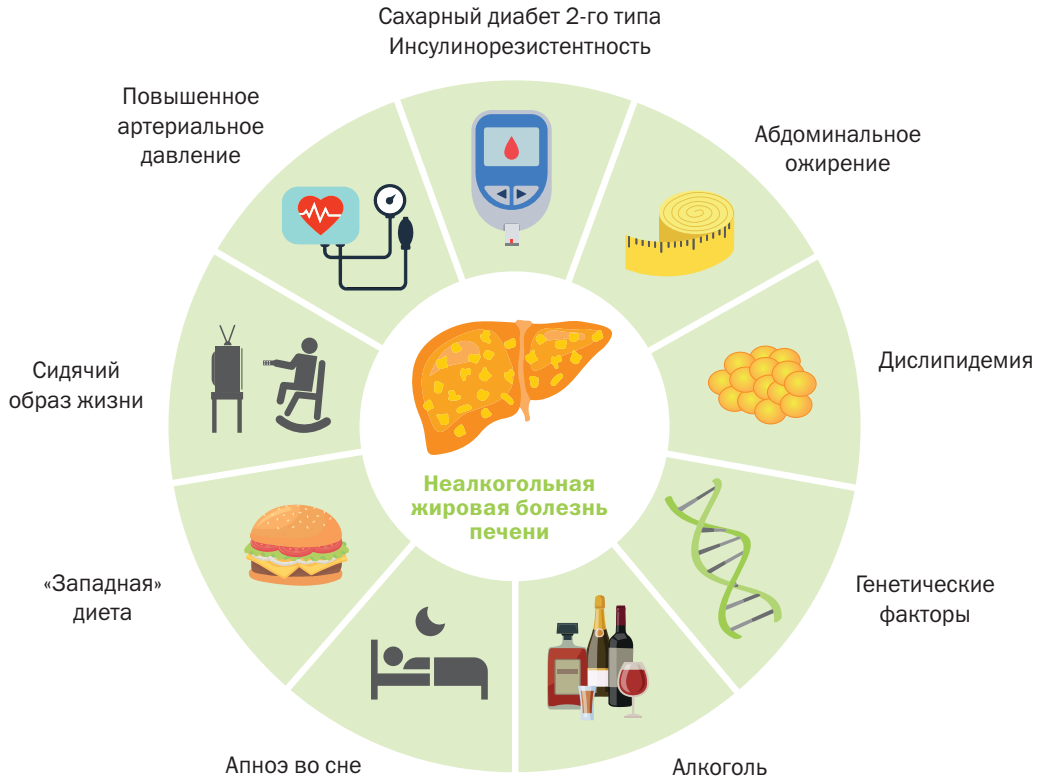
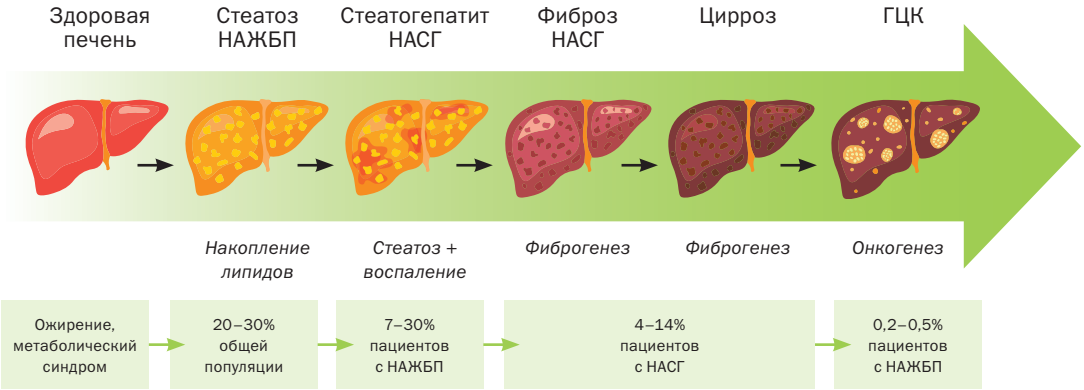


Рис. 3. Стадии неалкогольной жировой болезни печени



фиброза, цирроза печени и даже гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (рис. 3).

Часто НАЖБП обнаруживается случайно при плановом ультразвуковом исследовании или обследовании по другому поводу. Задача терапевта и врача общей практики – вовремя определить риск быстрого прогрессирования фиброза у пациента.

ОСНОВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ

Сбор анамнеза и клинический осмотр:

- оценка факторов риска (ожирение или избыточная масса тела, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия);
- уточнение особенностей питания (высокое содержание жиров и углеводов) и физической активности.

Лабораторные исследования:
- биохимические показатели: АЛТ, АСТ (увеличение указывает на возможное повреждение печени), ЩФ и ГГТП (холестаз);
- оценка липидного профиля (холестерин, триглицериды);
- уровень глюкозы.

Неинвазивные методы диагностики фиброза:
- расчет индексов, таких как FIB-4 и NAFLD Fibrosis Score, ELF, позволяющих предположить наличие фиброза;
- применение транзиентной эластографии для определения плотности ткани печени.

Инструментальная диагностика:
- УЗИ печени: помогает выявить стеатоз (жировую инфильтрацию);
- магнитно-резонансная томография (МРТ): более точный метод для оценки содержания жира и структуры печени, используется в сложных случаях.

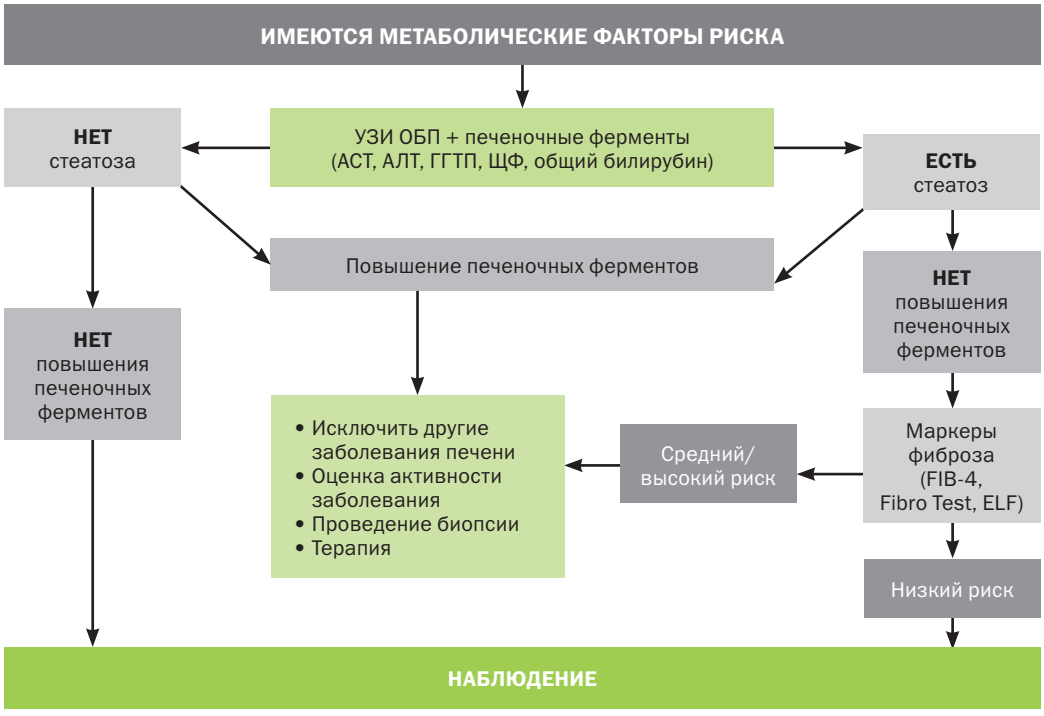
Исключение других причин заболеваний печени:
- вирусные гепатиты (анализы на HBsAg, анти-HCV);
- аутоиммунные заболевания и токсическое поражение печени (рис. 4).

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Первый и главный шаг – изменить образ жизни. Снижение массы тела на 7–10% обычно уменьшает воспаление и жировую инфильтрацию печени. Регулярные аэробные нагрузки (150 минут в неделю и более) помогают стабилизировать метаболическое состояние. Рацион рекомендуется приблизить к средиземноморскому типу питания: больше овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов, нежирного белка и меньше насыщенных жиров и сахара. К сожалению, многие пациенты не всегда следуют этим рекомендациям, поэтому работа над мотивацией крайне важна.

Лечение сопутствующих состояний (коррекция уровня глюкозы, дислипидемии, артериальной гипертензии) также принципиально. У пациентов с НАЖБП высок риск развития сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инсульта), поэтому здесь необходима командная работа нескольких специалистов. Регулярный мониторинг функций печени, массы тела и метаболических показателей дает возможность вовремя подкорректировать терапию и снизить риск развития осложнений.

Рис. 4. Алгоритм диагностики НАЖБП



Характеристика основных препаратов, применяемых для лечения НАЖБП

Препарат	Рекомендуемая дозировка	Показания	Клинические преимущества	Потенциальные побочные эффекты	Снижение риска развития ССЗ
Витамин Е	800 МЕ ежедневно	НАСГ без СД2 или цирроза	Связанные с печенью: уменьшает стеатоз, способствует разрешению НАСГ. Нет доказанной пользы по фиброзу	Геморрагический инсульт, риск развития рака предстательной железы	Нет
Пиоглитазон	30–45 мг в день	НАСГ с или без СД2	Связанные с печенью: уменьшает стеатоз, снижает активность НАСГ, улучшает течение фиброза. Несвязанные с печенью: улучшает чувствительность к инсулину, предотвращает развитие сахарного диабета, снижает риск развития ССЗ, предотвращает инсульт	Увеличение массы тела, риск обострения сердечной недостаточности, потеря костной массы	Да
Лираглутид	1,8 мг подкожно ежедневно при СД2, 0,6–3 мг подкожно ежедневно при ожирении	НАСГ без цирроза, СД2, ожирение	Связанные с печенью: уменьшает стеатоз, нет доказанного влияния на фиброз. Несвязанные с печенью: улучшает чувствительность к инсулину, снижает массу тела, снижает риск развития ССЗ, может замедлить прогрессирование почечной болезни	Гастроинтестинальные симптомы, образование камней в желчном пузыре, панкреатит	Да
Семаглутид	0,4 мг подкожно ежедневно при СД2, 0,25–2,4 мг подкожно еженедельно при ожирении	НАСГ без цирроза, СД2, ожирение	Связанные с печенью: уменьшает стеатоз, снижает активность НАСГ и способствует его разрешению, нет доказанной пользы по фиброзу. Несвязанные с печенью: улучшает чувствительность к инсулину, снижает массу тела, улучшает течение ССЗ и почечные показатели, снижает риск развития инсульта	Проблемы с ЖКТ, камни в желчном пузыре, панкреатит	Да
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)	10–15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1 года – 2 лет	НАЖБП и НАСГ с признаками вне- и внутрипеченочного холестаза	Связанные с печенью: уменьшает стеатоз по данным инструментальных методов исследования, снижает литогенный индекс желчи	Неоформленный стул или диарея; острые боли в правой верхней части живота	Сомнительно

Примечание. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

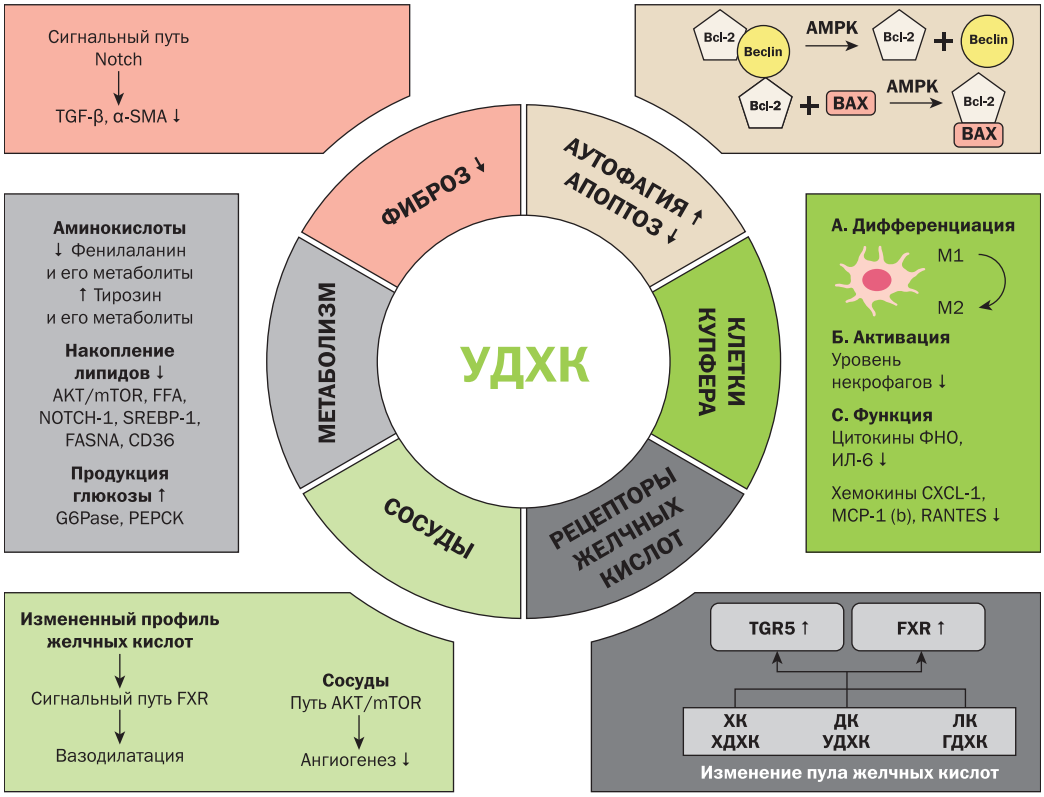
У пациентов с выраженным воспалением, фиброзом и быстрым прогрессированием заболевания может потребоваться медикаментозная терапия. Однако в инструкциях к большинству потенциально эффективных препаратов пока нет прямых показаний к их применению при НАЖБП. Характеристика основных препаратов, применяемых для лечения НАЖБП, представлена в таблице.

Витамин Е используется у пациентов без сахарного диабета 2-го типа. Основное показание – наличие стеатогепатита с повышенными трансаминазами. Препарат снижает воспаление и оксидативный стресс. Противопоказания включают наличие сердечно-сосудистых заболеваний из-за возможного риска увеличения смертности.

Пиоглитазон применяется у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или выраженным фиброзом. Этот препарат улучшает чувствительность тканей к инсулину и снижает воспаление в печени. Противопоказанием является наличие сердечной недостаточности. Возможно увеличение массы тела.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1 (ГПП-1) (например, лираглутид и семаглутид) рекомендуются пациентам с ожирением или сахарным диабетом 2-го типа. Эти препараты способствуют снижению массы тела и улучшению метаболических показателей.

Рис. 5. Механизм действия УДХК при НАЖБП



Примечание. УДКХ может благотворно влиять на течение НАЖБП по нескольким направлениям. В гепатоцитах после лечения УДКХ отмечают стимуляцию аутофагии и снижение апоптоза. Также УДКХ способна эффективно модулировать фиброз и ключевые метаболические процессы. В клетках Купфера УДКХ уменьшает провоспалительный ответ. В сосудах, окружающих печень, снижается ангиогенез и наблюдается вазодилатация. Регулируя пул желчных кислот, УДКХ прямым и опосредованным образом влияет на рецепторы TGR5 и FXR.

УДКХ – урсодезоксихолевая кислота; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; TGR5 (Takeda G Protein-Coupled Receptor 5) – мембранный рецептор желчных кислот; FXR (фарнезоидный рецептор X) – ядерный рецептор желчных кислот; ХК – холевая кислота; ДК – дезоксихолевая кислота; ЛК – литохолевая кислота; ХДХК – хенодезоксихолевая кислота; ГДХК – гиодезоксихолевая кислота.

Противопоказания включают тяжелую почечную недостаточность или хронические заболевания желудочно-кишечного тракта.

УДХК (урсодезоксихолевая кислота) является перспективным средством для терапии НАЖБП. По данным ряда исследований, она способна снижать выраженность жировой инфильтрации в печени, нормализовать липидный обмен, модулировать состав кишечной микробиоты, а также уменьшать воспалительные процессы и апоптоз. Этот мультифакторный эффект обусловлен активацией ряда сигнальных путей, среди которых ключевую роль играют AMPK, AKT/mTOR/SREBP-1 и miR-34a/SIRT1/p53 (рис. 5).

В механизме подавления апоптоза и усиления аутофагии при применении УДХК центральную роль играет активация АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK). За счет этого снижается апоптоз, а аутофагия усиливается благодаря модуляции белковых комплексов Bcl-2/Beclin-1 и Bcl-2/Bax. Уменьшение липидной инфильтрации частично объясняется влиянием УДХК на сигнальный каскад AKT/mTOR/SREBP-1, что приводит к снижению накопления жиров в гепатоцитах. Не менее важным считается воздействие УДХК на состав и функциональное состояние кишечной микробиоты, нарушение которой характерно для пациентов с НАЖБП. Одновременно с этим УДХК подавляет путь miR-34a/SIRT1/p53, связанный с апоптотическими процессами и прогрессированием заболевания.

Клинические исследования подтверждают терапевтическую ценность УДХК. Зарегистрировано снижение уровней печеночных ферментов (АЛТ), что указывает на уменьшение воспаления и повреждения гепатоцитов. Кроме того, в ряде работ отмечено улучшение гистологической структуры печени, включая уменьшение стеатоза и фиброза. В метаанализах представлены данные, демонстрирующие положительное влияние УДХК на функциональные параметры печени, особенно у пожилых пациентов и при более длительном курсе лечения. Некоторые пилотные исследования указывают на возможный синергетический эффект УДХК в комбинации с другими препаратами (например, витамином Е), однако эти результаты должны быть подтверждены в более масштабных работах.

Значительное внимание к УДХК обусловлено ее гепатопротекторными свойствами, которые прослеживаются при различных патологиях печени, включая НАЖБП. В частности, при трехмесячном применении УДХК отмечалось не только снижение уровня ферментов печени, но и улучшение показателей гликемического контроля, инсулинорезистентности и структуры печени по данным ультразвукового исследования. Эти факты свидетельствуют о комплексном пози-

Рис. 6. Краткое описание взаимосвязи между НАЖБП, УДХК и микробиотой кишечника

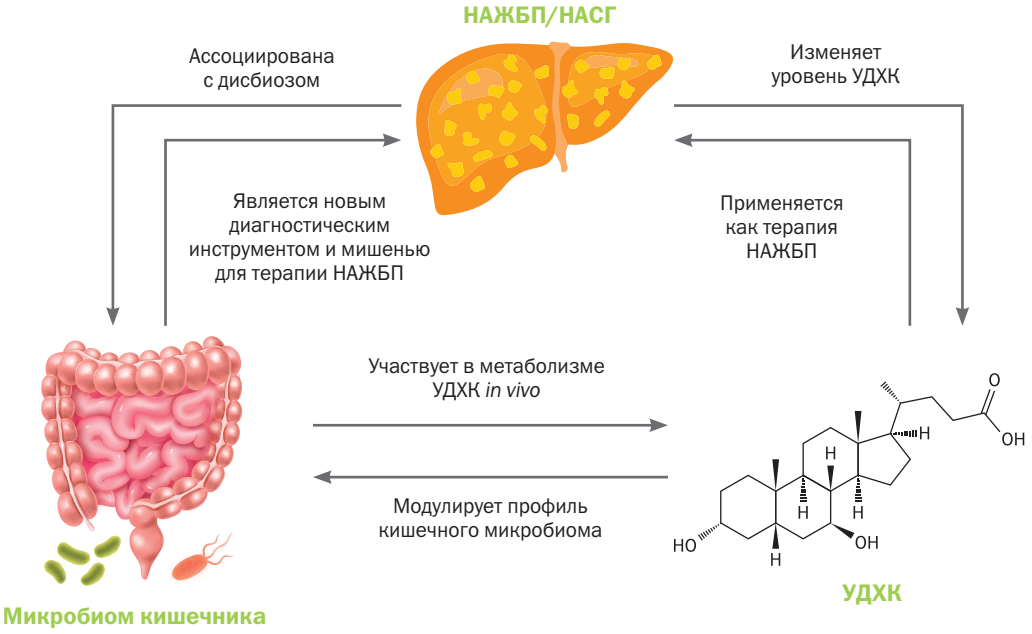
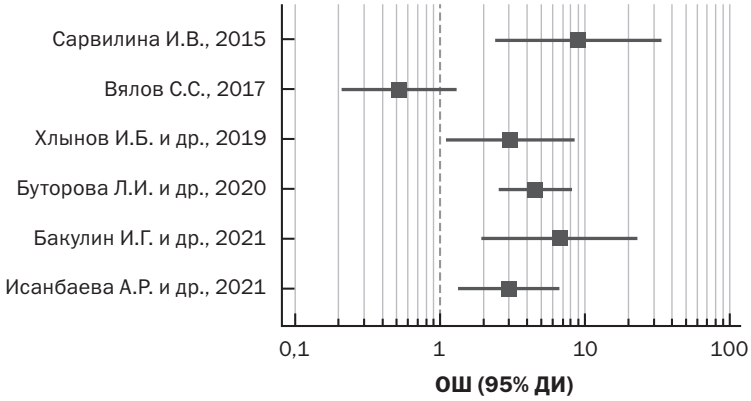


Рис. 7. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (через 3 месяца терапии)



тивном воздействии УДХК на обмен веществ и морфофункциональное состояние печени.

Развитие НАЖБП сопровождается дисбиозом кишечника, изменяет уровень УДХК и влияет на состав желчных кислот. Микробиота кишечника может рассматриваться как потенциально новый диагностический инструмент для выявления и оценки НАЖБП, а также как терапевтическая мишень при ее лечении (рис. 6). УДХК, синтезируемая *in vivo* микробиотой кишечника, способна, в свою очередь, перестраивать бактериальное сообщество в кишечнике человека [7].

Референтным препаратом УДХК как в Евросоюзе, так и в Российской Федерации является препарат Урсофальк с доказанной эффективностью и безопасностью, который входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК являются данные недавнего метаанализа, показавшего, что Урсофальк оказался значимо эффективнее аналогов в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 месяца терапии (ОШ=3,183; 95% ДИ: 1,495–6,777), так и при 6-месячном курсе лечения (ОШ=4,614; 95% ДИ: 2,881–7,388) [8] (рис. 7).

Медикаментозная терапия требует регулярного мониторинга функции печени и контроля побочных эффектов применяемых лекарственных препаратов. Выбор препарата основывается на индивидуальных особенностях пациента, стадии заболевания и наличии сопутствующих патологий.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Сегодня ведутся активные исследования по поиску эффективных лекарств для лечения НАЖБП.

Среди наиболее многообещающих групп – агонисты рецепторов FXR (например, обетихолевая кислота). Согласно результатам клинических исследований, обетихолевая кислота обеспечивает быстрое и стойкое снижение уровня печеночных ферментов, однако препарат не продемонстрировал статистически значимых улучшений в отношении фиброза по сравнению с плацебо. Вследствие этого Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) отклонило заявку на регистрацию показания для лечения НАЖБП с фиброзом. Таким образом, данный препарат не превосходит УДХК по эффективности и обладает менее благоприятным профилем безопасности.

Ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы (фирсокостат и др.) блокируют синтез жиров в печени, тем самым уменьшая стеатоз.

Агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), например ланифибранор, модулируют жировой обмен, снижают воспаление и фиброз.

Идут исследования и по ингибиторам галектина-3 (белапектин), которые также направлены на борьбу с фиброзом.

Комбинации различных препаратов с разными механизмами действия могут стать новой стратегией лечения, позволяющей комплексно влиять на стеатоз, воспаление и фиброз. С учетом набирающих обороты клинических исследований в ближайшие годы мы можем получить новые эффективные средства для помощи пациентам с НАЖБП.

ДОКТОР, ЧТО СО МНОЙ?

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980 Jul;55(7):434–438.
2. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2020 Aug 16;21(16):5888. https://doi.org/10.3390/ijms21165888
3. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. Prog Liver Dis. 1986;8:283–298.
4. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020 May;158(7):1999–2014.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016 Jul;64(1):73–84. https://doi.org/10.1002/hep.28431
6. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. Consilium Medicum. 2023;25(5):313–319. https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155
7. Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. Consilium Medicum. 2022;24(12):860–864. https://doi.org/10.26442/20751753.2022.12.201429
8. Mao Q, Lin B, Zhang W, et al. Understanding the role of ursodeoxycholic acid and gut microbiome in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives. Front Pharmacol. 2024 Mar 21;15:1371574. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1371574