

Международный конгресс по заболеваниям печени Европейской ассоциации по изучению печени Обзор материалов

Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) провела в Лондоне 9–13 апреля 2014 г. 49-й международный конгресс. В работе форума приняли участие 10 810 делегатов — специалистов по гепатологической патологии из 120 стран. Ведущие исследователи и молодые специалисты представили результаты своих исследований в виде устных и постерных докладов, а также 2855 тезисов.

Были проведены параллельные симпозиумы и семинары, посвященные фундаментальным научным темам, а также сателлитные симпозиумы, мастер-классы и постерная сессия. Во время работы конгресса участникам была предоставлена возможность прослушать курс последипломного образования EASL/IASL. Среднему медицинскому персоналу и ассистентам также были предложены возможности для получения новых знаний и повышения квалификации. Для молодых ученых были организованы форумы и сессии, на которых они могли представить результаты своих исследований, задать вопросы и обсудить существующие проблемы.

В первый день конгресса особое внимание было уделено результатам проекта EASL-FLIP (Fatty liver: Inhibition of Progression), которые были представлены на симпозиуме под председательством профессоров V. Ratziu (Франция) и H. L. Reeves (Великобритания). Внимание участников привлек доклад H. L. Reeves, посвященный роли недавно обнаруженного генетического фактора в развитии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) — гена KLF6, который кодирует ядерный белок. Особенности структуры данного белка обеспечивают связывание ДНК с определенными регуляторными элементами промотора, играя роль в процессах транскрипции. Данный белок способен активировать транскрипцию приблизительно в 4 раза как на гомологичных, так и на гетерологичных промоторах. В до-

кладе были представлены результаты экспериментальных работ на мышах, свидетельствующие о влиянии KLF6 на углеводный и липидный обмен, а также результаты исследований на людях. Авторами была предложена гипотеза о роли KLF6 в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и НАСГ.

В рамках этого симпозиума выступил профессор J. George (Австралия) с докладом о распространенности НАЖБП в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Отмечено изменение пищевых привычек на примере Кореи: доля в рационе растительной пищи снизилась с 97 % (1969) до 79 % (1995), тогда как доля мясных продуктов увеличилась в 7 раз. Количество употребляемых жиров увеличилось с 6,2 до 18,8 %, при этом доля белка осталась без изменений. Все большее распространение получает европейский характер питания, чему способствует популяризация фаст-фуда. По мнению автора, указанные изменения обусловили увеличение распространенности НАЖБП, все чаще данная патология выступает в качестве причины летального исхода.

Автор следующего доклада — профессор S. Harrisson постарался ответить на вопрос: «можем ли мы прогнозировать смертность и прогрессирование заболевания в случае НАЖБП?». Он проанализировал популяционные исследования распространенности НАЖБП в США. Так, неалкогольный стеатоз печени диагностирован у 40 % взрослого населения США, что составляет 97 247 725 человек, при этом в 25 % случаев (25 млн человек) отмечена более тяжелая форма НАЖБП — НАСГ. Наблюдается динамика возрастания распространенности НАЖБП: если в 2004 г., по результатам Dallas Heart Study, она составляла в общей популяции 30 %, то в 2011 г., по данным исследователя Williams, — 46 %. Подобная тенденция отмечена для всех этнических групп (европейцев, испанцев и афро-

американцев). Анализ смертности больных НАЖБП выявил три основные причины: сердечно-сосудистые заболевания (13–30%), злокачественные образования (6–28%), патология печени (2,8–19,0%). Сопутствующая патология в виде сахарного диабета (СД) 2 типа способствовала повышению показателей как общей смертности, так и летальности, обусловленной патологией печени.

Были представлены интересные данные о влиянии клинической формы НАЖБП на смертность: результаты исследования, проведенного в 2009 г. под руководством Dam Larsen, в которое были включены 170 больных неалкогольным стеатозом печени (без признаков воспаления и фиброза), подтвержденным результатами биопсии. За больными проводилось наблюдение в среднем в течение 20,7 года (0,2–28,0 года). Установлено, что ведущей причиной смертности были сердечно-сосудистые заболевания (38%), на втором месте — онкологическая патология (17%). Лишь у 2 пациентов развился цирроз печени. При этом показатель выживаемости не отличался от такового в общей популяции, что было подтверждено результатами исследования, проведенного в 2013 г. под руководством M. Stepanova (США). НАСГ был сопряжен с более высоким показателем смертности, обусловленной патологией печени: в среднем продолжительность жизни пациентов с НАСГ была меньше на 6 лет (Z. M. Younossi, 2011). Результаты исследования M. Stepanova свидетельствуют о повышении показателя летальности от заболеваний печени в 6 раз в группе больных НАСГ. Показатели летальности, обусловленной сердечно-сосудистой и онкологической патологией, существенно не отличались.

Какие методы можно использовать для определения стадии фиброза, развитие которого ассоциировано с повышением риска смертности? Учитывая стоимость и сложность выполнения биопсии печени, интерес представляют неинвазивные маркеры фиброза, в частности гематологические (Fib4, BARD, NFS), величина соотношения аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза, а также инструментальные методы (магнитно-резонансная и непрямая эластография). Результаты ретроспективного многоцентрового когортного исследования, включавшего 320 больных с НАЖБП и проведенного P. Angulo в 2013 г., показали, что неинвазивные маркеры фиброза можно использовать для прогнозирования заболеваемости и смертности и необходимости в проведении трансплантации печени. Какие же перспективные неинвазивные

методы могут быть использованы с целью контроля течения заболевания в будущем? S. Harrison представил новый метод 3D-магнитно-резонансной эластографии.

Завершил данный симпозиум V. Ratziu, который осветил текущие клинические исследования по изучению лекарственных препаратов для лечения НАЖБП и перспективные направления разработки терапевтических подходов. Он детально проанализировал патогенетические механизмы развития НАЖБП и выделил потенциальные точки приложения лекарственных средств. Одним из таких препаратов является обетихоловая кислота (ОТК), представляющая собой агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) — рецептора желчных кислот, экспрессируемого главным образом в печени, кишечнике, почках и жировой ткани и являющегося регулятором множества генов, влияющих на синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и углеводов. Учитывая большое количество проведенных доклинических исследований, показавших холеретические свойства данного вещества, а также положительное влияние на процессы фиброгенеза, данный препарат стал предметом исследования у людей. В 2013 г. опубликованы результаты исследования ОТК у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, свидетельствующие о положительном влиянии ОТК на липидный и углеводный обмен. Принимая во внимание полученные обнадеживающие данные, учеными из US NASH Clinical Research Network было разработано исследование FLINT (the Farnesoid X Receptor (FXR) Ligand OCA in NASH treatment trial), в которое включено 283 пациента. Все больные получали терапию ОТК в течение 72 нед. До начала терапии и по ее завершении всем пациентам запланировано проведение биопсии печени с целью оценки влияния ОТК на выраженность НАЖБП. Результаты исследования FLINT ожидаются к июлю 2014 г.

Другим лекарственным препаратом является GFT505 из группы агонистов PPAR α/δ . Как известно, у человека PPAR α экспрессируются главным образом гепатоцитами, PPAR γ — клетками жировой ткани, PPAR δ обнаружен во многих органах и тканях. Усиление активности PPAR α способствует усилению окисления жирных кислот (ЖК), улучшению дислипидемии, не влияя при этом на чувствительность к инсулину, усиление экспрессии PPAR γ — дифференциации адипоцитов, перераспределению жировой ткани, повышению концентрации адипонектина, развитию противовоспалительных и антифибротических процессов. PPAR δ также облада-

ет метаболическими эффектами, способствуя уменьшению инсулинорезистентности, проявляя противовоспалительные, антифибротические и гепатопротективные свойства, снижая накопление триглицеридов клетками жировой ткани и печени, усиливает β -окисление, сдерживая увеличение массы тела. GFT505 представляет собой новый препарат, обладающий активностью как в отношении PPAR α (15 нмоль по сравнению с 30 мкмоль фенофибрат), а также PPAR δ (75 нмоль по сравнению с 1 нмоль GW501516), при этом не влияя на экспрессию данных генов в мышцах и не изменяя концентрацию адипонектина. Результаты проведенных клинических исследований (GFT505-2083, GFT505-2094, GFT505-2105, GFT505-2106) выявили положительную динамику изменений липидограммы при использовании GFT505: снижение концентрации триглицеридов и холестерина липопротеидов не высокой плотности, повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Данные изменения коррелировали с редукцией проатерогенных аполипопротеинов, в частности апоВ, на фоне повышения концентрации апоА₂.

Результаты исследований, представленные в 2013 г., свидетельствуют о том, что GFT505 достоверно улучшает чувствительность к инсулину как печени, так и периферических тканей, способствует супрессии инсулином синтеза свободных ЖК, улучшает дислипидемию, выработку провоспалительных маркеров, снижает активность ферментов печени. Экспериментальные работы, проведенные на мышах, показали положительное влияние использования GFT505 на выраженность стеатоза печени и воспалительных изменений данного органа. В 2013 г. также было показано, что использование данного вещества препятствовало развитию у крыс фиброза, индуцированного CCl₄. В эксперименте на мышах использование GFT505 было ассоциировано с обратным развитием стеатоза печени и фибротических изменений (индуцированных диетой с высоким содержанием жира). Учитывая результаты доклинических исследований, в настоящее время проводится фаза IIb клинического исследования GOLDEN, в которое планируется включить 270 больных НАЖБП, подтвержденной результатами гистологического исследования. Длительность терапии составляет 10 мес. В ходе лечения запланирован контроль уровня печеночных трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы, СК18, адипонектина, воспалительных маркеров, фибротеста, а также показателей липидного и углеводного обмена.

Еще одной группой лекарственных препаратов, использование которых в настоящее время активно изучают с целью коррекции НАЖБП, являются ω 3-полиненасыщенные кислоты. Результаты, опубликованные D. Kromhout в 2014 г., свидетельствуют о том, что лечение данными средствами ассоциировано со снижением общего риска фатальных сердечно-сосудистых событий, неопределенным влиянием на развитие аритмий и внезапной смерти. Эти препараты не обладают протективными свойствами относительно инсульта и сердечно-сосудистой недостаточности. Получены противоречивые данные о влиянии на частоту развития СД. Проведение II фазы двойного слепого клинического исследования терапии этиловым эфиром эйкозапентаеновой кислоты пациентов с НАСГ (Clinical trials.gov NCT01154985), которое включало 240 больных, не показало положительной динамики гистологической картины, липидного метаболизма и чувствительности тканей к инсулину.

Другой перспективной группой лекарственных препаратов являются конъюгаты жирных и желчных кислот, в частности арахидиламидохолановая кислота (арамхол) — соединение холановой и арахидоновой кислот посредством стабильной амидной связи. В настоящее время получены результаты клинического исследования применения арамхола для лечения НАЖБП. Использование данного препарата было ассоциировано с достоверным снижением количества жира в печени (по данным ядерно-магнитно-резонансного исследования), улучшением чувствительности тканей к инсулину, повышением концентрации адипонектина, улучшением функции эндотелия. В связи со столь обнадеживающими результатами в настоящее время запланировано проведение фазы IIb многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования лечения препаратом арамхол больных НАЖБП, в которое будут включены 240 пациентов с НАЖБП, ассоциированной с ожирением и синдромом инсулинорезистентности. Длительность терапии — 52 нед. Конечные точки включают гистологическое улучшение НАСГ, метаболические биомаркеры и функциональное состояние печени.

Новый терапевтический подход к лечению НАЖБП предусматривает использование ингибиторов 11 β -HSD, а именно R05093151. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование показало достоверное уменьшение массы и количества жира в печени через 12 нед применения R05093151. В группе больных НАЖБП, по-

лучавших активное лечение, отмечено достоверное снижение активности аланинаминотрансферазы с 40,88 до 32,08 ед./л ($p < 0,0009$).

В последнее время появились данные о применении препаратов гипериммунного коровьего молозива для лечения НАЖБП — Imm 124-E. Результаты исследования, проведенного в 2013 г. М. Mizrahi, свидетельствуют о достоверном уменьшении признаков воспаления и фиброза по данным гистологического исследования при лечении НАЖБП Imm 124-E. Открытое клиническое исследование II фазы, включавшее 10 пациентов с НАСГ и СД 2 типа, продемонстрировало достоверное снижение концентрации гликозилированного гемоглобина (1,1%), уменьшение индекса НОМА-IR и повышение концентрации адипонектина через 30 дней лечения Imm 124-E. Кроме того, отмечено снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Препарат показал адекватный профиль безопасности. В настоящее время проводится клиническое рандомизированное исследование разных доз Imm 124-E (1200 и 2400 мг) в лечении НАСГ, контрольные точки которого включают оценку количества жира в печени и уровень активности аланинаминотрансферазы.

В настоящее время активно изучается роль лозартана в лечении НАЖБП. Разработано исследование FELINE, в которое планируется включать пациентов с НАСГ и явлениями фиброза. Длительность терапии лозартаном — 24 мес. По завершении исследования будет проведена биопсия печени с анализом гистологической картины.

Исследование LEAN (Liraglutide Efficacy & Action in NASH) посвящено изучению влияния терапии лираглутидом на гистологическую картину НАСГ. Длительность терапии — 48 нед. После завершения терапии будет проведена биопсия печени с гистологическим исследованием биоптата.

Новой группой препаратов для лечения НАЖБП являются гуманизированные моноклональные антитела, связывающие LOXL2, в частности симтузумаб, для изучения которого запланированы четыре рандомизированных исследования.

В заключение V. Ratziu отметил, что лекарственными средствами с наиболее полной доказательной базой являются препарат из группы ингибиторов FXR — обетихолиевая кислота и ингибитор PPAR α/δ — GFT 505. Докладчик осветил сложности с разработкой терапевтических подходов: комплексные патогенетические механизмы заболевания, несовершенные экспе-

риментальные модели, отсутствие неинвазивных маркеров диагностики и контроля течения болезни, сложности в организации клинических исследований с проведением биопсии печени, а также отсутствие суррогатных маркеров неблагоприятного течения и ответа на терапию.

Среди докладов, посвященных клиническим и экспериментальным аспектам НАЖБП, внимание участников привлекло масштабное 10-летнее популяционное исследование, проведенное в Японии и посвященное изучению влияния НАЖБП на риск развития СД 2 типа (докладчик — Н. Yamazaki). Согласно данным краткосрочных исследований, выявлено возрастание риска развития СД 2 типа у больных с НАЖБП. Однако результаты проведенного в 2003 г. 10-летнего когортного исследования не подтвердили эту взаимосвязь. Кроме того, в настоящий момент отсутствуют данные о снижении риска СД 2 типа при эффективном лечении НАЖБП. В исследование были включены 8070 добровольцев, которые проходили плановое диспансерное обследование в период с 2000 по 2012 г., период между повторными осмотрами составлял не менее 10 лет. Всем пациентам проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости во время первичного (критерий включения) и контрольного визита. Критерии исключения: наличие HBsAg, положительные результаты обследования на суммарные антитела к HCV, злоупотребление алкоголем (более 20 г этанола в сутки), а также диагностированный СД 2 типа при первичном осмотре. После анализа соответствия добровольцев критериям включения/исключения в исследование было включено 3074 пациента, которые были распределены в группы: больные с НАЖБП ($n = 728$) и добровольцы без НАЖБП ($n = 2346$). Больные с НАЖБП в свою очередь были разделены на подгруппы: пациенты, у которых удалось достичь улучшения клинической картины ($n = 110$), и группа пациентов без положительной динамики ($n = 618$). Период наблюдения в среднем составил ($11,3 \pm 0,8$) года. Результаты исследования показали, что в среднем частота развития СД 2 типа в общей группе составила 6,1%, в группе НАЖБП — была достоверно выше аналогичного показателя группы без НАЖБП (16,1% против 3,1%). Отношение шансов (ОШ) развития СД 2 типа у больных НАЖБП составило 6,05 (95% доверительный интервал (ДИ) 4,45–8,22; $p < 0,001$), даже после поправки с учетом возраста, пола, индекса массы тела, отягощенного анамнеза, дислипидемии и гипертензии было достоверным и составляло 2,82 (95% ДИ 1,91–4,15;

$p < 0,001$). В групі больних НАЖБП, в якій удалось досягти удешевлення клінічної картини, ризик розвитку СД 2 типу становив 6,4 %, в групі без позитивної динаміки — 17,8 %; при цьому ОШ розвитку СД 2 типу у больних НАЖБП становило 0,30 (95 % ДІ 0,13–0,66; $p < 0,001$) після поправки з урахуванням усіх факторів ризику. Таким чином, результати дослідження показали, що НАЖБП представляє собою фактор ризику розвитку СД 2 типу, а удешевнення клінічної картини НАЖБП асоційовано зі зниженням ризику розвитку СД 2 типу.

Ще один доповідь, представлений R. Pais (Франція), який був відзначений як один з кращих на конгресі і викликав оживлену дискусію, був присвячений НАЖБП як фактору ризику розвитку раннього атеросклерозу сонних артерій. Метою роботи — визначити вплив НАЖБП на атеросклероз сонних артерій (товщину комплексу інтима — медіа (КИМ), атеросклеротическі бляшки сонних артерій), оцінити кардіоваскулярний ризик (КВР) по Фремингемській шкалі у пацієнтів з групи високого КВР, а також прогресування каротидного атеросклерозу за даними повторних вимірювань товщини КИМ. В дослідження було включено 5671 пацієнт у віці від 20 до 75 років з двома і більше факторами КВР. Усім пацієнтам проведено ультразвукове дослідження сонних артерій з визначенням товщини КИМ. Критерії виключення з дослідження: вживання алкоголю (більше 50 г етанолу в день), виявлення інших причин розвитку жирової дистрофії печінки, наявність в анамнезі великих серцево-судинних подій. За пацієнтами проводили спостереження впродовж 2 років, після чого було проведено повторне ультразвукове дослідження сонних артерій з визначенням товщини КИМ. Результати роботи свідчать про широку поширеність НАЖБП серед пацієнтів з високим КВР. У больних НАЖБП відзначені більш високі значення товщини КИМ і кількості балів за Фремингемською шкалою незалежно від активності аламінінотрансферази. В висновку доповідь відзначила, що НАЖБП є предиктором каротидного атеросклерозу незалежно від наявності класических факторів КВР. НАЖБП сприяє прогресуванню атеросклеротических змін в сонних артеріях. Лицям з групи високого КВР, ймовірно, слід проводити додаткове обстеження з метою виявлення НАЖБП незалежно від рівня трансаміназ. Наявність НАЖБП слід враховувати при стратифікації КВР.

На симпозиумі, присвяченому лікуванню ожиріння, особливий інтерес привернув доповідь об епідеміологіческих особливостях ожиріння і аналізі існуючих стратегій лікування, представлений S. Zelber-Sagi (Ізраїль). В період з 1980 по 2008 г. кількість больних з надмірною масою тіла і ожирінням в світі збільшилось на 23 % і становило 1,46 млрд осіб, а в розвиваючихся країнах — утроилось. Доповідь відзначила, що в основі даних змін лежить формування «токсического» середовища, сприяючого розвитку так званого безжирого ожиріння. Якщо раніше в основі піраміди базових людських потреб лежали психосоціальні потреби, нині, за словами S. Zelber-Sagi, — Інтернет. Змінились також їдическі звички: в період з 1961 по 2009 г. кількість вживаного цукру зросло на 20 %. Якщо при використанні в їжу цукрози лише половину даного речовини становлять фруктози, то в сучасних продуктах харчування часто використовують чисту фруктозу (газовані солодкі напої), що само по собі сприяє розвитку ожиріння і синдрому інсулінорезистентності. Доповідь привела дані ВОЗ: при аналізі стану здоров'я підлітків 15 років, вживаючих солодкі газировані напої, встановлено, що в 25 % випадків має місце надмірна маса тіла або ожиріння (22 % серед дівчаток і 28 % серед хлопчиків). Згідно рекомендацій ВОЗ додатково в їжу можна вживати не більше 5 чайних ложок цукру жінкам і не більше 9 чайних ложок цукру — чоловікам. Як приклад, одна порція газированого напою містить до 8 чайних ложок цукру або фруктози.

Далі доповідь викликала дані об ефективності найбільш поширених дієт. Результати порівняльного дослідження дієти з низьким вмістом вуглеводів, жирів і середземноморської дієти свідчать про те, що через 3–6 міс низькоуглеводна дієта показала кращі результати щодо зниження маси тіла. Однак через рік різниць в кількості втрачених кілограмів не спостерігали. В свою чергу середземноморська дієта показала кращі результати в відношенні підтримання ваги (Schwarzfuchs, 2012). Метааналіз, проведений А. J. Nordmann в 2011 г., показав, що через 2 роки застосування середземноморської дієти було більш ефективно порівняно з дієтою з низьким вмістом жирів щодо зниження ваги. Середземноморська дієта не тільки позитивно впливає на нормалізацію маси тіла, але і модифікує метаболі-



Представители украинской делегации (слева направо: И. Н. Скрипник, Н. В. Харченко, Г. Д. Фадеенко)

ческий профиль: улучшает липидный профиль, углеводный обмен, снижает концентрацию С-реактивного белка, а также способствует снижению артериального давления. Клинические эффекты использования средиземноморской диеты включают снижение риска развития СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, НАЖБП. Американский колледж кардиологии, Американская ассоциация сердца, а также Общество по ожирению опубликовали рекомендации по ведению взрослых с избыточной массой тела и ожирением (M. D. Jensen, 2013). В рекомендациях указано, что с целью снижения массы

тела все диеты с ограничением калорийности одинаково эффективны, независимо от того, за счет каких макронутриентов достигается данное ограничение. Изменение образа жизни, которое приводит к незначительному снижению массы тела (на 3–5%), ассоциировано с существенными благоприятными последствиями для здоровья. В рекомендациях приведены результаты 51 клинического исследования, согласно которым выделены три основных принципа успешного изменения образа жизни: диета с умеренным ограничением энергетической ценности рациона, физическая активность (150 мин аэробных физических упражнений в неделю), изменение поведенческих привычек, способствующих повышению приверженности терапии. В завершение своего доклада S. Zelber-Sagi подчеркнула, что снижение массы тела на 3–4 кг через 2–4 года уже само по себе представляет собой хороший результат, ограничение потребления определенных макронутриентов не имеет особого значения, а поддержание приверженности диете в наибольшей степени ассоциировано с эффективным снижением массы тела.

На конгрессе обсуждались вопросы этиопатогенеза и терапии вирусных гепатитов, что стало основанием для принятия новых рекомендаций по лечению вирусного гепатита С. Кроме того, в ходе конгресса поднимались вопросы о наследственных, метаболических и токсических заболеваниях печени. Были широко представлены результаты экспериментальных работ, отражающие базовые патогенетические механизмы и выявившие новые цели для терапевтического вмешательства.

В ходе конгресса участники получили возможность пополнить свои знания, поделиться опытом и определить стратегию развития гепатологии на будущий год.

Следующий конгресс пройдет в 2015 г. в Австрии.

Подготовили Н. В. Харченко, Г. Д. Фадеенко,
И. Н. Скрипник, Е. Г. Куринная
Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П. Л. Шупика
ГУ «Национальный институт терапии
им. Л. Т. Малой НАМН Украины»
ВГУЗ «Украинская медицинская
стоматологическая академия»