**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев;

# 50-й Международный конгресс

**22-26 апреля в г. Вене (Австрия) состоялся юбилейный 50-й Международный конгресс Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), в котором приняли участие 10 127 специалистов из разных стран мира, в т. ч. украинские гастроэнтерологи.**

За 5 дней работы конгресса было представлено около 1400 докладов. Особенностью данного мероприятия было то, что все публикации презентовались в электронном виде. Среди наиболее важных и интересных событий конгресса – 30-летие профильного издания Journal of Hepatology, обнародование и обсуждение новых рекомендаций EASL (2015) по лечению вирусного гепатита С, а также рекомендаций по неинвазивным методам диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В этом коротком обзоре приведена лишь небольшая часть информации из докладов зарубежных исследователей.

## Жировая болезнь печени: новые клинические аспекты и перспективные подходы к лечению

В рамках конгресса по проблеме НАЖБП был проведен курс последипломного образования, на котором были всесторонне освещены вопросы патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания.

**N. Chalasani (США)** отметил, что не у всех больных с НАЖБП развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Так, предполагается, что его частота при НАЖБП составляет менее 25%. Факторами риска НАЖБП с установленной ассоциацией являются ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемия, метаболический синдром (МС). К факторам с возможной ассоциацией относятся гипотиреоидизм, синдром обструктивного апноэ сна, гипопитуитаризм (гипогонадизм), панкреатодуоденальная резекция, дефицит витамина D.

Методы диагностики НАСГ можно разделить на 2 группы. К первой относятся неинвазивные шкалы риска и транзиторная эластография, ко второй – чрескожная биопсия печени.

**R. Loomba, N. Schork (США)** выступили с докладом «Наследственная предрасположенность к развитию фиброза и стеатоза печени, их общие генетические эффекты и метаболические признаки при НАЖБП: проспективное исследование близнецов» и представили результаты, свидетельствующие о том, что и фиброз, и стеатоз печени имеют наследственный характер, но их развитие происходит только при определенных метаболических условиях. Из этого следует, что появление стеатоза печени ассоциируется с индексом массы тела (ИМТ) и гиперинсулинемией, фиброза – с уровнем гликозилированного гемоглобина.

В докладе «Увеличение сочетания НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномы в США: данные реестра SEER (2004-2009)» **Z. Younossi, M. Otgonsuren и соавт. (США)** рассмотрели ретроспективную оценку заболеваемости и смертности пациентов при сочетанной патологии печени (НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномы – ГЦК) в США. Выявлено значительное повышение частоты заболеваемости ГЦК в популяции пациентов с НАЖБП. НАЖБП занимает первое место среди причин развития ГЦК. При их сочетании существенно уменьшается длительность жизни, чаще отмечается более тяжелая стадия опухолевого процесса, ухудшаются возможность и результативность трансплантации печени.

**R. Anty, Y.L. Liu и соавт. (Франция)** в докладе «FNDC5 rs3480 реализует протекторную функцию в отношении стеатоза и фиброза у пациентов с НАЖБП» показали, что у носителей FNDC5 rs3480 рецессивной аллели G отмечаются значительно меньшая тяжесть стеатоза и более мягкое течение фиброза печени у представителей европеоидной расы.

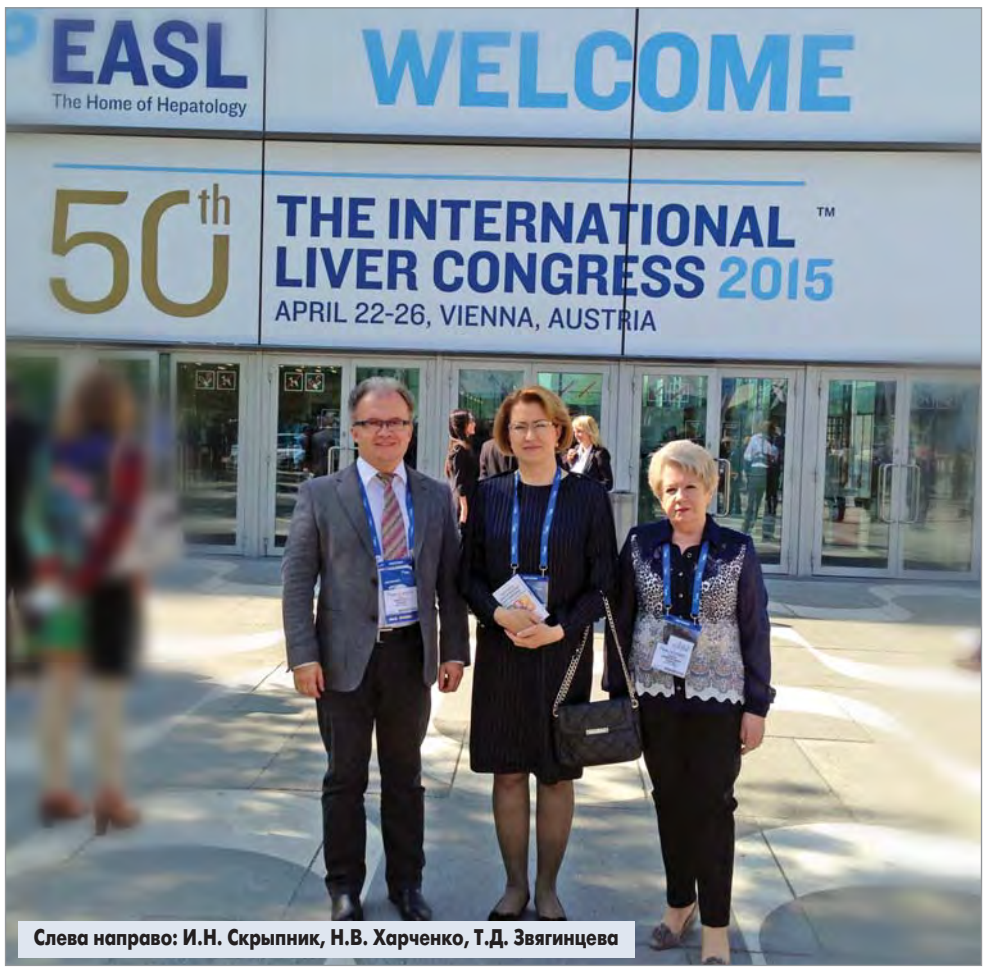
Различный кишечный и плазменный метаболизм желчных кислот микробного происхождения при НАЖБП описали **P. Puri, S.M. Siddiqui и соавт. (США)**. Авторы предполагают, что метаболизм желчных кислот является важным патогенетическим фактором и потенциальной точкой терапевтического приложения при более тяжелом течении НАСГ. Вторичный метаболит желчных кислот – гликодезоксихолат – оказался единственным подходящим маркером, уровень которого был существенно выше у пациентов с НАСГ по сравнению с таковым у больных с НАЖБП, что позволяет рассматривать его использование с целью оценки тяжести и варианта НАЖБП в дальнейшем.

По мнению исследователей **I. Papapostoli, F. Lammert (Германия)**, кратковременное назначение витамина D пациентам со стеатозом печени улучшает состояние органа (по данным комплексных исследований с использованием фибросканирования). Результаты испытания показали связь уровня витамина D в сыворотке крови с выраженностью стеатоза печени. Было отмечено значительное улучшение состояния печени после проведения кратковременной (4-недельной) заместительной терапии препаратом витамина D. Авторы сделали вывод, что стеатоз – это динамический процесс, который можно регулировать краткосрочными терапевтическими вмешательствами. Отмечено, что исследование продолжается, пациенты будут обследованы через 3 и 6 мес, планируется изучить молекулярные механизмы ремоделирования печени под влиянием витамина D.

**V. Nobili (Италия)** отметил, что НАЖБП демонстрирует стремительный рост в структуре хронической патологии печени у детей. Согласно эпидемиологическим данным, ее частота в детской популяции составляет 3-10%. Среди детей с ожирением данный показатель превышает 70% (частота встречаемости среди мальчиков и девочек соотносится как 2:1). С учетом выраженной взаимосвязи между НАЖБП, МС и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) это особенно опасно.

Идентификации детей, предрасположенных к НАЖБП/НАСГ, может способствовать генетический анализ, т. к. у них наблюдаются одиночные нуклеотидные полиморфизмы в генах, регулирующих метаболизм липидов, оксидативный стресс, продукцию инсулина и фиброгенез. В то же время определенное значение имеют малоподвижный образ жизни и гиперкалорийная диета. В ряде клинических испытаний, оценивавших эффекты метформина, витамина Е, докозагексаеновой кислоты, было отмечено их положительное влияние на баллонную дистрофию, стеатоз и воспаление, но фибротические изменения оказались рефрактерны к такому лечению.

Доклад **V. Wong (Китай)** был посвящен проблеме НАСГ у лиц с недостаточной массой тела. У большинства таких больных имело место недавнее увеличение массы тела, а также другие метаболические факторы риска или инсулинорезистентность (ИР). Поскольку пациенты с недостаточной массой тела менее склонны к прогрессированию заболевания, им рекомендовано проведение неинвазивных тестов на наличие НАСГ и фиброза. ИМТ не является оптимальным методом оценки ожирения. У больных с нормальным ИМТ может иметь место центральное (висцеральное) ожирение. Поэтому у больных с недостаточной массой тела с НАЖБП часто наблюдается большая окружность талии или увеличение соотношения талии и бедер. У пациентов с недостаточной массой тела с НАЖБП здоровое питание и регулярная физическая нагрузка часто оказываются достаточными для достижения ремиссии. Уменьшению стеатоза печени может способствовать небольшое (на 3-5%) уменьшение массы тела.



Слева направо: И.Н. Скрыпник, Н.В. Харченко, Т.Д. Звягинцева

**A. Castaldelly (Италия)** констатировала, что повышенный ИМТ не всегда является показателем наличия чрезмерного количества жира и наоборот. Висцеральный жир в большей степени, чем подкожный, ассоциируется с НАЖБП и ИР. Т. н. эктопический жир, как правило, не ограничивается каким-то одним органом (например, печенью), поэтому у пациентов с НАЖБП в отличие от лиц с преобладанием подкожного жира повышен кардиометаболический риск. ИР жировой ткани является одной из основных причин появления т. н. эктопического жира в печени и ассоциируется с липотоксичностью, продукцией свободных радикалов и повреждением клеток. Насыщенные жирные кислоты характеризуются более высокой липотоксичностью по сравнению с ненасыщенными. У пациентов с недостаточной массой тела с НАЖБП отмечается тенденция к повышенному содержанию висцерального жира. Наличие висцерального жира ассоциируется с нарушением обмена глюкозы и жиров.

**E. Bugianesi (Италия)** указала на то, что ИР способствует прогрессированию стеатоза в НАСГ и фиброз. Метод определения инсулиночувствительности (ИЧ) является ключевым для выявления взаимосвязи между ИР, гиперинсулинемией и повреждением печени. В клинической практике индекс ИЧ/ИР используется в качестве неинвазивной оценки прогноза тяжелого повреждения печени, лежащего в основе МС.

**C. le Roux (Ирландия)** высказал убеждение, что бариатрическая хирургия является наиболее эффективным методом лечения пациентов с избыточной массой тела, обеспечивающим длительное сохранение результата. К наиболее часто используемым операциям относятся лапароскопическое желудочное шунтирование, бандажирование желудка и вертикальная гастропластика. Бариатрическая хирургия улучшает течение сопутствующих заболеваний и снижает уровень общей и сердечно-сосудистой смертности. Шунтирование желудка способствует подавлению чувства голода, увеличивая насыщение, изменению вкусовых привычек и повышению энергетических затрат, связанных с диетой. Эффективность бандажирования желудка объясняется уменьшением чувства голода посредством влияния на блуждающий нерв. Отдельные физиологические и клинические эффекты вертикальной гастропластики подобны желудочному шунтированию. У больных с НАЖБП на фоне бариатрической хирургии было отмечено существенное улучшение, однако при НАСГ оно было менее выраженным. Таким образом, раннее вмешательство при НАЖБП (до развития фиброза) может способствовать более благоприятным результатам, что имеет особое значение у пациентов с СД 2 типа и ИР.

По мнению **H. Yki-Jarvinen (Финляндия)**, как НАЖБП/МС, так и ИР/МС повышают риск развития ССЗ независимо от наличия ожирения. В их основе лежат одинаковые патофизиологические механизмы, что может объяснять взаимосвязь с ССЗ. НАЖБП также может служить лучшим предиктором ССЗ в сравнении с МС. У больных с НАЖБП с полиморфизмом PNPLA3 I148M отмечается стеатоз, однако отсутствуют признаки ИР. Это свидетельствует о том, что стеатоз, ИР и риск развития ССЗ не всегда могут быть взаимосвязаны.

В докладе **V. Ratziu (Франция)** была рассмотрена роль сенситайзеров инсулина в лечении НАСГ. ИР является почти универсальным показателем при первичном НАСГ. Основным источником свободных жирных

**И.Н. Скрыпник**, д.м.н., профессор, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

# Европейской ассоциации по изучению печени

кислот, поступающих в печень, является их неконтролируемое высвобождение из инсулинорезистентной жировой ткани. Согласно последним исследованиям, уменьшение ИР способствует улучшению метаболических и гистологических показателей НАСГ. В связи с этим представляет интерес использование препаратов, оказывающих влияние на процессы регуляции функции инсулина, а также на дефекты метаболических путей, способствующие развитию ИР. Метформин – пероральный бигуанид, используемый в лечении СД 2 типа, действует как инсулин-сенситайзер, уменьшая продукцию глюкозы в печени и повышая ее утилизацию на периферии. В то же время исследования показали: метформин улучшает показатели обмена глюкозы и липидов, но не оказывает влияния на гистологическую картину печени и уровень аминотрансфераз и не рекомендуется для лечения НАСГ. Не получено также убедительных данных о протекторном действии метформина относительно НАСГ-ассоциированного канцерогенеза.

Тиазолидиндионы. Из всех изученных препаратов глитазоны имеют лучшую доказательную базу и патогенетическое обоснование использования для лечения НАСГ. Глитазоны способствуют дифференциации инсулинорезистентных крупных преадипоцитов в мелкие пролиферативные инсулиночувствительные адипоциты. Индуцируя липопротеинлипазу и ряд липогенных генов, глитазоны повышают захват и синтез жирных кислот в жировой ткани, что снижает жировую нагрузку в таких органах, как печень и мышцы. Другим механизмом их действия является способность повышать продукцию адипонектина, увеличивающего β-окисление жирных кислот в печени и мышцах. Кроме того, было показано, что глитазоны могут обладать противовоспалительным эффектом, что уменьшает активность фиброгенеза в печени в ответ на повторное повреждающее воздействие. Последние руководства рекомендуют использовать пиоглитазон в лечении больных с гистологически доказанным НАСГ. Однако отдаленные результаты по безопасности и эффективности не известны. С осторожностью его следует применять у пациентов с СД и нарушениями функции сердца.

Агонисты фарнезоидного Х-рецептора (ФХР). Обетихолевая кислота – производное хенодезоксихолевой кислоты – является селективным агонистом ФХР, мощным метаболическим регулятором с противовоспалительными, иммуномодулирующими и антифибротическими свойствами. Среди побочных эффектов такой терапии – зуд и повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Активация PPARδ вызывает повышение β-окисления жирных кислот в печени, подавление печеночного липогенеза, снижение продукции глюкозы в печени и уменьшение воспаления в печени. PPARδ оказывает гепатопротекторный эффект, особенно в отношении липотоксичности. Препарат GFT505, обладающий активностью в отношении PPARα и PPARδ, согласно исследованиям с участием больных с абдоминальным ожирением и ИР способствовал уменьшению печеночной и периферической ИР, дислипидемии, маркеров воспаления и улучшению функциональных печеночных тестов. Также была доказана его антифибротическая активность. В настоящее время проводится IIb фаза клинических исследований применения препарата у больных с НАСГ. В будущих терапевтических схемах лечения предлагается комбинировать инсулиносенситайзеры с гепатопротекторными, антифибротическими и противовоспалительными препаратами.

**A. Villanueva (США)** остановился на вопросах причинно-следственной связи между НАЖБП/НАСГ и ГЦК. Потенциальные механизмы малигнизации в данной ситуации включают воспалительные факторы (NF-κB), метаболические расстройства и оксидативный стресс. К сожалению, на данный момент ни один препарат не обладает способностью предотвращать возникновение и прогрессирование заболевания и развития ГЦК.

В докладе **H. Tilg (Австрия)** была рассмотрена концепция о важной роли кишечной микробиоты в развитии НАЖБП/НАСГ, что подтверждается рядом доклинических исследований. Дисбиоз может отражать начальные пусковые этапы при НАЖБП и способствовать активации многих иммунных процессов. Цитокины являются основными повреждающими факторами при ожирении и связанных с ними нарушениях. Они провоцируют и поддерживают воспаление низкой степени, которое ответственно за фенотипы заболевания, ассоциирующиеся с тяжелым ожирением. Ожирение и связанное с ним метаболическое воспаление влияют на многие органы, включая печень, поджелудочную железу, сердце и кровеносные сосуды. Поскольку фиброз является следствием воспалительного процесса, ключевой стратегией лечения НАСГ является воздействие на воспаление.

Актуальной проблемой остаются вирусные заболевания печени. В Европейском Союзе принята программа борьбы с контагиозными заболеваниями, на осуществление которой до 2020 г. будет выделено около 450 млн евро. За последние годы неоднократно пересматривались рекомендации EASL по лечению больных вирусными гепатитами В и С. На данном конгрессе были проанализированы рекомендации EASL (2015) по лечению гепатита С. В 2014 г. в Европейском Союзе были одобрены три противовирусных препарата прямого действия (DDAs), которые могут использоваться в качестве компонента комбинированных схем лечения вирусного гепатита С: софосбувир (пангенотипический нуклеотидный аналог ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы); симепревир (ингибитор протеазы NS3/4A, активный в отношении генотипов 1, 4); даклатасвир (пангенотипический ингибитор NS5A). Каждый из этих препаратов может использоваться в тройной комбинированной схеме с пегилированным интерфероном α (пегИФНα) и рибавирином, что обеспечивает достижение устойчивого вирусного ответа в 60-100% в зависимости от используемого DDA, генотипа HCV и тяжести заболевания. Были представлены подробные рекомендации относительно дозировки и комбинации перечисленных препаратов в различных схемах лечения с/без пегИФНα и рибавирина, рассмотрены побочные эффекты и проанализирована возможность использования таких препаратов, как ледипасвир, паритапревир, омбитасвир и дасабувир. Отмечено, что ингибиторы протеазы первого поколения телапревир и боцепревир не следует включать в схемы лечения HCV-инфекции в связи с появлением новых более современных препаратов.

## Алкогольные и лекарственно-индуцированные поражения печени

В докладе **S. Sharma, J. Singh и соавт. (Индия)** «Стероидная терапия дифференцированно изменяет состав кишечной микрофлоры при тяжелом алкогольном гепатите» было показано, что хроническое употребление алкоголя приводит к развитию тяжелого алкогольного гепатита. При этом состав кишечной микрофлоры значительно изменяется, что влияет на результативность стероидной терапии. Изучив образцы кала у больных с тяжелым алкогольным гепатитом на фоне

28-дневного приема преднизолона, авторы выявили следующее: до лечения доминирующими видами в микробиоме пациентов, не ответивших на кортикостероидную терапию, были Klebsiella (32%) и Enterococcus (24%); у больных, у которых терапия обеспечила положительный результат, превалировали Bacteroides (26%) и Lactobacillus (21%). После лечения отмечалось значительное повышение содержания протеобактерий у пациентов, положительно реагирующих на кортикостероидную терапию, и их критическое снижение у больных, которые на лечение не отвечали.

**O. Krenkel, J.C. Mossanen и соавт. (США, Германия)** в докладе «$CCR2^+$-инфильтрирующие моноциты способствуют развитию парацетамолиндуцированного острого повреждения печени: терапевтическое значение ингибирования CCR2 и CCL2» показали, что ведущей причиной острой печеночной недостаточности является парацетамол (APAP), который вызывает некроз гепатоцитов с последующей активацией иммунокомпетентных клеток Купфера, высвобождением различных хемокинов (например, CCL2) и инфильтрацией печени моноцитами. Так как $CCR2^+$-моноциты могут провоцировать развитие APAP-индуцированного повреждения печени, перспективным является изучение терапевтического потенциала фармакологического блокирования рецепторов CCR2 или CCL2. Эксперименты на мышах показали существенное снижение накопления моноцитов в APAP-пораженных тканях печени при использовании препаратов – ингибиторов CCL2 (mNOX-E36) и антагонистов CCR2/CCR5, обладающие гепатопротекторными свойствами. Таргетная терапия, направленная на ингибирование рецепторов хемокина CCR2 и его лиганда CCL2, является перспективным методом лечения поражений печени, обусловленных передозировкой парацетамола.

**A. Riva, J.M. Ryan и соавт. (Великобритания)** в докладе «Количество и функция антибактериальных MAIT-лимфоцитов существенно снижены при алкогольной жировой болезни печени» были проанализированы количественные и функциональные характеристики инвариантных Т-лимфоцитов, связанных со слизистыми оболочками (MAIT-лимфоцитов), которые поддерживают гомеостаз кишечной микрофлоры. У пациентов с алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП) выявляются значительное снижение этих клеток и их функциональная несостоятельность. Авторы предполагают, что MAIT-лимфоциты могут стать новой иммунотерапевтической мишенью в лечении АЖБП.

**R. Parker, C. Weston и соавт. (Великобритания)** оценили роль CCR9 и CCL25 как ранних провоспалительных медиаторов при остром поражении печени. Авторы исследовали роль CCR9 и CCL25 при остром поражении печени парацетамолом в экспериментах на мышах. Была выявлена ранняя активация вышеуказанных медиаторов при развитии острой печеночной недостаточности. Инфильтрация тканей печени $CCR9^+$-макрофагами сочеталась с цитолизом (его оценивали по уровню аланинаминотрансферазы в сыворотке крови). Эти данные указывают на провоспалительную роль $CCR9^+$-макрофагов при острой печеночной недостаточности.

**Y.A. Nevzorova, W. Hu и соавт. (Германия)** был сделан вывод, что избыточная экспрессия c-Myc провоцирует развитие и прогрессирование АЖБП. Употребление алкоголя может привести к избыточной экспрессии определенных онкогенов на поверхности клеток, тем самым увеличивая внутриклеточную концентрацию свободных радикалов, что приводит к развитию АЖБП. Результаты исследований показали, что протоонкоген c-Myc ускоряет прогрессирование АЖБП, повышая накопление коллагена и активируя процессы перекисного окисления липидов через p53-зависимый путь, что позволяет рассматривать c-Myc как возможный диагностический и прогностический инструмент для раннего выявления АЖБП.

В докладе **T. Denaes, J. Lobber и соавт. (Франция)** «Активация аутофагии макрофагов через каннабиноидные рецепторы – позитивный эффект при АЖБП» изложены результаты исследования, которые показали благоприятное влияние активации макрофагальных каннабиноидных рецепторов (CB2) на течение АЖБП. Доказано гепатопротекторное влияние ингибирования воспаления в тканях печени в отношении стеатоза, индуцированного алкоголем.

Результаты исследования токсичности парацетамола на HepaRG-модели печени с использованием неинвазивной когерентной фазовой микроскопии были изложены в докладе **L.J. Nelson, P. Treskes и соавт. (Великобритания)**. Использование 3D-когерентной фазовой микроскопии – новый подход к оценке на микроскопическом уровне жизнеспособности клеток печени на фоне приема парацетамола.

**A. Eguchi, R.G. Lazaro и соавт. (США)** показали, что циркулирующие внеклеточные везикулы – перспективные неинвазивные информативные маркеры тяжести поражения печени при АЖБП и терапевтические мишени при АЖБП. Результаты исследования продемонстрировали существенные различия в уровнях циркулирующих внеклеточных везикул при умеренном стеатогепатите и тяжелом алкогольном гепатите у мышей.