



Сучасні можливості гепатопротекції: фокус на есенціальні фосфоліпіди

За матеріалами науково-практичної конференції «Х Український гастроентерологічний тиждень», 27-28 вересня, м. Дніпро

Лікування захворювань печінки через їх широку розповсюдженість становить значну частину практичної роботи сімейного лікаря, терапевта, гастроентеролога. Ця проблема неодноразово була розглянута в доповідях спікерів конференції й привертає все більшу увагу фахівців, адже ураження печінки асоційоване з широким колом захворювань не лише травного каналу, а й метаболічними розладами, цукровим діабетом (ЦД).



Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Вадим Петрович Шипулін у своїй доповіді розповів про терапію неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) з точки зору сучасних консенсусів.

— Розповсюдженість НАЖХП у розвинених країнах становить до 33%, а смертність від цієї хвороби в зальній популяції — 0-2%. У 2-5% пацієнтів з НАЖХП розвивається гепатоцелюлярна карцинома.

НАЖХП характеризується наявністю стеатозу печінки при відсутності вторинних причин акумуляції ліпідів у гепатоцитах (алкоголізм, стеатогенні медикаменти, токсичні речовини тощо). Виділяють 2 гістологічні форми НАЖХП: власне НАЖХП, що характеризується стеатозом >5% гепатоцитів без запальних змін, та неалкогольний стеатогепатит, при якому виявляють стеатоз >5% гепатоцитів із запальними змінами паренхіми печінки.

Критеріями НАЖХП є:

- наявність жирової дистрофії печінки при візуалізації або гістології;
- достовірна відсутність вживання алкоголю у визначених дозах;
- відсутність конкуруючих причин дистрофії печінки;
- відсутність співіснуючих причин хронічного захворювання печінки.

Більшість сучасних консенсусів однозначно рекомендують впливати на НАЖХП. Основною метою лікування є зниження ризику смерті від захворювань печінки та серцево-судинного ризику. Запобігання прогресуванню захворювань печінки насамперед залежить від пацієнта.

Тож лікувати чи не лікувати? У 2017 р. було опубліковано Кокранівський систематичний огляд, в якому показали, що медикаментозне лікування НАЖХП та НАСГ (неалкогольний стеатогепатит) має низьку ефективність (Lombardi R., 2017). Проте Американська асоціація з вивчення хвороб печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) та Європейська асоціація з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) рекомендують фармакологічну корекцію всіх супутніх метаболічних змін.

При НАЖХП високу ефективність мають нефармакологічні методи лікування. За даними огляду М. Romero-Gomez і соавт. (2017), модифікація способу життя сприяє значному зниженню ризику формування НАСГ, прогресування стеатозу та фіброзу. Модифікація способу життя в таких хворих, згідно з рекомендаціями AASLD, EASL, повинна насамперед включати низькожирову дієту, фізичні вправи та зменшення ваги. Зниження маси тіла на 5-8% забезпечує значне поліпшення гістологічних змін печінки.

Фармакологічне лікування НАЖХП спрямоване на корекцію супутніх метаболічних змін, показане

при гістологічно доведеному НАСГ або фіброзі. Важливим аспектом лікування, що зазначено в більшості консенсусів, є уникнення поліпрагмазії.

На сьогодні не зареєстровано суто специфічного для НАЖХП/НАСГ препарату. Є окремі докази щодо ефективності засобів, регулюючих обмін інсуліну. Метформін не поліпшує гістологічні прояви НАЖХП. Тіазолідиндіони (піоглітазон) зменшують гістопатологічні прояви НАЖХП та НАСГ і показані при гістологічно доведеному НАСГ. Агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 є перспективними препаратами для лікування інсулінорезистентності та ЦД 2 типу в пацієнтів з НАЖХП і сприяють зменшенню маси тіла.

Важливою складовою лікування НАЖХП є корекція дисліпідемії. Статини є препаратами вибору, незважаючи на потенційну здатність підвищувати активність печінкових трансаміназ. Додаткові терапевтичні можливості при тригліцеридемії мають препарати омега-3-поліненасичених жирних кислот.

Вітамін Е поліпшує гістологічні прояви НАСГ у пацієнтів без ЦД, показаний таким хворим з гістологічно доведеним НАСГ. Але препарати на основі вітаміну Е не рекомендовані пацієнтам із ЦД та цирозом печінки.

Урсодезоксихолева кислота не довела своєї ефективності, а пентоксифілін та орлістат вивчені недостатньо, тому поки що не можуть бути рекомендовані. На сьогодні дослідження деяких перспективних молекул для лікування НАЖХП не завершено. Обетіхолева кислота попередньо продемонструвала ефективність у зниженні проявів НАСГ та фіброзу, однак вона підвищує рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) сироватки крові та викликає свербіння. Елафібранор — подвійний агоніст рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor α , δ — PPAR); він також знижує вираженість НАСГ без прогресування фіброзу та нині активно вивчається.

Важливе місце в лікуванні захворювань печінки, у т. ч. НАЖХП, посідають гепатопротектори. Під час останніх досліджень з вивчення есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ) при НАЖХП/НАСГ було доведено покращення суб'єктивної симптоматики під дією цих молекул, достовірне зниження активності печінкових трансаміназ, зменшення ступеня стеатозу та фіброзу печінки за результатами УЗД та еласто-/стеатометрії (Dajani Asad et al., 2015).

ЕФЛ реалізують свою дію за рахунок таких механізмів (Харченко Н.В., 2016):

- посилення емульгації жирових частинок у просвіті кишечника;
- стимуляція зворотного транспорту холестерину;
- модифікація транспортної ролі ліпопротеїнів;
- підвищення чутливості рецепторів до інсуліну.

Комбінація ЕФЛ зі стандартним лікуванням НАЖХП, що асоційована з ЦД 2 типу та МС, потенціює позитивні ефекти лікування. Лікарям добре відомий препарат ЕФЛ Ессенціале форте Н, що має гепатопротекторний вплив та може бути призначений у комплексному лікуванні НАЖХП.



Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов у своєму виступі окреслив завдання гастроентеролога в лікуванні уражень печінки при метаболічному синдромі (МС).

— МС має декілька складових:

- абдомінальне ожиріння (об'єм талії $\geq 94/\geq 80$ см для представників європеїдної раси);
- підвищений артеріальний тиск ($\geq 130/85$ мм рт. ст. або лікована гіпертонія);
- рівень глюкози натще ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) або лікований ЦД 2 типу;
- підвищення тригліцеридів сироватки крові >150 мг/дл ($>1,7$ ммоль/л);
- зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) $<40/50$ мг/дл для чоловіків/жінок ($<1,0/1,3$ ммоль/л).

Ураження печінки в більшості хворих є складовою МС. У пацієнтів з ожирінням або МС скринінг на НАЖХП (печінкові ферменти або УЗД) повинен бути обов'язковим при регулярних обстеженнях. В осіб з високим ризиком (вік >50 років, наявність ЦД, МС) необхідно своєчасно виявляти прогресивні форми захворювання (НАСГ з фіброзом). Таким пацієнтам, окрім рутинних скринінгових обстежень, ми проводимо еластометрію, стеатометрію, фіброскан. Варто зауважити, що ожиріння створює передумови для розвитку НАЖХП, зумовленої інсулінорезистентністю. При цьому стеатоз передує розвитку ЦД, серцево-судинних ускладнень та артеріальної гіпертензії в майбутньому. НАЖХП є впливовим тригером серцево-судинних захворювань, що погіршує їхні несприятливі наслідки. Разом з тим НАЖХП слід розглядати не лише як специфічне захворювання печінки, але й як ранній медіатор системних метаболічних захворювань.

Нещодавно в Україні за підтримки компанії «Санофі» було виконано велике популяційне дослідження, в якому взяли участь 5 тис. пацієнтів та 100 лікарів з усієї України. Мета дослідження — оцінити розповсюдженість НАЖХП у пацієнтів з підозрою на це захворювання (особи з ожирінням, ЦД 2 типу, дисліпідемією, МС, гіперхолестеринемією), а також розповсюдженість НАЖХП у різних підгрупах (залежно від віку та супутньої патології). Наш інститут брав активну участь у цій роботі.

За результатами дослідження ми встановили, що серед осіб з підозрою на НАЖХП це захворювання підтвердилося в 71,42% пацієнтів. Неалкогольний стеатоз виявили в 62,72% пацієнтів, а НАСГ — у 30,3%. У 0,88% хворих було встановлено цироз печінки. Супутні захворювання зареєстрували у 86,9% пацієнтів: артеріальна гіпертензія спостерігалась у 66,4% обстежених, ЦД 2 типу — у 27,4%, ожиріння — у 63,5%. Переважна кількість лікарів (87,3%) при лікуванні НАЖХП віддавала перевагу гепатопротекторам.

Слід звернути увагу, що кардіоваскулярний ризик значно підвищений у хворих на НАЖХП, серцево-судинні ускладнення часто зумовлюють несприятливий прогноз зазначеної патології. Скринінг серцево-судинних захворювань є обов'язковим для пацієнтів з НАЖХП, необхідно також детально оцінювати фактори кардіоваскулярного ризику. Пацієнти з НАСГ з фіброзом при наявності артеріальної гіпертензії повинні більш прискільки контролюватися через вищий ризик прогресування захворювання печінки.

НАЖХП — це повільно прогресуюче захворювання, проте у 20% випадків фіброз розвивається швидко. Швидкість прогресування становить 1 стадію фіброзу кожні 14 років при стеатозі та кожні 7 років при стеатогепатиті; подвоюється при наявності артеріальної гіпертензії та значно прискорюється у хворих, яким проводили холецистектомію.

Інсулінорезистентність є важливим патогенетичним фактором, що пов'язаний з НАЖХП. Посилений ліполіз на тлі ожиріння спричиняє надмірне утворення вільних жирних кислот (ВЖК), формування стеатозу. ВЖК мають пряму та опосередковану (перекисне окислення ліпідів) токсичність. При ушкодженні механізмів захисту від опосередкованої токсичності ВЖК виникають пряме або індуковане окислативним стресом ушкодження мітохондрій та апоптоз або некроз гепатоцитів, що призводить до формування стеатогепатиту. Взаємодія окислативного стресу та цитокінів зумовлює порушення функціонування зірчастих клітин, рівноваги фіброгенезу/фіброліз та активацію фіброгенезу.

Тригліцеридемія — ще один маркер НАЖХП і МС, який треба враховувати, оцінюючи ризик кардіо-васкулярних подій. При абдомінальному ожирінні ВЖК у великій кількості надходять у воротну вену та печінку. Зменшується зв'язування та деградація інсуліну гепатоцитами і розвиваються інсулінорезистентність на рівні печінки та гіперінсулінемія. Підвищується активність печінкової ліпази, утворюються модифіковані ЛПНЩ та знижується рівень ЛПВЩ. Відбувається збагачення тригліцеридами та зменшення рівня ефірів холестерину ЛПВЩ. Високий рівень інсуліну та тригліцеридів сприяє зниженню рівня ЛПВЩ та формуванню атерогенної дисліпідемії. Наявність зв'язку між НАЖХП та атеросклерозом вказує на те, що ураження печінки та судин провокують схожі медіатори. Прозапальні фактори, які індукують прогресування стеатозу в стеатогепатит, можуть також індукувати проатерогенні ефекти.

Сучасне лікування НАЖХП потребує:

- усунення причин захворювання (якщо можливо);
- відмови від вживання алкоголю;
- модифікації способу життя пацієнта;
- фармакологічної корекції метаболічних порушень;
- гепатопротекторної терапії з використанням різних класів гепатопротекторів (ЕФЛ, рослинні гепатопротектори, урсодезоксихолева кислота, антиоксиданти, амінокислоти).

ЕФЛ посідають одне з провідних місць серед гепатопротекторів. Це один з найбільш вивчених класів гепатопротекторних засобів, ефективність яких щодо поліпшення печінкових функцій доведена багатьма дослідженнями. Добре знайом препаратом ЕФЛ, який завоював довіру лікарів і пацієнтів, є Ессенціале форте Н. Фосфоліпіди в його складі подібно до ендогенних вбудовуються в біліпідний шар мембран гепатоцитів при надходженні ззовні та сприяють відновленню ушкоджених клітин. Активною діючою речовиною цього препарату є високоочищена фракція фосфатидилхоліну, в якій переважає молекула 1,2-ділінолеїлфосфатидилхоліну (ДЛФХ) з приєднаною лінолевою кислотою в першій позиції, що відрізняє Ессенціале форте Н від інших фосфоліпідів. Саме ДЛФХ має здатність стимулювати активність колагенази, пригнічувати проліферацію зірчастих клітин, захищати ЛПНЩ від окислення, знижувати індуковану етанолом активність та активацію цитохрому P4502E1, попереджувати ураження мітохондрій тощо. ЕФЛ, зокрема ДЛФХ, вбудовуються в мембрани гепатоцитів, що було підтверджено в дослідженнях. Вже після одноразового внутрішньовенного введення ЕФЛ, мічених трітїєм, спостерігалось вбудовування цих молекул у мембрани гепатоцитів.

Зазначені вище ефекти ЕФЛ були підтверджені в пацієнтів з НАЖХП і метаболічними розладами. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, проведене Е. Sas і співавт. (2013), включало 216 пацієнтів з НАСГ на тлі ЦД 2 типу. Учасники були рандомізовані на 2 групи: основна група (n=152) отримувала фосфатидилхолін 1368 мг/добу + метформін 1000 мг/добу; контрольна (n=37) — лише метформін 1000 мг/добу. Оцінювали

зниження рівнів печінкових ферментів у порівнянні з початковим рівнем, динаміку змін печінкової ехо-структури, зниження прогресування фіброзу, ефективність контролю діабету. Через 6 міс лікування фосфатидилхоліном було досягнуто зниження показників усіх печінкових ферментів, позитивної УЗД-динаміки, уповільнення темпів прогресування фіброзу в порівнянні з контрольною групою. Покращення УЗД-показників стану печінки на тлі терапії ЕФЛ доведена й іншими дослідженнями. Хворі, які приймали препарат ЕФЛ (Ессенціале форте Н), майже вдвічі частіше мали ліпші показники УЗД, ніж пацієнти, які отримували стандартну терапію ЦД та не медикаментозні заходи лікування. Терапія Ессенціале форте Н позитивно впливає і на гістологічні показники, що спостерігалось майже в половини хворих.

Отже, застосування Ессенціале форте Н патогенетично обгрунтоване в пацієнтів з МС та НАЖХП/НАСГ для відновлення цілісності мембран гепатоцитів, уповільнення прогресування фіброзу, зниження запалення, корекції окислативного стресу, а також порушень обміну ліпідів і глюкози.



Доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Володимир Володимирович Чернявський присвятив свою доповідь практичним аспектам ведення пацієнтів з НАЖХП та коморбідними станами.

— Під НАЖХП розуміють спектр патогенетично поєднаних дистрофічно-запальних станів печінки: накопичення жиру в гепатоцитах (стеатоз), запалення (НАСГ), фіброз різного ступеня. НАЖХП збільшує загальний ризик фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій на 64% (Targher J., 2016). Приблизно 74% криптогенного цирозу печінки та 8% випадків гепатоцелюлярної карциноми асоційовані з НАЖХП (Vernon G. et al., 2011).

Щоб окреслити коло проблем, пов'язаних з НАЖХП, хочу навести приклад з власної практики.

Клінічний випадок

За консультацією звернулася жінка (47 років) з попереднім діагнозом аутоімунного гепатиту. Скарг на момент звернення немає. В анамнезі — підвищення артеріального тиску, лікувалася різними гепатопротекторами.

Об'єктивно: зріст — 162 см, вага — 69 кг, індекс маси тіла — 26,3 кг/м², артеріальний тиск — 130/85 мм рт. ст., частота серцевих скорочень — 92 уд./хв. Відхилень від норми з боку внутрішніх органів при фізикальному дослідженні не виявлено.

Лабораторні обстеження: загальні аналізи крові та сечі — у нормі; у біохімічному аналізі крові, незважаючи на прийом гепатопротекторів на основі метіоніну впродовж останніх 2 міс, зафіксовано стійке підвищення печінкових ферментів:

- аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 68 ОД (норма до 32);
- аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 40 ОД (норма до 32);
- гамаглутамілтрансфераза (ГГТ) — 75 ОД (норма до 36);
- лужна фосфатаза (ЛФ) — 132 ОД (норма до 104);
- білірубін загальний — 23,0 мкмоль/л; кон'югований — 5,0 мкмоль/л.

Антинуклеарні антитіла виявлено в титрі 1:320, антитіла до мітохондрій, неспосмогваних м'язів тканини, цитоплазматичного антигену не виявлено. Протеїнограма в нормі.

Глюкоза крові натще — 5,04 ммоль/л, індекс НОМА — 3,54 (норма до 3,0).

Анкетування PSYQ дозволило встановити клінічно виражену тривогу, субклінічну депресію.

За результатами УЗД органів черевної порожнини виявлено 2 гемангіоми печінки до 1 см в діаметрі, дифузні зміни в паренхімі печінки та підшлункової залози.

Діагноз аутоімунного гепатиту був переглянутий на користь НАСГ; соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи; тривожний розлад середнього ступеня вираженості.

Відмінено попередній гепатопротектор, надано рекомендації з харчування та рухової активності, призначено гідазепам 20 мг 1 р/добу 10 днів, сульпірид 100 мг/добу 4 тиж, Ессенціале форте Н по 2 капсули 3 р/добу впродовж 12 міс.

Варто нагадати, що прогресування фіброзу на 1-й стадії відбувається кожні 14 років, стеатогепатиту — кожні 7 років. Швидкість прогресування фіброзу подвоюється при артеріальній гіпертензії. Медикаментозне лікування повинно призначатися не лише при прогресуючому НАСГ, але й на ранніх стадіях НАСГ в осіб з підвищеним ризиком прогресування захворювання (вік >50 років, ЦД, МС, підвищений рівень АЛТ, НАСГ з високою активністю). Пацієнтка мала фактори ризику прогресування стеатогепатиту, що зумовило вибір гепатопротектора.

Чому серед гепатопротекторів було обрано саме Ессенціале форте Н? Цей препарат має досить універсальний механізм дії, що пояснює широкий спектр показань для його застосування: неалкогольний та алкогольний стеатогепатит, гострі та хронічні гепатити різної етіології, цироз печінки, перед- та післяопераційне лікування при хірургічному втручанні на печінці та жовчних шляхах, псоріаз, радіаційний синдром.

Ессенціале форте Н — це гепатопротектор з прямою компенсаторною мембранотропною дією. ЕФЛ попереджують зміни в складі фосфоліпідів у мембрані гепатоцитів, які призводять до порушення мембранозалежних функцій (НАЖХП), а також стримують ушкодження та загибель клітини (швидко або відтерміновано), що спричиняє заміщення функціональної тканини печінки сполучною тканиною (фіброз). ЕФЛ заповнюють «щілини» в межах структури клітини та забезпечують метаболічну інтактність її вмісту, активують розміщені в мембрані фосфоліпід-залежні ферменти, підвищують активність і текучість мембрани. Фосфоліпіди, отримані з їжею, здебільшого не є есенціальними й принципово не поліпшують функціонування мембран. Крім того, на мембранах клітин розташовані рецептори інсуліну, тому відновлення клітинних мембран разом з протизапальним ефектом ЕФЛ пояснює підвищення чутливості до інсуліну на тлі лікування. Зазначені вище властивості препарату стали ключовими при виборі гепатопротектора для пацієнтки, яка мала підвищений індекс НОМА, антитіла до вмісту зруйнованих гепатоцитів і підвищення печінкових ферментів.

Через 3 та 6 місяців при повторній консультації спостерігалася майже повна нормалізація рівнів печінкових ферментів, відмінено прийом Ессенціале форте Н. Психоемоційний стан хворої на тлі проведеного лікування значно покращився. Проте через 9 міс пацієнтка знову звернулася з незначним підвищенням рівнів АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ. Курс лікування Ессенціале форте Н продовжили ще на 3 міс, у результаті печінкові ферменти знову нормалізувалися. На жаль, пацієнтка не дуже серйозно поставилася до порад щодо регулярної фізичної активності та здорового харчування. Ймовірно, модифікація способу життя могла б сприяти більш швидкій та стійкій нормалізації біохімічних маркерів.

Минуло 2,5 року з моменту першого звернення. Спостерігається незначне підвищення печінкових ферментів. При проведенні еластометрії печінки стадія фіброзу — F0. Зазначене підтверджує правильність обраного з перших днів гепатопротектора, тому й цього разу пацієнтці було призначено лікувальний курс препаратом Ессенціале форте Н.

Отже, НАЖХП є предиктором і складовою МС. Доведено, що ЕФЛ відіграють важливу терапевтичну роль завдяки численним ефектам. Застосування препаратів ЕФЛ (Ессенціале форте Н) є патогенетично обгрунтованим аспектом успішного лікування НАЖХП на всіх стадіях захворювання.

Підготувала **Марія Марчук**