

Какие дозы урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк) эффективны при неалкогольном стеатогепатите?

Обзор клинических исследований

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является наиболее распространенной хронической патологией печени в развитых странах. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) как частный случай НАЖБП и отдельная нозологическая форма представляет собой прогрессирующее заболевание, которое характеризуется повышением уровня печеночных ферментов в крови и данными биопсии печени, идентичными таковым у больных с алкогольным гепатитом, при отсутствии данных о злоупотреблении алкоголем. НАСГ составляет 7-10% в структуре заболеваемости хроническими гепатитами. При отсутствии лечения у части больных НАСГ прогрессирует в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному в течение 10-20 лет.

Лечение пациентов с НАСГ представляет собой сложную задачу из-за отсутствия общепринятых стандартов фармакотерапии и четких рекомендаций по модификации образа жизни. Тем не менее за рубежом и в Украине активно изучаются терапевтические подходы, основанные на применении препаратов с предполагаемыми гепатопротекторными свойствами. В настоящее время для лечения многих заболеваний гепатобилиарной системы применяют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК является природной желчной кислотой, на долю которой приходится около 3% от общего пула желчных кислот человека. Существуют данные о том, что УДХК обладает мембраностабилизирующими, антиоксидантными, иммуномодулирующими и антиапоптотическими свойствами, которые позволяют замедлить прогрессирование НАЖБП/НАСГ (Ljubuncic P. et al., 1996; Bernstein C. et al., 2002; Lapenna D. et al., 2002, и др.).

Первые клинические исследования с открытым назначением препаратов УДХК показали ее положительное влияние на результаты лабораторных анализов функции печени и ее гистологическую структуру у пациентов с НАСГ (Laurin J. et al., 1996; Padda S. et al., 1999; Dufour J-F. et al., 2006). В исследовании S.A. Mitchell et al. (2001) терапия более высокими дозами УДХК (20 мг/кг массы тела ежедневно) положительно влияла на биохимические показатели функции печени и приводила к уменьшению степени фиброза у пациентов с первичным склерозирующим холангитом.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, H. Leuschner et al. (2010) с участием 185 больных НАСГ использовался препарат УДХК в высоких дозах – 25-28 мг/кг. Такие дозы не оказали существенного влияния на гистологические показатели, но было зафиксировано достоверное снижение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). Данные в пользу положительного влияния УДХК на гистологические показатели удалось выявить только в подгруппе мужчин старше 50 лет с небольшим избыточным весом.

Принимая во внимание противоречивость результатов предыдущих работ, группа французских исследователей (Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. и др.) спланировала и провела многоцентровое исследование, в котором изучались эффективность и безопасность более высоких доз УДХК (28-35 мг/кг массы тела в сутки) у пациентов с НАСГ. Было зафиксировано достоверное влияние терапии УДХК на биохимические показатели (АЛТ, АСТ), степень фиброза печеночной ткани, а также получены неожиданные данные, свидетельствующие о наличии у УДХК метаболического эффекта в виде снижения инсулинорезистентности и уровня гликемии.

Результаты исследования впервые были опубликованы в 2011 г. в журнале Journal of Hepatology, а русскоязычный перевод статьи напечатан в журнале «Сучасна гастроентерологія» (№ 3 (59), 2011). В данном обзоре приводятся дизайн и наиболее значимые результаты исследования французских авторов.

Материал и методы Дизайн исследования, критерии включения и исключения

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах проводилось на базе 15 клиник Франции в период с декабря 2005 по октябрь 2008 года.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с уровнем АЛТ >50 МЕ/л по результатам как минимум трех анализов в течение 12 мес, предшествовавших обследованию, а также с гистологическими изменениями, характерными для НАСГ (свыше 20% стеатоза связано с внутрипеченочным баллонированием и/или внутридольковым некрозом печени) по результатам биопсии печени.

Критерии исключения:

- одно или больше нормальное значение АЛТ в течение года, предшествовавшего обследованию;
- наличие стеатоза с неспецифическим воспалением, недостаточным для установления диагноза стеатогепатита;
- класс В или С цирроза по классификации Child-Pugh;
- ежедневное употребление алкоголя в дозах 20 г и более у женщин и 30 г и более у мужчин;
- другие причины хронического заболевания печени;
- вторичный НАСГ;
- терапия УДХК в течение последних 12 мес, витамином Е в течение последних 6 мес или глитазоном в течение последних 3 лет, предшествовавших обследованию;
- терапия метформином, сульфаниламидами или инсулином, назначенная в течение 4 мес, предшествовавших обследованию;
- потеря свыше 15% массы тела с момента проведения биопсии печени;
- наличие гепатоцеллюлярной карциномы;
- беременные или кормящие грудью женщины.

Лечение

В соотношении 1 : 1 пациентов распределяли в две группы: УДХК в дозе 28-35 мг/кг массы тела ежедневно и плацебо. Курс лечения в обеих группах составил 12 мес. Суточную дозу препарата пациенты принимали в 3 приема во время еды. Пациентам с избыточной массой тела рекомендовали заниматься физическими упражнениями и перейти на здоровый рацион питания, но каких-либо конкретных требований к образу жизни не предъявляли.

Методы обследования

Контрольные визиты для физического обследования и оценки безопасности были запланированы с интервалом в 3 мес (3, 6, 9-й и 12-й месяцы). Выполняли анализы на содержание АЛТ и АСТ, уровень глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина, проводили неинвазивные тесты на сывороточные маркеры фиброза печени (FibroTest, ActiTest; компания BioPredictive, Франция). Нормальными значениями уровня АЛТ и АСТ у мужчин считались 35 и 32 МЕ/л соответственно, у женщин – 27 и 28 МЕ/л. Гистологические признаки НАСГ классифицировались по методу Клайнера и соавт.

группы плацебо уровень АЛТ не только не снизился, но и вырос на 0,4% (различия между группами высокодостоверны: $p < 0,001$).

Вторичные результаты

На 12-й месяц нормальные уровни АЛТ отмечались у 24,5% пациентов, которые получали УДХК, по сравнению с 4,8% пациентов группы плацебо ($p < 0,003$) (рис.).

У пациентов, которые получали высокие дозы УДХК, медиана снижения степени фиброза печени по результатам FibroTest составила 18,0 и 10,5% на 6-м и 12-м месяцах соответственно. У пациентов

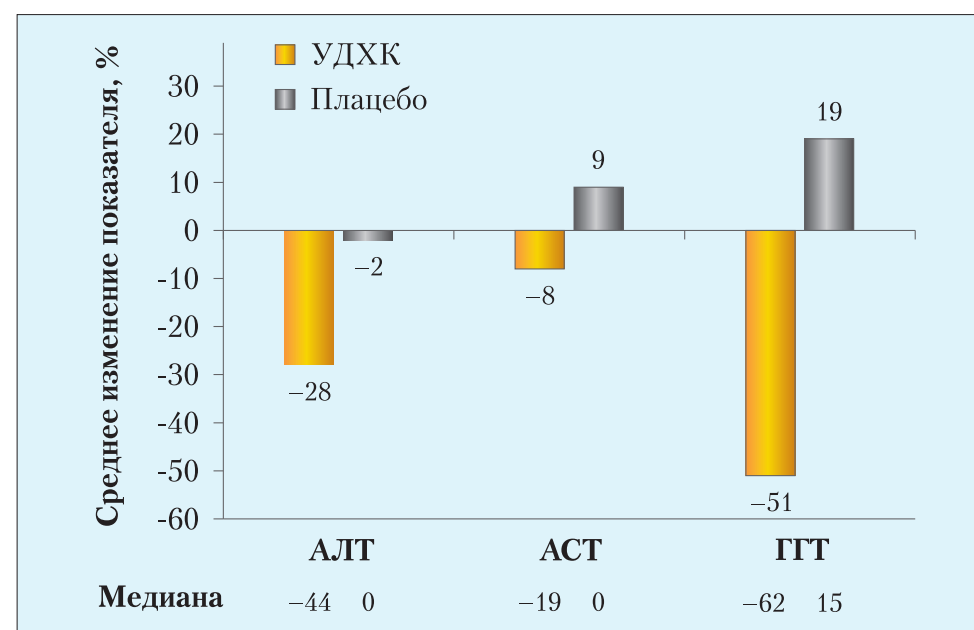


Рис. Биохимический ответ. Среднее изменение в конце терапии по сравнению с началом терапии АЛТ, АСТ и ГГТ в группах УДХК и плацебо. Отрицательные значения указывают на снижение во время исследования

Оценка результатов

Первичным результатом исследования служило относительное снижение уровня АЛТ в конце курса лечения (12-й месяц).

Вторичными результатами были:

- процент пациентов, у которых уровень АЛТ нормализовался к концу курса лечения (менее 35 МЕ/л);
- относительное снижение показателей сывороточных маркеров фиброза и воспаления печени (по данным FibroTest, ActiTest);
- безопасность и переносимость.

Результаты

Участники исследования

126 пациентов были рандомизированы (62 – в группу УДХК и 64 – плацебо), из них 116 завершили исследование. Значимых отличий исходных демографических и клинических данных между группами не было.

Первичный результат

У пациентов, которые получали высокие дозы УДХК, медиана снижения уровня АЛТ на момент окончания исследования (12-й мес) составила 43,5%. У пациентов

группы плацебо степень фиброза, напротив, увеличилась: медиана роста оценок FibroTest составила 3,8 и 9,6% на 6-м и 12-м месяцах соответственно ($p < 0,006$ для обоих сравнений).

Метаболические эффекты терапии УДХК

У пациентов, получавших терапию УДХК, отмечено статистически достоверное снижение уровней глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина и индекса инсулинорезистентности НОМА по сравнению с группой плацебо (таблица). Выявлено умеренное, но статистически незначимое ($p < 0,09$) снижение массы тела на фоне терапии УДХК ($-1,65 \pm 3,82$ кг) по сравнению с группой плацебо ($0,37 \pm 4,14$ кг). Дополнительный анализ показал, что метаболические сдвиги не были связаны с уменьшением массы тела. Такую же тенденцию к потере массы тела продемонстрировали пациенты без нормализации АЛТ в группе УДХК в отличие от пациентов группы плацебо. Это свидетельствует о том, что нормализация АЛТ также не объясняется потерей массы тела.

Продолжение на стр. 40.

Таблица. Относительное изменение гликемических показателей и маркеров инсулинорезистентности на 12-й месяц*

Показатель	УДХК	Плацебо	p
Сывороточный уровень глюкозы	-2,2	3,9	0,002
Уровень HbA _{1c}	-2,3	5,2	< 0,001
Уровень инсулина	-19	-0,2	0,038
НОМА-индекс	-20	6	< 0,009

* Относительное процентное изменение между медианами значений в начале и конце исследования.

Какие дозы урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк) эффективны при неалкогольном стеатогепатите? Обзор клинических исследований

Продолжение. Начало на стр. 39.

Безопасность

У пациентов, получавших терапию УДХК, отмечено статистически достоверное снижение уровней глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина и индекса инсулинорезистентности НОМА по сравнению с группой плацебо (табл.). Выявлено умеренное, но статистически незначимое ($p < 0,09$) снижение массы тела на фоне терапии УДХК ($-1,65 \pm 3,82$ кг) по сравнению с группой плацебо ($0,37 \pm 4,14$ кг). Дополнительный анализ показал, что метаболические сдвиги не были связаны с уменьшением массы тела. Такую же тенденцию к потере массы тела продемонстрировали пациенты без нормализации АЛТ в группе УДХК в отличие от пациентов группы плацебо. Это свидетельствует о том, что нормализация АЛТ также не объясняется потерей массы тела.

Обсуждение

В рамках данного исследования терапия высокими дозами УДХК привела к значительному снижению уровня АЛТ у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ. Нормализация АЛТ в ходе лечения наблюдалась у каждого четвертого пациента, получавшего УДХК. Уровень АЛТ в группе больных, получавших высокие дозы УДХК, начал снижаться после первых трех месяцев лечения и продолжал снижаться в течение всего периода терапии. У пациентов группы плацебо значения АЛТ оставались стабильными в течение 12 мес, и это доказывает, что снижение АЛТ было обусловлено именно терапией УДХК. Дополнительное подтверждение было получено в результате специального корреляционного анализа, который определил терапию высокими дозами УДХК как независимый прогностический фактор снижения АЛТ.

Несмотря на то что в группе УДХК отмечалось некоторое снижение массы тела больных, оно не являлось причиной снижения уровня АЛТ. Потеря лишь 3% массы тела не достаточна для нормализации АЛТ.

Можно предположить, что снижение уровня АЛТ отражает уменьшение активности воспаления ткани печени на фоне терапии УДХК. В одном из исследований, где назначалась двухгодичная терапия УДХК пациентам с НАСГ, было показано, что после поправки на исходный уровень АЛТ показатели изменения уровня АЛТ во время терапии были тесно связаны с изменениями активности воспалительного процесса (Suzuki A., 2006). Изменения уровня АЛТ служили независимым прогностическим фактором гистологического улучшения или ухудшения. Таким образом, данные настоящего исследования, демонстрирующие существенное и устойчивое снижение АЛТ, позволяют предположить, что высокие дозы УДХК способны улучшить состояние тканей печени при некротическом воспалении. Такое предположение базируется еще и на множественных данных исследований *in vivo* и *in vitro*, которые продемонстрировали наличие у УДХК гепатопротекторных свойств. Так, УДХК снижает проницаемость митохондриальной мембраны и блокирует высвобождение

гидролитических ферментов из поврежденных гепатоцитов (Kobak G.E. et al., 2002). По данным Neuman M. et al. (2002), УДХК снижает выработку провоспалительного фактора некроза опухолей α у пациентов с первичным билиарным циррозом печени. УДХК возобновляет нарушенную деятельность естественных клеток-киллеров и может замедлять прогрессирование фиброза у пациентов с НАСГ (Nishigaki Y. et al., 1996). В исследовании Balmer M.L. et al. (2009) УДХК уменьшала количество апоптозных клеток печени в биоптате от пациентов с НАСГ почти наполовину. Также предполагается, что УДХК снижает активность воспаления ткани печени путем изменения метаболизма арахидоновой кислоты (Ikegami T. et al., 2005). Такие свойства, как стабилизация клеточных мембран, нормализация липидного обмена в печени и иммуномодуляция, могут обеспечить защиту гепатоцитов от оксидативного стресса (Bellentani S. et al., 1996).

В данном исследовании у пациентов, получавших высокие дозы УДХК, значительно уменьшилась степень фиброза по результатам FibroTest. Вероятно, некоторая степень снижения показателей FibroTest могла быть связана с уменьшением уровня гамма-глутамилтранспептидазы – одного из составляющих оценки FibroTest, хотя терапия УДХК снизила содержание ГГТП в среднем на 32% даже у пациентов со стабильными или повышенными показателями FibroTest.

Неожиданным результатом стало значительное улучшение таких метаболических параметров, как уровни глюкозы и инсулина натощак и индекс НОМА. Степень таких улучшений невозможно объяснить минимальной потерей массы тела пациентами группы УДХК.

Важным результатом этого исследования стали отличные показатели безопасности высоких доз УДХК у пациентов с НАСГ. В предыдущих исследованиях, где применялись высокие дозы УДХК (23–28 мг/кг), также не отмечались новые или тяжелые побочные эффекты, а общая переносимость высоких доз УДХК не отличалась от переносимости стандартных доз (Angulo P. et al., 1999; Cullen S.N. et al., 2008; Harnois D.M. et al., 2001).

Таким образом, можно выделить основные выводы данного исследования:

- терапия УДХК в дозах 28–32 мг/кг массы тела ежедневно является безопасной и хорошо переносимой пациентами с НАСГ;
- терапия высокими дозами УДХК способствовала значительному и устойчивому снижению уровня АЛТ; это подтверждает предположения о том, что множественные гепатопротекторные свойства УДХК способствуют нормализации функции поврежденных клеток печени и уменьшают активность воспаления у пациентов с НАСГ;
- положительное действие высоких доз УДХК на показатели гликемии и чувствительности к инсулину, вероятно, объясняется предполагаемыми метаболическими свойствами препарата, а не только потерей массы тела в ходе лечения.

Статья предоставлена представительством «Др. Фальк Фарма ГмБХ» в Украине

Коморбидность

Течение многих заболеваний у детей в современных условиях характеризуется сочетанностью поражения, в патологический процесс часто вовлекаются несколько органов и даже систем. Такое состояние получило название коморбидности – одновременное наличие двух или больше (полиморбидность) заболеваний. При этом следует иметь в виду, что частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения. Особенно характерна коморбидность для заболеваний пищеварительной системы: обычно наблюдается одновременное вовлечение в процесс органов гастродуоденальной зоны и пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), желчевыводящих путей и печени (гепатохолецистит), а иногда и поджелудочной железы (холецистопанкреатит), перечисленных органов пищеварения и кишечника (хронический гастродуоденит и хронический колит и т.д.) [2].

Как свидетельствуют данные литературы и собственные наблюдения [7, 19], особенно часто встречается коморбидность функциональных заболеваний пищеварительной системы: эзофагоспазма, функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, билиарных дисфункций, гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов, что объясняется единым механизмом патогенеза этих состояний.

Актуальность проблемы и дефиниция

Степень влияния коморбидности на состояние пациента может быть разной. С одной стороны, родители и ребенок могут не догадываться о существовании коморбидного заболевания и не испытывать в связи с ним никакого дискомфорта; нередко коморбидные нарушения выявляются случайно при обследовании. С другой – очевидно, что когда коморбидность сопровождается клиническими проявлениями, они могут существенно влиять на общее состояние, значительно нарушая качество жизни пациента в целом. Показано, что нередко именно коморбидные нарушения являются ведущим фактором, ухудшающим течение основного заболевания и/или приводящим к его хронизации. Не следует путать коморбидность с осложнениями заболевания – последние не относятся к коморбидным расстройствам.

Наряду с коморбидностью выделяются также понятия «синтропия» и «интерференция». О синтропии говорят в случаях одновременного развития двух или более патогенетически тождественных заболеваний: об интерференции – в случаях развития одного заболевания под влиянием другого.

Термин «коморбидность» (comorbidity) был впервые предложен Feinstein в 1970 г. для отображения существования «любых клинических сущностей, которые выявляются или выявлялись в анамнезе заболевания пациента» [8]. В соответствии с современными представлениями различают следующие сочетания двух патологических состояний: они имеют общие этиологические или патогенетические механизмы (например, биохимические либо генетические) – в этом случае речь идет о синтропии; одно заболевание вызывает другое – интерференция. Случайное сочетание двух заболеваний, как указывалось выше, не расценивается как коморбидная связь [12].

Теоретические и практические аспекты коморбидности изучали и продолжают изучать многие авторы. Ф.А. Беляев [8] в клинических лекциях для врачей, изданных в Иркутске в 2011 г., сформулировал 12 тезисов коморбидности: коморбидность встречается часто, особенно у пожилых; коморбидность неоднородна: случайная, причинная, осложненная, неуточненная; коморбидность увеличивает тяжесть состояния и ухудшает прогноз; коморбидность следует учитывать при диагностике болезней; при коморбидных заболеваниях следует уточнить лечение; лечение нескольких болезней требует учета сочетаемости препаратов; коморбидные болезни увеличивают затраты ресурсов; коморбидность повышает риск побочных эффектов медикаментов; коморбидные болезни снижают приверженность к лечению; необходимо расширить исследования коморбидности; важна оптимальная стратегия лечения коморбидных болезней (последовательная или параллельная); в рекомендации следует включать разделы коморбидности.

Коморбидность в педиатрической практике может рассматриваться в двух основных аспектах: сочетанная патология пищеварительных органов между собой, что встречается достаточно часто и является одной из характерных особенностей заболеваний пищеварительной системы у детей; и сочетание патологии пищеварительных органов с поражением других органов и систем.

Желудок и двенадцатиперстная кишка

Среди пищеварительных органов коморбидность наиболее характерна для хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Гастродуоденальная патология занимает особое место среди заболеваний пищеварительной системы у детей. Это объясняется не только частотой (60–70% в структуре хронических заболеваний пищеварительного тракта) и своеобразием клинического течения заболеваний желудка и ДПК, но и ролью, которую играет ДПК в физиологии и патологии пищеварения. Являясь своего рода гипофизом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ДПК с помощью дуоденальных гормонов осуществляет регуляцию секреторной, моторной и эвакуаторной деятельности всей пищеварительной системы. Поэтому поражение ДПК неизбежно сказывается на деятельности других органов ЖКТ, что усугубляет первичную патологию и существенно влияет на характер течения заболевания.

Прежде всего обратим внимание на взаимосвязь желудка и ДПК. Сочетание хронического гастрита и дуоденита (гастродуоденит) для педиатрической практики почти традиционно и основывается на том, что воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ) обычно сочетается с поражением СО ДПК, то есть имеет место коморбидность. При этом возникает вопрос, одновременно ли поражаются СОЖ и ДПК (синтропия) или поражение какого-либо отдела (желудок, ДПК) предшествует другому и влияет на его возникновение (интерференция).

Учитывая разнообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов гастродуоденальной патологии у детей, можно предположить, что первичность поражения (желудок или ДПК) во многом определяется формой заболевания.

Наиболее частой формой хронического гастрита у детей (80% всех случаев) является хеликобактерассоциированный гастрит. Первоначально *Helicobacter pylori* колонизирует пилороантральный отдел желудка, в результате чего развивается антральный гастрит. Хеликобактерии, нарушая механизмы гуморальной регуляции секреции соляной кислоты, способствуют постоянной гиперхлоргидрии, а воспалительный процесс в антральном отделе желудка ведет к нарушению функции привратника. Оба эти фактора приводят к сбросу кислого содержимого желудка в ДПК. Формируется антробулбит, а в дальнейшем антродуоденит. В организме развиваются компенсаторные