

# ЛІВОЛІН

Фарме



Наказ МОЗ України UA/5581/01/01 №921  
від 28.04.2017р.,  
відпускається без рецепту

Потрійний  
захист печінки!

MEGA

# Цільовий підхід до діагностики й фармакотерапії неалкогольного стеатогепатиту: діалог між медичною наукою та практикою

За матеріалами першого саміту EASL, присвяченого неалкогольній жировій хворобі печінки

9-11 листопада 2017 р. у м. Рим (Італія) відбувся перший саміт Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL) «Цільовий підхід до діагностики й фармакотерапії неалкогольного стеатогепатиту: діалог між медичною наукою та практикою». У роботі цього масштабного заходу, присвяченого неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП), взяли участь делегати з багатьох країн світу, у тому числі з України. Провідні фахівці з країн Європи та Америки доповіли про сучасні досягнення в дослідженні етіопатогенезу НАЖХП (зокрема, неалкогольного стеатогепатиту – НАСГ), сучасні можливості неінвазивної оцінки фіброзу печінки та апоптозу гепатоцитів, а також про новітні напрями в лікуванні цієї поширеної патології. Крім того, учасники саміту отримали унікальну можливість обговорити інновації у веденні пацієнтів з НАСГ з авторитетними світовими вченими-гепатологами, гастроентерологами, мікробіологами та представниками фармацевтичної індустрії. Пропонуємо до уваги читачів стислий огляд цього надзвичайно цікавого заходу.

У вступній промові на церемонії відкриття саміту голова організаційного комітету, професор Віденського медичного університету (Австрія) Майкл Траунер (Michael Trauner) наголосив, що НАЖХП сьогодні посідає провідне місце в структурі хронічних захворювань печінки в країнах не тільки Заходу, а й Далекого Сходу, Південної Азії, Близького Сходу та Латинської Америки. У США та Європі близько 40% населення мають НАЖХП, і приблизно у 20% цих людей спостерігається прогресуюче запальне захворювання печінки – НАСГ, що призводить до розвитку фіброзу та цирозу печінки. Ще одним небезпечним ускладненням, яке може розвиватися в пацієнтів з НАЖХП та потребує особливої уваги з боку лікарів, є гепатоцелюлярна карцинома, яка все частіше виникає в термінальній стадії захворювання. Незважаючи на те що значна кількість нових лікарських засобів для фармакотерапії НАЖХП уже перебувають у процесі розробки, жодний з них поки що не схвалений міжнародними регуляторними органами. Таким чином, існує нагальна потреба в ідентифікації та розробці нових методів лікування НАЖХП. Саме тому, підкреслив Майкл Траунер, до участі в роботі цього саміту була залучена значна кількість партнерів з фармацевтичної галузі, які поряд із дослідниками отримали можливість зробити свої презентації.

Один із провідних світових гепатологів – доктор медицини з Інституту кардіометаболізму та харчування (ICAN, Париж) Влад Ратциу (Vlad Ratiu) – у своїй доповіді підкреслив необхідність розуміння фундаментальних механізмів етіопатогенезу НАЖХП та докладно висвітлив сучасну тактику ведення пацієнтів з НАЖХП та НАСГ. Оскільки НАЖХП є прогресуючим патологічним процесом і посідає перше місце серед усіх захворювань печінки за ступенем ризику розвитку цирозу, дуже важливо діагностувати точну стадію хвороби у конкретного пацієнта, оскільки саме від цього залежить подальша лікувальна стратегія.

На сесії, присвяченій метаболізму ліпідів та ліпоксичності, професор Лілльського університету та Інституту Пастера (м. Лілль, Франція) Барт Стаелс (Bart Staels) навів сучасні дані про патофізіологічну роль у лікуванні НАЖХП ядерних рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (PPAR), та їх ізоформ – PPAR-альфа та PPAR-дельта. На сьогодні встановлено, що вони регулюють метаболізм ліпідів і глюкози,

а також процеси запалення на різних етапах розвитку НАЖХП – від стеатозу до НАСГ та фіброзу печінки. Отже, вони здатні виступати терапевтичними мішенями при НАСГ, що уможливує потенціальне терапевтичне застосування PPAR, доклінічні та клінічні докази на користь якого докладно розглянув доповідач.

Професор з Університетського госпіталю м. Севілья (Іспанія) Мануель Ромеро-Гомез (Manuel Romero-Gomez) у своєму виступі наголосив, що проведення кількісної оцінки жирової інфільтрації печінки та аналіз складу ліпідів є обов'язковими для правильного ведення пацієнта та контролю перебігу НАЖХП. Як відомо, жирова інфільтрація дуже часто виявляється при різній патології печінки – від вірусного гепатиту до аутоімунного гепатиту або гемохроматозу, але в пацієнтів з НАЖХП саме вона є провідним діагностичним критерієм цього захворювання. Вміст ліпідів у гепатоцитах та їх якісний склад мають вирішальне значення для визначення їх патогенетичної ролі в розвитку захворювання. Наприклад, встановлено, що кількісний вміст фосfolіпідів, триацилгліцеридів та неестерифікованих жирних кислот значно кількісно відрізняється в пацієнтів з простою НАЖХП порівняно з пацієнтами з НАЖХП та фіброзом печінки. Крім того, склад печінкових ліпідів при НАЖХП характеризується низьким вмістом фосфатидилхоліну на тлі високого вмісту лізофосфатидилхоліну та вільного холестерину (Alonso et al., 2017).

Доповідач навів дані дослідження, які продемонстрували зв'язок між прогресуванням фіброзу (включаючи підвищення ризику розвитку цирозу печінки та раку печінки) та кількістю жиру в печінці. Жирова інфільтрація печінки може бути виявлена за допомогою ультрасонографії, транз'єнтної еластографії (визначається так званий контрольований параметр загасання – controlled attenuated parameter, CAP) або при магнітно-резонансному дослідженні (переважно шляхом спектроскопії та вимірювання фракції жиру з протонною щільністю – proton density fat fraction, PDFF). Ультрасонографія є зручним та простим у виконанні дослідженням, яке виявляє гіперехогенність печінки, котра свідчить про стеатоз органа. Проте основним обмеженням ультразвукового дослідження є неточність у ситуації, коли жирова інфільтрація відзначається лише в <30% гепатоцитів, що, на жаль, є дуже поширеним явищем.

Визначення CAP базується на поширенні ультразвукових хвиль у печінці та використовується в поєднанні зі стандартною методикою транз'єнтної еластографії. Акустичний імпеданс (опір хвилі, яка поширюється) відображає в'язко-пружні характеристики печінки. Ступінь загасання ультразвукового сигналу корелює з жировою інфільтрацією печінки, тобто з накопиченням у цитоплазмі гепатоцитів крапель жиру, яке й впливає на в'язко-пружні характеристики органа. У своєму виступі Мануель Ромеро-Гомез навів об'єднані результати нового аналізу 19 досліджень (Karlas et al., 2017), що включав інформацію про 2735 випадків НАЖХП, у тому числі дані гістологічного дослідження біоптатів печінки та дані про CAP. Цей розгорнутий статистичний аналіз продемонстрував доцільність визначення CAP як показника, за яким можна кількісно оцінити ступінь стеатозу печінки.

Що ж до застосування в діагностиці НАЖХП методик, які ґрунтуються на феномені магнітного резонансу, то сьогодні найбільш точним методом для кількісного

визначення ступеню жирової інфільтрації печінки є магнітно-резонансна спектроскопія. Проте це дослідження потребує багато часу для обробки інформації та високої кваліфікації експертів, що оцінюють отримані результати. Тому найпоширенішим методом кількісного визначення вмісту жиру в печінці залишається вимірювання фракції жиру з протонною щільністю – PDFF. Ця методика надає можливість кількісно оцінити накопичення жиру у всьому тілі, вісцеральну жирову тканину, підшкірну жирову тканину черевної порожнини і наявність жиру в печінці без ризику опромінення та не потребує спеціальної обробки даних.

Наступна сесія була присвячена інсулінорезистентності та її значенню при НАЖХП. У своєму академічному огляді професор відділу медицини Гельсінського університету (Фінляндія) Ханнелє Ікі-Ярвінен (Hannele Yki-Jarvinen) продемонструвала гетерогенність механізмів розвитку стеатозу печінки в пацієнтів з НАЖХП. Хоча стеатоз печінки часто є маркером інсулінорезистентності, печінкові тригліцериди (ТГ) самі по собі є інертними й не спричиняють цей феномен. НАЖХП, пов'язана з характерними ознаками інсулінорезистентності (метаболічна НАЖХП), характеризується гіперглікемією, гіперінсулінемією, гіпертригліцеридемією, гіпоадипонектинемією та резистентністю до інсуліну жирової тканини, тоді як НАЖХП, зумовлена варіантом I148M гена *PNPLA3* (*PNPLA3* НАЖХП) або варіантом E167K гена *TM6SF2* (*TM6SF2* НАЖХП), цих ознак не має. Ці 3 типи НАЖХП являють собою чудові людські моделі для вивчення патогенетичних механізмів, які відрізняються при стеатозі печінки та при інсулінорезистентності. Доповідач представила результати власного дослідження за участі 125 пацієнтів з НАЖХП, яким була виконана біопсія печінки з подальшим дослідженням кількісного та якісного складу жиру в гепатоцитах. Залежно від медіани значення індексу інсулінорезистентності (НОМА) його учасники були розділені на дві рівні групи: пацієнти з метаболічною НАЖХП та пацієнти з неметаболічною НАЖХП. Крім того, на основі даних генетичного аналізу були виділені групи пацієнтів з *PNPLA3* НАЖХП (носії генного варіанта I148M) та пацієнти з не-*PNPLA3* НАЖХП (за відсутності генного варіанта I148M). Як показав аналіз отриманих результатів, рівень печінкових ТГ був аналогічно підвищеним при метаболічній НАЖХП та при *PNPLA3* НАЖХП порівняно з відповідними контрольними групами. При цьому НАСГ однаково часто зустрічався в групі пацієнтів з метаболічною НАЖХП (29% порівняно з 11% у контрольній групі) та в групі пацієнтів з *PNPLA3* НАЖХП (28% порівняно з 12%). Печінкові ТГ при метаболічній НАЖХП були збагачені насиченими та мононенасиченими ТГ, тоді як при *PNPLA3* НАЖХП – поліненасиченими ТГ. Вміст у гепатоцитах керамідів (клас сфінголіпідів), які викликають інсулінорезистентність та утворюються з насичених жирних кислот, був помітно підвищеним у пацієнтів з метаболічною НАЖХП, але не в пацієнтів з *PNPLA3* НАЖХП. Таке підвищення рівня керамідів було зумовлено їх синтезом *de novo*, про що свідчило підвищення вмісту дегідроцерамідів, але не інших синтетичних прекурсорів. Ці дані показують, що склад печінкових ТГ у людини залежить від етіології НАЖХП. При метаболічній НАЖХП печінка збагачена

Продовження на стор. 32.



О.М. Бака, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»;  
 Н.В. Динник, Е.Г. Манжалій, к. мед. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ;  
 Д.І. Гавриленко, ДУ «Республіканський науково-практичний центр радіаційної медицини та екології людини», м. Гомель, Білорусь

## Цільовий підхід до діагностики й фармакотерапії неалкогольного стеатогепатиту: діалог між медичною наукою та практикою

За матеріалами першого саміту EASL,  
 присвяченого неалкогольній жировій хворобі печінки

Продовження. Початок на стор. 31.

насиченими ТГ і церамідами, що містять ацильні бічні ланцюги насичених жирних кислот. Ці дані разом з даними 5 останніх проспективних досліджень, що ідентифікували цераміди як незалежні предиктори розвитку серцево-судинних захворювань, дозволяють припустити, що вони також можуть відповідати за схильність пацієнтів з метаболічною НАЖХП не тільки до інсулінорезистентності, але й до спричинених нею проблем із серцево-судинною системою.

У своєму виступі Лотте Б. Кнудсен (Lotte B. Knudsen), відома фармаколог з Данії, яка спеціалізується на вивченні агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), продемонструвала великий потенціал цієї групи препаратів не тільки в лікуванні цукрового діабету (ЦД), але і в терапії ожиріння та НАСГ. Як відомо, GLP-1 спочатку був описаний як інкретиновий гормон. Агоністи рецепторів GLP-1 були розроблені для лікування пацієнтів з ЦД 2 типу, при цьому механізм дії цих препаратів включає підвищення секреції інсуліну та зниження секреції глюкагону.

Рецептори GLP-1 відіграють фізіологічну роль як в гомеостазі глюкози, так і в регулюванні апетиту. Клас агоністів рецепторів GLP-1 на сьогодні включає шість різних препаратів, які можна розділити на підкласи засобів короткої та довготривалої дії. Різниця в ефективності та механізмі дії між ними полягає в тому, що короткодійні препарати характеризуються меншою загальною ефективністю щодо впливу на рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), але чинять більш специфічну дію у відповідь на поступове постпрандіальне навантаження глюкозою. Проведені масштабні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження показали ефективність агоніста рецепторів GLP-1 довготривалої дії – ліраглутиду – у лікуванні ожиріння. При прийомі цього препарату відзначалося більш істотне зниження маси тіла, ніж при прийомі інших агоністів рецепторів GLP-1, що характеризуються довготривалою дією. Механізм зниження маси тіла на тлі прийому ліраглутиду опосередкований його впливом на рецептори GLP-1 у головному мозку і полягає у зменшенні споживання енергії через зміну харчових вподобань.

Доповідач також представила інший інноваційний препарат класу агоністів GLP-1, щодо якого щойно завершилися клінічні випробування III фази за участі пацієнтів з ЦД – семаглутид. Він був розроблений за такою ж базовою технологією, як і ліраглутид, але характеризується більш міцним та специфічним зв'язуванням з альбуміном, більш високою активністю та кращим захопленням у головному мозку, що підвищує його клінічну ефективність, про яку зараз повідомляють за результатами кількох великих рандомізованих контрольованих клінічних випробувань. Крім лікування ЦД 2 типу, зараз у клінічних дослідженнях вивчається ефективність семаглутиду в лікуванні ожиріння та НАСГ, і він уже продемонстрував свій позитивний ефект при цих захворюваннях. Як ліраглутид, так і семаглутид показали здатність знижувати серцево-судинний ризик у хворих на ЦД 2 типу в ході двох рандомізованих контрольованих досліджень, що включали 9340 і 3297 пацієнтів відповідно. Вважається, що механізм зниження серцево-судинного ризику на тлі застосування цих препаратів зумовлений антиатеросклеротичним ефектом, який опосередкований зниженням рівнів ліпідів плазми, особливо в постпрандіальному періоді, коли було зафіксовано значне зниження рівня ТГ та ApoB48 у поєднанні зі зниженням рівнів маркерів оксидативного стресу й запалення.

Дослідження, проведені на тваринах, показали зменшення вираженості атеросклерозу, а також позитивний вплив вказаних агоністів рецепторів GLP-1 на перебіг НАСГ – зменшення запалення відзначалося як у тканині аортальної атеросклеротичної бляшки, так і в печінці.

При цьому рецептори GLP-1 не експресуються ні в атеросклеротичних бляшках, ні в стінці судин, ні в печінці, тому зменшення запалення могло бути опосередковано через рецептори GLP-1 в кишечнику та поліпшення функції інтестинального бар'єру. Отже, запропонований механізм ефективності агоністів рецепторів GLP-1 при НАСГ включає зменшення запалення, зниження маси тіла та рівня ліпідів крові, а також потенційне зниження рівня глюкози в пацієнтів із ЦД. Таким чином, препарати цієї групи мають великий потенціал у лікуванні НАЖХП.

Наступний доповідач – професор Ярон Ілан (Yaron Ilan) з Медичного центру Єрусалимського університету (Ізраїль) – зазначив, що, незважаючи на значний прогрес у розумінні патофізіології, діагностики та природного перебігу НАСГ, на шляху розробки лікарських засобів для лікування цього захворювання виникли численні перешкоди: зокрема, досі не існує лікарських засобів, здатних одночасно впливати на різні патогенетичні механізми розвитку НАСГ, а також специфічних препаратів з високими профілями безпеки для забезпечення довготривалої терапії і препаратів, націлених на весь спектр проявів захворювання – від простого стеатозу до цирозу печінки. У своєму виступі професор Ярон Ілан представив нову концепцію пероральної імунотерапії НАСГ, яка чинить вплив на імунну систему кишечника. Він підкреслив, що, згідно з сучасними уявленнями, системна імунна відповідь відіграє важливу роль у процесах запалення та фіброгенезу, які асоційовані з НАСГ, і саме тому стала потенційною мішенню для розробки нових лікарських засобів. Зокрема, метаболічний запальний стан, що отримав назву «метазапалення» (metaflammation), визначається як хронічне запалення з низьким ступенем активності, яке вражає печінку, жирову тканину, підшлункову залозу та м'язи. При цьому воно пов'язано з порушенням метаболічного гомеостазу. Подальшому прогресуванню НАСГ також сприяють такі фактори, як дисбаланс між прозапальними та протизапальними цитокінами, зміни відповіді на інсулін, β-окислення, зберігання і транспортування ліпідів, процесів аутофагії та передачі сигналів з ядерних рецепторів.

У порушенні гомеостазу ліпідів і глюкози за наявності стеатогенезу, ініціювання запалення та фіброгенезу при НАСГ значна роль належить печінково-кишковому гомеостазу. Активність системи вродженого імунного захисту в кишечнику, що супроводжується стимуляцією системної адаптивної ланки імунної системи, може призвести до стеатозу, запалення печінки й фіброзу. Концепція пероральної імунотерапії НАЖХП ґрунтується на припущенні, що цілеспрямований вплив на різні компоненти кишкового бар'єру може бути засобом для зміни імунного сигналу, що надходить з кишечника до загальної імунної системи, таким чином впливаючи на імуніопосередковане ураження органів-мішеней. Місцем, де генеруються ці імунні сигнали, є мезентеріальні лімфатичні вузли. Речовини, що використовуються для проведення пероральної імунотерапії, чинять цілеспрямований вплив на систему вродженого імунного захисту в кишечнику та/або на мікробіом і генерують імунний сигнал, який індукує активацію регуляторних Т-клітин (Tregs).

Останнім часом досліджуються декілька методів цільового впливу на імунну систему кишечника, спрямованих на генерацію протизапальних сигналів, які «перорієнтують» системну імунну відповідь. Деякі з них продемонстрували свою ефективність у доклінічних дослідженнях, а деякі – і в клінічних випробуваннях I та II фази за участі пацієнтів з НАСГ. Ці методи включають пероральне введення білків, виділених з ураженої стеатозом печінки (fatty-liver-derived proteins), анти-CD3-антитіл, гібридного білка з антитілом до фактора некрозу пухлини, антитілом до ліпополісахариду, бета-глюкозилцераміду, меркаптопурину зі сповільненим вивільненням та соєвих екстрактів. Усі ці сполуки чинять вплив на імунну систему кишечника.

Можливість перорального застосування та відсутність всмоктування роблять ці сполуки легкими у використанні та зумовлюють їх добру переносимість. Пероральне введення цих сполук дає можливість імунної модуляції без імуносупресії, а їх додатковою перевагою є незалежність від якогось єдиного молекулярного/запального шляху. Сполуки для пероральної імунотерапії демонструють високий терапевтичний потенціал для застосування в пацієнтів з усіма ступенями тяжкості НАСГ. Цілком імовірно, що вони можуть бути використані для індукції ремісії та її тривалого підтримання. Вони також забезпечують підґрунтя для лікування супутніх захворювань у пацієнтів з НАСГ, включаючи ЦД та гіперліпідемію. Оскільки при їх застосуванні не потрібна абсорбція, для досягнення клінічно значущого ефекту достатньо відносно низьких доз, очікується, що засоби пероральної імунотерапії будуть доступними для довгострокового використання. Очевидно, що накопичення великої кількості клінічних даних протягом наступних кількох років дозволить використовувати цей новий клас ліків для терапії НАСГ.

Терапевтичне та прогностичне значення жовчних кислот (ЖК) та їх сигнальних систем при НАСГ докладно висвітлює у своєму виступі професор Віденського медичного університету (Австрія) Майкл Траунер (Michael Trauner). Він наголосив, що, окрім їх доведеної ролі як детергентів для перетравлення/всмоктування ліпідів і регуляції гомеостазу холестерину, ЖК також діють як метаболічно активні сигнальні молекули. Потік реабсорбованих ЖК, що піддається ентерогепатичній циркуляції, надходить у печінку з абсорбованими нутрієнтами (наприклад, глюкозою, ліпідами). Вони забезпечують формування сигналу, що координує рівень печінкових ТГ, глюкози та регулює енергетичний гомеостаз. Крім того, ЖК взаємодіють з кишковою мікробіотою та є важливими «захисниками» цілісності кишкового бар'єру. Більш того, ЖК мають протизапальну та імунотулювальну дію, контролюють цілісність/проникність стінки кишечника та модулюють кишкову мікробіоту, що має велике значення для функціонування осі «кишечник – печінка» та при захворюваннях печінки. Активність або модуляція рецепторів ЖК, таких як фарнезоїдний X-рецептор (FXR) і TGR5, а також їх транспортерів, таких як ілеальний апікальний натрійзалежний транспортер ЖК (ASBT), можуть впливати на патогенез НАЖХП/НАСГ на декількох рівнях. Таким чином, зазначені ядерні рецептори та сигнальні шляхи, пов'язані з транспортом ЖК, є перспективними мішенями для терапевтичного впливу при НАЖХП/НАСГ.

FXR – це рецептор ядерної мембрани, переважно виражений у клітинах печінки, кишечника та нирок, що розпізнає ендогенні ЖК. Залежна від ліганду активація FXR регулює метаболізм ЖК, ліпідів та глюкози. Крім того, активація FXR захищає печінку від холестатичного та фіброзного пошкодження, сприяє її регенерації, контролює ріст бактерій у кишечнику та гальмує запальні процеси. FXR також залучається на кількох етапах сигнальних шляхів інсуліну, що вказує на його потенціал при лікуванні як захворювань печінки, так і порушень обміну речовин. Дисрегуляція транспорту ЖК та порушення передачі сигналів від рецепторів ЖК беруть участь у патогенезі НАЖХП, тому ці процеси й сигнальні шляхи зараз розглядаються як перспективні терапевтичні мішені для розробки засобів лікування НАЖХП/НАСГ. Ліганди FXR та/або TGR5 продемонстрували вагомий результат в моделях на тваринах та в пілотних клінічних дослідженнях. Перший у своєму класі стероїдний ліганд FXR – обетихолева кислота (ОХК) – показав здатність знижувати рівень печінкових ферментів у крові та поліпшувати гістологічну картину НАСГ, проте її довготривалі переваги та безпека потребують вивчення у подальших дослідженнях. У пілотному дослідженні нестероїдний агоніст FXR – PX-104 – підвищував чутливість до інсуліну та знижував рівень печінкових ферментів у крові пацієнтів з НАЖХП без ЦД. На цей час у клінічних дослідженнях II фази вивчається ефективність при НАЖХП/НАСГ декількох нестероїдних лігандів FXR та міметиків FGF-19. Модуляція транспорту ЖК у межах ентерогепатичної циркуляції (зокрема, шляхом впливу на ASBT) також може модифікувати передачу сигналів у осі «кишечник – печінка». Інгібітори ASBT продемонстрували досить цікаві результати в доклінічних моделях, опосередковані зміною гомеостазу холестерину та зсуву складу ЖК і передачі сигналів від їх рецепторів у напрямі агоністичної взаємодії з FXR. Попри те що урсодезоксихолева кислота (УДХК) не може розглядатися як ліганд FXR та TGR5, було продемонстровано, що в пацієнтів з НАЖХП вона підвищує чутливість до інсуліну. Загалом наведені дані свідчать про те, що застосування ЖК і засобів, що впливають

на їх рецептори та сигнальні шляхи, може являти собою перспективний підхід до лікування НАЖХП/НАСГ і тісно пов'язаних із цією патологією розладів та захворювань, таких як ожиріння, ЦД, дисліпідемія та атеросклероз.

Тему про роль стероїдних агоністів FXR у лікуванні захворювань печінки й метаболічних розладів продовжив фармаколог з Італії **Лучано Адоріні (Luciano Adorini)**. Він відзначив, що з метою пошуку активного терапевтичного агента, який виконував би роль «ідеального агоніста» FXR, досліджуються різні підходи до оптимізації їхньої безпеки та ефективності. Як відомо, агоністи FXR можна класифікувати як стероїдні або нестероїдні сполуки. ОХК (6 $\alpha$ -етилхенодзоксихолева кислота) являє собою прототипний стероїдний агоніст FXR, який є напівсинтетичною похідною первинної ЖК людини – хенодзоксихолевої кислоти (ХДХК). Як агоніст FXR ОХК приблизно в 100 разів більш потужна, ніж ХДХК (EC<sub>50</sub> ~ 100 нмоль). Ефекти ОХК оцінювали в різних моделях гострого та хронічного пошкодження печінки, і було продемонстровано, що вона здатна стимулювати потік жовчі та зменшувати холестаза, пригнічувати запалення в печінці й зумовлювати зворотний розвиток фіброзу, цирозу та портальної гіпертензії. ОХК також виявилася ефективною при застосуванні з метою поліпшення перебігу різних хронічних запальних і метаболічних патологічних процесів в інших органах, що експресують FXR (включаючи кишечник, нирки та легені). У кишечнику ОХК відновлює кишковий бар'єр, пригнічує бактеріальну транслокацію та модулює мікробіоту.

Дослідження I фази показали, що перорально введена ОХК швидко всмоктується, надходить у систему ентеро-гепатичної циркуляції і не спричиняє небажаних реакцій при застосуванні в дозах до 100 мг на добу. На підставі цих результатів згодом були виконані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження II та III фази за участю пацієнтів з первинним біліарним холангітом, успішні результати яких привели до схвалення призначення ОХК за цим показанням. Додаткові клінічні дослідження також продемонстрували здатність ОХК підвищувати чутливість до інсуліну у хворих на ЦД з НАЖХП та зумовлювати зворотний розвиток процесу запалення в печінці та фіброзу в пацієнтів з НАСГ, повністю підтвердивши раніше отримані доклінічні дані. Таким чином, стероїдний агоніст FXR – ОХК – продемонстрував очевидну клінічну ефективність поряд із широким «терапевтичним вікном» дозування та керуванням профілем побічних ефектів. Це стимулювало розробку низки інших похідних ЖК – специфічних не тільки щодо FXR, а й щодо TGR5.

Великий інтерес в аудиторії викликала наукова сесія, присвячена ролі кишкової мікробіоти при НАЖХП. Професор **Каліфорнійського університету (Сан-Дієго, США) Бернд Шнабль (Bernd Schnabl)** нагадав, що НАЖХП має дуже високу поширеність у всьому світі. І хоча харчування відіграє центральну роль у розвитку та прогресуванні цього захворювання, його патогенез є багатофакторним і включає генетичні й екологічні чинники. Крім того, у прогресуванні НАЖХП свою надзвичайно важливу і складну роль відіграє кишкова мікробіота. На сьогодні визнано, що хронічне захворювання печінки тісно пов'язане зі змінами з боку мікробіому кишечника та кишкового бар'єру. Зміни кишкової мікробіоти можуть бути як кількісними (надлишковий ріст бактерій), так і композиційними (дисбіотичними). Синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці є загальною ознакою в пацієнтів з цирозом печінки, але він також відзначається на ранніх стадіях захворювання в пацієнтів з НАЖХП. Якісні зміни мікробіому кишечника людини досліджуються за допомогою методу глибокого генетичного секвенування. У декількох дослідженнях було описано мікробну

таксономію в пацієнтів з ранньою і термінальною стадією захворювання печінки.

Яким же чином дисбіоз кишечника сприяє прогресуванню НАЖХП до НАСГ? Встановлено, що дисфункція бар'єру слизової оболонки тонкої кишки та мікробні метаболіти відіграють важливу роль у прогресуванні захворювання. У проведених доклінічних дослідженнях вивчався вплив антибіотиків, пробіотиків та пребіотиків на перебіг захворювання печінки. У цілому їх дані є досить вражаючими, проте сьогодні вкрай необхідним є проведення довгострокових клінічних випробувань для визначення точних і персоналізованих терапевтичних підходів до корекції мікробіоти кишечника, котрі можуть бути використані для лікування НАЖХП.

Роботу сесії продовжила **професор відділу молекулярної та клінічної медицини Університету м. Гетеборг (Швеція) Анніка Вальстрем (Annika Wahlström)**. Вона зазначила, що мікробіота кишечника впливає на розвиток і прогресування метаболічних захворювань, таких як ожиріння та ЦД 2 типу, зокрема, шляхом дії на метаболізм ЖК і модифікації передачі сигналів через FXR. НАЖХП фактично являє собою печінковий прояв метаболічного синдрому й наслідок порушення обміну ліпідів та глюкози. Це захворювання включає різні патологічні стани – від простого стеатозу печінки до НАСГ, який характеризується стеатозом з балонною дистрофією гепатоцитів та різним ступенем фіброзу, здатного прогресувати до цирозу (а в термінальній стадії – і до гепатоцелюлярної карциноми). Професор ознайомила учасників саміту з результатами досліджень, проведених на мишах, де вивчалась взаємодія між мікробіотою кишечника та ЖК та її вплив на сигналізацію через FXR. Незважаючи на те що дослідження ролі FXR при метаболічних захворюваннях іноді давало протилежні результати, було показано, що специфічна для кишечника активація FXR з допомогою фексараміну захищала тварин від розвитку ожиріння та була асоційована з підсиленням термогенезом. Разом з тим поки що не до кінця зрозуміло, коли більш корисною буде активація FXR, а коли – його інгібування. Тому Анніка Вальстрем підкреслила необхідність подальших досліджень, особливо за участю людей.

Цікаві доповіді, присвячені можливостям застосування пробіотиків при НАЖХП та НАСГ, на саміті представили **професор відділу гастроентерології та гепатології Медичного університету м. Грац (Австрія) Ванесса Стадлбаурер-Келлнер (Vanessa Stadlbauer-Köllner)**. Вона наголосила, що саме мікробіота кишечника відіграє важливу роль у патогенезі НАЖХП та НАСГ, і через це сьогодні дуже активно досліджуються підходи, пов'язані з цілеспрямованим впливом на її склад та функції, зокрема застосування пробіотиків. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотиками вважаються живі мікроорганізми, які при застосуванні в адекватній кількості чинять сприятливий вплив на стан здоров'я організму-хазяїна. Більшість пробіотиків були виділені з кишечника людини або традиційно використовуються в харчовій промисловості. У цілому пробіотики вважаються безпечними. Оцінку їх безпеки здійснює Європейське агентство з безпеки харчових продуктів. Потенційними ризиками при застосуванні пробіотиків є гастроінтестинальний дискомфорт, інфекції та метаболічні побічні ефекти. При НАЖХП та НАСГ потенційними мішенями для пробіотичного втручання є дисбіоз, метаболізм вільних жирних кислот, проникність стінки кишечника й запалення в ньому, бактеріальна транслокація та енергетичний гомеостаз. Також перспективним підходом вважається вплив на вісь «кишечник – печінка», особливо корекція метаболічної ендотоксемії та підвищеної проникності кишкового бар'єру.

Як відомо, перші дослідження терапії пробіотиками при НАЖХП та НАСГ були проведені на тваринах ще у 2003 р. Вони показали зниження рівня печінкових амінотрансфераз і зменшення вмісту жиру в гепатоцитах. Більшість досліджень за участі людей також продемонстрували корисний вплив різних пробіотичних препаратів на рівні печінкових ферментів, на сурогатні параметри метаболізму глюкози й ліпідів, а також на оксидативний стрес. При цьому лише нещодавно були завершені невеликі пілотні дослідження, які засвідчили позитивний вплив пробіотиків на такі «жорсткі» кінцеві точки, як гістологічна картина печінки або результати неінвазивних методів оцінки ступеня фіброзу або вмісту жиру в гепатоцитах. Водночас на питання про те, чи є корисною комбінація пробіотиків з іншими стратегіями лікування, зараз відповісти неможливо. Завершуючи виступ, доповідач підкреслила, що терапія пробіотиками при НАЖХП/НАСГ є дуже перспективною й безпечною



стратегією, але необхідно продовжити дослідження основних механізмів дії пробіотиків при цих захворюваннях та пошук корисних комбінацій пробіотиків з іншими стратегіями лікування.

**Професор Університету м. Лінчепінг (Швеція) Маттіас Екстедт (Mattias Ekstedt)** у своїй доповіді звернув увагу на гістопатологічні предиктори смертності, розвитку ускладнень з боку печінки та прогресування фіброзів у пацієнтів з НАЖХП. Дослідження, проведені протягом останнього десятиліття, переконливо довели, що НАЖХП є потенційно прогресуючим захворюванням, проте закономірності його природного перебігу все ще не до кінця зрозумілі.

Досить складно спрогнозувати прогресування фіброзу за допомогою базових біохімічних, клінічних або гістологічних параметрів. У попередніх дослідженнях наявність НАСГ або вираженого стеатозу печінки самі по собі не були асоційовані з прогресуванням фіброзу, хоча, з іншого боку, ознаки цих форм НАЖХП частіше зустрічалися в біоптатах печінки, взятих у пацієнтів з прогресуючим захворюванням. Найбільш потужними клінічними предикторами прогресування НАЖХП на сьогодні вважаються вік пацієнта та наявність ЦД. Стадія фіброзу печінки є найважливішим гістологічним показником для прогнозування смертності й ускладнень з боку печінки. Отримані переконливі докази того, що запалення печінкової паренхіми, клітинна смерть, ліпідотоксичність та інсулінорезистентність є факторами, що стимулюють фіброгенез при НАЖХП. Тому відсутність зв'язку між вихідною наявністю НАСГ та прогресуванням фіброзу, констатована в дослідженнях попередніх років, зараз викликає подив та піддається певним сумнівам, зазначив доповідач.

У доповіді, присвяченій неінвазивним методикам оцінки фіброзу печінки, **керівник відділення допомоги пацієнтам із захворюваннями печінки Госпітала м. Кліши (Франція) Лоран Кастера (Laurent Castera)** підкреслив, що, незважаючи на те що біопсія печінки є золотим стандартом для встановлення стадії фіброзу при хронічному захворюванні печінки, протягом останніх десяти років невпинно підвищується роль визначення неінвазивних показників фіброзу. Ці методи базуються на двох різних, але взаємодоповнюваних підходах: біологічному, заснованому на кількісному визначенні біомаркерів фіброзу в сироватці, і фізичному, що полягає у вимірюванні жорсткості печінки з використанням еластографічних технологій, зокрема транз'єнтної еластографії – FibroScan (Echosens, Париж, Франція) – або магнітно-резонансної еластографії (МРЕ). Переваги визначення сироваткових біомаркерів включають їх високу чутливість (>95%) і хорошу відтворюваність результатів. Однак, оскільки жоден з них не є специфічним для печінки, на їх показники можуть впливати супутні захворювання та рівень аланінамінотрансферази (АЛТ). Транз'єнтна еластографія є дуже зручною для лікаря та пацієнта – ця процедура може бути виконана безпосередньо біля ліжка хворого в стаціонарі або амбулаторно, при цьому вона з високою ймовірністю визначає наявність цирозу. Проте можливості її застосування обмежуються, якщо пацієнт має асцит чи ожиріння та за недостатнього досвіду лікаря. Крім того, при різкому підвищенні рівня АЛТ у сироватці крові пацієнта існує ризик отримання хибнопозитивних результатів. Тим не менш транз'єнтна еластографія сьогодні є найбільш доступною та перевіреною неінвазивною методикою визначення стадії фіброзу печінки у всьому світі. МРЕ, імовірно, є найбільш точною неінвазивною методикою оцінки стадії фіброзу, але, зважаючи на високу вартість та обмежену доступність цього дослідження, воно поки що застосовується переважно в ході клінічних випробувань. Враховуючи високу поширеність НАЖХП

Продовження на стор. 34.



О.М. Бака, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»;  
Н.В. Динник, Е.Г. Манжалій, к. мед. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ;  
Д.І. Гавриленко, ДУ «Республіканський науково-практичний центр радіаційної медицини та екології людини», м. Гомель, Білорусь

## Цільовий підхід до діагностики й фармакотерапії неалкогольного стеатогепатиту: діалог між медичною наукою та практикою

За матеріалами першого саміту EASL, присвяченого неалкогольній жировій хворобі печінки

Продовження. Початок на стор. 31.

в усьому світі, неінвазивні методи оцінки стадії фіброзу печінки все частіше застосовуються з метою виділення тієї групи пацієнтів, які в першу чергу потребують проведеної біопсії печінки.

\*\*\*

Активну участь у роботі саміту взяла й українська делегація. Так, серед 82 постерних доповідей учених із різних країн світу 7 представили делегати з України. Е.Г. Манжалій та О.М. Бака, які є дійсними членами Європейської та Американської асоціацій з вивчення захворювань печінки, презентували постерну доповідь

«Клінічна ефективність комбінованої терапії в лікуванні ожиріння». Ця робота була виконана на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (рис. 1). На саміті було підкреслено, що лікування ожиріння є складним процесом і необхідно враховувати багато чинників, що спричиняють ожиріння.

Мета зазначеного дослідження полягала в оцінці зниження маси тіла на тлі комбінованої терапії із застосуванням пробіотика штаму *E. coli Nissle 1917 (EcN)*, спеціальної дієти з низьким вмістом вуглеводів та комплексу фізичних вправ для прискорення метаболізму («МетКон»). У дослідженні взяли участь 57 пацієнтів

з ожирінням, які були розділені на 2 групи: контрольну групу (КГ) – 30 пацієнтів, які дотримувалися збалансованого харчування, але зі зменшенням процентного вмісту вуглеводів у раціоні лише на 3 міс і виконували комплекс метаболічних вправ під назвою «МетКон», та експериментальну групу (ЕГ) – 27 пацієнтів, які додатково отримували *EcN* двічі на день впродовж 3 міс. НАСГ було виявлено у 96% пацієнтів: у 35 жінок і 22 чоловіків віком 23-53 років (середній вік –  $41 \pm 3,1$  року). Середній індекс маси тіла (ІМТ) у 69% пацієнтів був  $31,2 \pm 2,1$  (I ступінь ожиріння), 31% пацієнтів мали II ступінь ожиріння – у них значення ІМТ дорівнювало  $36,4 \pm 3,1$ . Вміст лептину в сироватці крові пацієнтів до лікування становив  $39,7 \pm 2,5$  нг/мл. Динаміку ефективності лікування було оцінено шляхом визначення трансаміназ, гамма-глутамілтрансамінази, рівня холестерину в сироватці крові, а також виявлення змін жорсткості печінки за допомогою ультразвукової еластографії зсувної хвилі. Дослідження мікрофлори калу проводили за допомогою стандартних методик.

Як засвідчив аналіз отриманих результатів, після лікування в ЕГ ІМТ у хворих із I ступенем ожиріння був  $27,1 \pm 2,7$ , із II ступенем –  $31,8 \pm 2,9$ . Середній показник зменшення маси тіла в ЕГ становив  $8,5 \pm 1,16$  кг, тоді як у КГ – у середньому  $4,5 \pm 2,2$  кг. Усі пацієнти, включені в дослідження, мали НАСГ без відмінностей між випадково вибраними хворими в КГ та ЕГ. Короткотривале тримісячне лікування хворих на НАСГ в ЕГ супроводжувалося зниженням рівня трансаміназ до 20%. Жорсткість печінки була зменшена в ЕГ із середнім значенням  $0,7$  кПа, порівняно з відсутністю таких змін у КГ. У пацієнтів з ЕГ також було констатоване зниження рівня холестерину. Рівень лептину достовірно зменшився в обох групах. Мікрофлора калу в пацієнтів в ЕГ та КГ змінилася для всіх досліджених бактерій у бік норми, за винятком наявності патологічних ентеробактерій у КГ.

Таким чином, результати дослідження продемонстрували, що короткотривале лікування пробіотиком *EcN*, спеціальна низьковуглеводна дієта та фізичні вправи «МетКон» у комплексі зменшують запалення та дозволяють знизити масу тіла в пацієнтів з ожирінням та НАСГ. Однак механізм впливу *EcN* на фіброгенез при НАСГ потребує подальших досліджень.

Також на саміті були представлені результати ще одного науково-клінічного дослідження колективу українських авторів (Н.В. Динник, О.М. Бака, Е.Г. Манжалій), яке було присвячено пошуку оптимального шляху досягнення комплаєнсу пацієнтів з НАЖХП у зниженні маси тіла під час застосування контрольованої комплексної програми модифікації способу життя протягом 6 міс (рис. 2).

Загалом у цьому дослідженні взяли участь 58 пацієнтів, яким, згідно з чинними вітчизняними та міжнародними протоколами, було встановлено діагноз НАЖХП. Усіх пацієнтів поділили на 2 групи. Перша група стала учасником комплексної мотиваційно-контрольованої програми корекції способу життя, що полягала у 6-місячному спостереженні за пацієнтами у процесі схуднення. Усі пацієнти пройшли антропометричні обміри, а також лабораторне й інструментальне обстеження на початку дослідження. Пацієнтам першої групи були надані рекомендації щодо дотримання принципів низькокалорійного дієтичного харчування, розписане меню з вибором продуктів на кожен день, а також запропоноване ведення тижневого щоденника харчування. Інтенсифікація фізичної активності відбувалася завдяки застосуванню крокомірів з досягненням показника 12000 кроків на добу. Кожен учасник першої групи мав 6 персоналізованих сеансів (один раз на місяць) з дієтологом та 2 індивідуальні консультації з психологом протягом 6 міс. Під час кожного візиту до дієтолога пацієнту вимірювали масу тіла, обсяг талії та відсоток жиру за допомогою біоелектричної імпедансометрії. Пацієнтам, розподіленим у контрольну групу, було надано рекомендації щодо загальної дієти та фізичної активності без контрольних сеансів з дієтологом і психологом протягом 6 міс.

У результаті дослідження спостерігалося статистично значуще зниження маси тіла, рівня фрагментів цитокератину 18 М30, індексу накопичення жиру в печінці (FLI), індексу вісцерального ожиріння та вмісту жиру, вимірюваного за допомогою біоелектричної імпедансометрії в пацієнтів першої групи, які перебували під контролем дієтолога і психолога протягом 6 міс. Отримані результати дозволили зробити висновок про те, що контрольована програма модифікації способу життя, яка складається з 6 консультацій дієтолога та 2 сеансів у психолога протягом 6 міс, призводить до більш вираженого зниження маси тіла в пацієнтів з НАЖХП та патогенетично позитивно впливає на зниження рівня неінвазивного маркера запалення печінки й апоптозу – цитокератину 18.

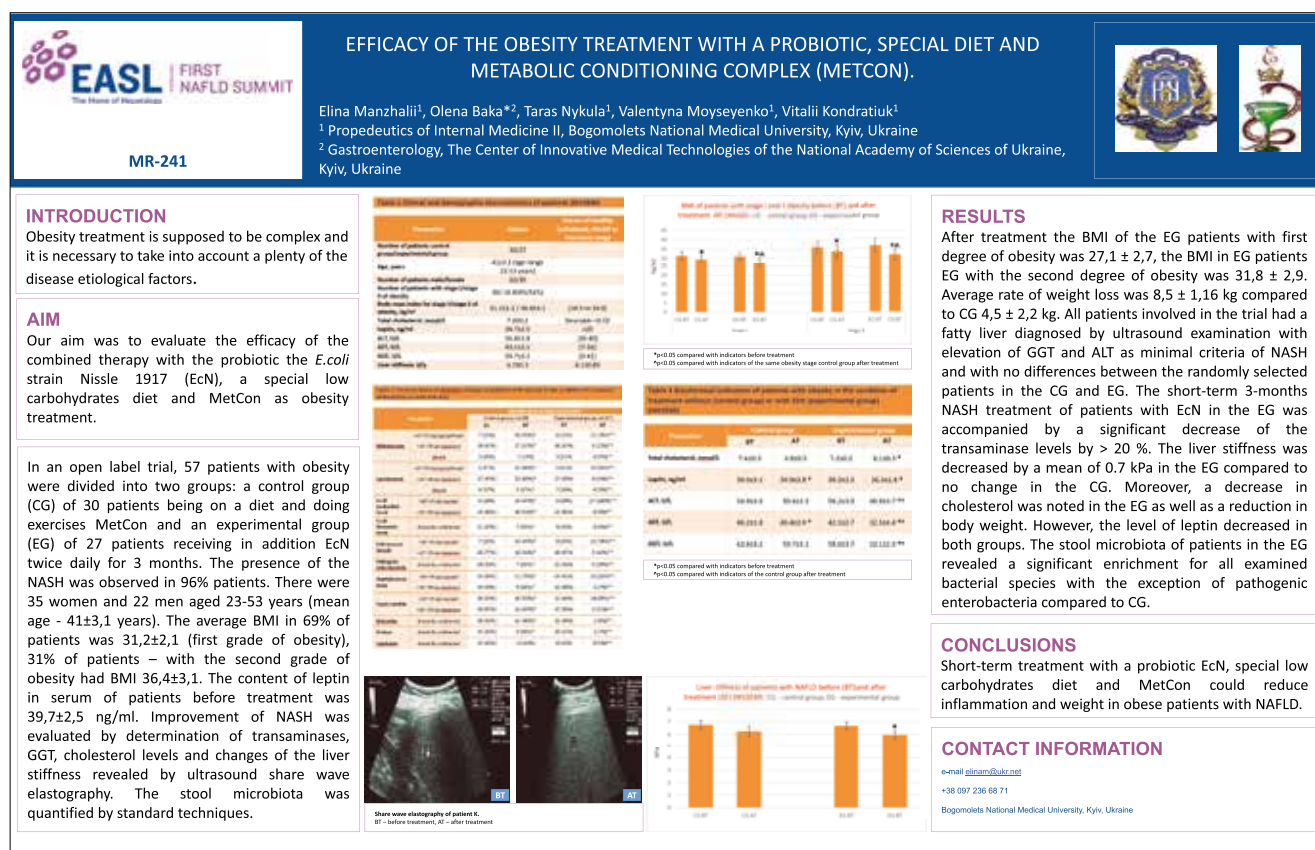


Рис. 1. Постерна доповідь Е.Г. Манжалій, О.М. Бака, Т.Д. Никули, В.О. Мойсенко, В.Є. Кондратюка «Клінічна ефективність комбінованої терапії в лікуванні ожиріння», презентована на саміті

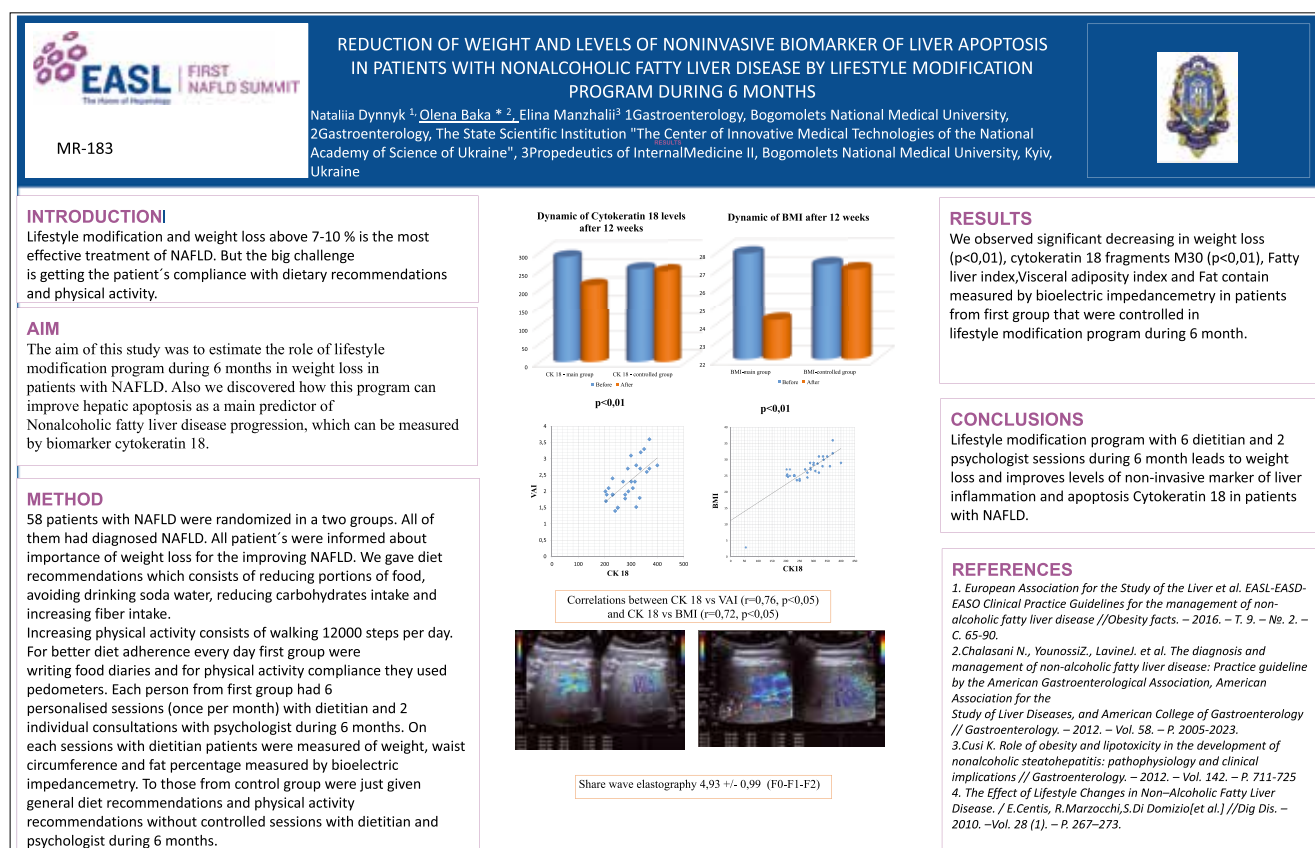


Рис. 2. Результати науково-клінічного дослідження Н.В. Динник, О.М. Бака, Е.Г. Манжалій