

Новые клинические рекомендации по ведению взрослых больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Мультидисциплинарная группа ведущих специалистов в области внутренних болезней создала клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с мультисистемным заболеванием - неалкогольной жировой болезнью печени. В них вы найдете ответы на все вопросы: как стеатоз печени влияет на сердце, почему при НАЖБП развивается остеопороз, что такое сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и как она связана с НАЖБП, какие полифункциональные задачи у полифункциональной молекулы урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и многое другое.

Ссылка: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>

Клинические рекомендации содержат информацию об эпидемиологии и патогенезе НАЖБП, описывают ее фенотипы и клиническую картину, предоставляют полную информацию о современных принципах диагностики данного заболевания с фокусом на рациональное использование методов неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза, месте и роли пункционной биопсии печени. Раздел лечения НАЖБП начинается с четкого определения его целей и задач. Представлена информация о немедикаментозном лечении НАЖБП и фармакотерапии. Последняя систематизирована по следующим принципам: препараты, которые используются в настоящее время с акцентом на преимуществах и ограничениях каждого; отдельно описаны препараты, которые изучаются и планируются к внедрению в клиническую практику. Уделено большое внимание сочетанию НАЖБП с сердечно-сосудистой и эндокринной патологией, хронической болезнью почек. Освещены принципы ведения таких пациентов и особенности их фармакотерапии с акцентом на полифункциональные лекарственные молекулы во избежание полипрагмазии. Представлены разделы по профилактике НАЖБП, реабилитации таких пациентов, профилактике гепатоцеллюлярного рака, частота которого у данной категории пациентов с каждым годом увеличивается.

Распространенность НАЖБП составляет около 30% в мире и российской популяции, еще выше она среди амбулаторных пациентов и занимает лидирующее место среди неинфекционных заболеваний печени.

У лиц с ожирением НАЖБП встречается в 75–93% случаев, ее тяжелые формы, такие как стеатогепатит и цирроз, диагностируется у 18,5–26% и 9–10% пациентов соответственно. Среди больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) НАЖБП выявляется в 50–75% случаев. Распространенность хронической болезни почек (ХБП) оценивается в 20-55% у пациентов с НАЖБП в сравнении с 5-30% у пациентов без этого заболевания печени.

НАЖБП – мультисистемное заболевание со сложным многофакторным патогенезом, включающим инсулинорезистентность, липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активацию врожденного иммунитета, нарушения в составе микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов. НАЖБП характеризуется нарушением системного энергетического баланса с преимущественным избытком углеводов и жирных кислот (ЖК), которые доставляются в печень и вызывают ее повреждение. Основные источники свободных ЖК: адипоциты (~60%), липогенез *de novo* (~26%), поступающие с

пищей жиры (~14%). Важную роль в элиминации ЖК играет аутофагия, которая у пациентов с НАЖБП снижена. Клинические последствия этого феномена: снижение чувствительности к инсулину, развитие стеатоза и риск прогрессирования его в стеатогепатит. Фармакологическое средство, которое усиливает аутофагию – УДХК.

Особенностью клинической картины НАЖБП служит ее неспецифичность, что нередко приводит к диагностике заболевания либо при случайном обследовании, либо уже на поздних стадиях. Соответственно, лицам из групп риска (ожирение, СД2, сердечно-сосудистые заболевания) НАЖБП нужно исключать прицельно, используя в качестве скринингового теста УЗИ печени.

Мультисистемность НАЖБП диктует необходимость исследовать углеводный обмен и липидный спектр всем пациентам для оценки риска развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

Для четкого определения фенотипа и прогноза НАЖБП используются методы неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза, гистологическое исследование ткани печени для определения степени выраженности и характеристики воспаления.

Лечение НАЖБП преследует две цели: 1) профилактику прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза; 2) снижение кардиометаболических факторов риска.

В клинических рекомендациях описаны немедикаментозные меры (диета и физическая активность) и фармакотерапия, направленные на достижение этих целей. Основные мишени в лечении НАЖБП: стеатоз, поскольку он служит независимым фактором кардиометаболических рисков, воспаление и фиброз, которые также ассоциированы с кардиометаболическими рисками и прогрессирующим повреждением печени. Поэтому препарат выбора для лечения НАЖБП должен оказывать одновременное воздействие на обе цели лечения, обеспечивая оптимизацию экономических затрат и обладая высоким профилем безопасности.

Препараты, применяемые в настоящее время:

1. УДХК, которая обладает плеiotропными эффектами: оказывает цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие, модулирует процесс апоптоза, демонстрирует антиканцерогенный эффект, который дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органов желудочно-кишечного тракта. УДХК благоприятно влияет на стеатоз печени: выводит избыток свободных ЖК из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на АМР-активируемую протеинкиназу; ингибирует апоптоз, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2 / Bcl-1 и Bcl-2 / Bax.
2. Назначение монотерапии УДХК** в суточной дозе 10-15 мг на кг массы тела рекомендовано пациентам с НАЖБП на любой стадии с целью уменьшения стеатоза, профилактики прогрессирования поражения печени и снижения кардиометаболических рисков НАЖБП. Одновременное влияние на обе цели лечения НАЖБП было продемонстрировано в международном несравнительном многоцентровом исследовании «УСПЕХ», проведенном в условиях реальной клинической практики (Урсодезоксихолевая кислота - Урсосан® в дозе 15 мг/кг массы тела) как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях НАЖБП.
3. На сегодняшний день именно УДХК обладает способностью двунаправленного действия на печень и сердечно-сосудистую систему.

Витамин Е – антиоксидант – предложен для лечения НАЖБП в американских рекомендациях для пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, без СД2 и

цирроза печени. Доза: 800 МЕ/день. У препарата есть проблема безопасности применения высоких доз – повышение смертности от всех причин, что обозначено в мета-анализе от 2005 г., но не подтверждено в мета-анализе от 2011 г.

S-аденозилметионин (адеметионин) выступает в роли основного донатора метиловой группы, участвующей в синтезе компонентов клеточных мембран, гормонов, нейромедиаторов. Рекомендуются пациентам с НАЖБП в сочетании с холестаазом для его коррекции.

Пациентам с НАЖБП в сочетании с нарушениями углеводного обмена среди фармакологических препаратов рекомендуются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), лираглутид и семаглутид, с целью снижения массы тела, уменьшения инсулинорезистентности и нормализации уровня сывороточных трансаминаз за счет уменьшения выраженности воспаления.

Отдельным пациентам рекомендуются тиазолидиндионы – класс антидиабетических препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, участвующих в регуляции метаболизма липидов. Необходимо учитывать нежелательные явления от применения этих препаратов: прибавка в весе, риск развития остеопороза и рака мочевого пузыря при длительном использовании.

Также некоторым лицам рекомендуются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). Этот класс препаратов рекомендуется для лечения СД2, активно изучается их влияние на течение НАЖБП.

Рекомендуется добавление УДХК в схемы противодиабетической терапии у пациентов с НАЖБП и СД2, поскольку в мета-анализе 7-ми исследований продемонстрировано ее гипогликемическое действие.

Лечение НАЖБП в сочетании с дислипидемией и атеросклерозом при клинически значимом атеросклерозе для снижения уровня липопротеинов низкой плотности и уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений предполагает назначение статинов. Также возможно применение эзетимиба. Для уменьшения потенциала гепатотоксичности статинов и потенцирования их гиполипидемического действия рекомендовано комбинировать их с УДХК.

В клинических рекомендациях представлен раздел по профилактике различных, ассоциированных с НАЖБП состояний: остеопороза, тромботических осложнений, гепатоцеллюлярного и других. В их основе лежит правильный образ жизни (питание и физическая активность, своевременное обращение к врачу и следование его рекомендациям).

Авторский коллектив надеется, что клинические рекомендации по ведению взрослых больных с НАЖБП и ассоциированными состояниями окажут помощь в практической врачебной деятельности. Все разделы написаны ведущими специалистами в своей области: гепатологии, кардиологии, эндокринологии, нефрологии и онкологии. Этот документ представляют авторитетные профессиональные ассоциации, обеспечивая мультидисциплинарный подход самого высокого уровня. Акцент сделан на многофункциональную молекулу УДХК, которая в качестве монотерапии обладает способностью уменьшать стеатоз печени и воспаление, позитивно влиять на сердечно-сосудистую систему, что снижает риск прогрессирующего повреждения печени и сердечно-сосудистых осложнений. В комбинации с сахароснижающими средствами и статинами УДХК оказывает дополнительные гипогликемический и гиполипидемический эффекты.