

# Жировая болезнь печени в практике терапевта

**В течение последнего десятилетия жировая болезнь печени (ЖБП) стала одной из самых обсуждаемых тем гастроэнтерологической и терапевтической практики. В настоящее время этот термин широко применяют для обозначения феномена, при котором в печени происходит накопление жира, преимущественно триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и в меньшей степени – холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).**

ЖБП не имеет шифра в МКБ-Х и, по сути, является клинко-морфологическим понятием, объединяющим ряд социально значимых заболеваний, при которых жировая инфильтрация является ранним и чувствительным маркером глубоких нарушений метаболизма, ассоциированных с отдаленным риском летального исхода или инвалидизации. Действительно, при отсутствии хронических интоксикаций и инфекций ЖБП не влияет на заболеваемость и смертность населения и протекает относительно доброкачественно. В течение многих лет или всей жизни печеночно-клеточная функция существенно не нарушается, и ЖБП диагностируют случайно при выявлении отклонений в лабораторных пробах или с появлением признаков фиброза печени либо портальной гипертензии. К основным причинам возникновения ЖБП относят злоупотребление алкоголем, сахарный диабет и морбидное ожирение с нарушением толерантности к глюкозе.

В зависимости от этиологии ЖБП развивается на фоне включения либо «перевеса» в сторону одного или нескольких метаболических механизмов, действие которых является результатом увеличения содержания ТГ и холестерина в паренхиме печени. Среди этих механизмов выделяют:

- повышенное поступление ТГ или жирных кислот из пищи или жировой ткани (может быть обусловлено злоупотреблением алкоголем, инсулинорезистентностью, приемом глюкокортикоидов или сибутрамина);
- усиление синтеза жирных кислот в печени (при избытке углеводов в рационе и злоупотреблении алкоголем, при еюноилеоанастомозе, синдроме мальабсорбции, истощении резерва желчных кислот на фоне лечения холестирамином или орлистатом);
- нарушение выведения ТГ из печени вследствие уменьшения синтеза апопротеинов, необходимых для образования ЛПОНП (при белковой недостаточности, голодании, синдроме мальабсорбции, подавлении синтеза белка под действием четыреххлористого углерода, фосфора, больших доз тетрациклина);
- подавление окисления жирных кислот (холестаза, генетические нарушения глюкуронизации);
- повышение содержания в печени глицерол-3-фосфата, с которым этерифицируются жирные кислоты (при злоупотреблении алкоголем);
- нарушение образования и/или транспорта апопротеинов и липопротеидов вследствие дефектов задействованных ферментов или транспортеров (интоксикации, беременность, наследственные болезни).

## Неалкогольная жировая болезнь печени

Не ассоциированная с алкоголем жировая инфильтрация лежит в основе 25-35% случаев ЖБП. По данным аутопсий, в индустриальных странах ЖБП выявляют у 20-35% взрослого населения. У 10% из них (2-3% всех взрослых) наблюдают неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). При морбидном ожирении неалкогольная жировая болезнь встречается в 70-93%, НАСГ – в 18,5-26%, а цирроз печени – в 9-10% случаев. Среди людей с нормальным весом частота встречаемости жировой болезни достигает 35%, а НАСГ – 2,7%. У больных сахарным

диабетом 2 типа и морбидным ожирением ЖБП диагностируют в 75%, а фиброз печени – в 25% случаев.

Содержание ТГ при неалкогольной жировой болезни может достигать 40% массы печени (при норме около 5%). Вначале жир накапливается в цитоплазме гепатоцитов и оттесняет ядро к периферии клетки. По мере накопления ТГ гепатоциты разрываються и образуются внеклеточно расположенные жировые кисты (рис. 2). Деструкция гепатоцитов является причиной миграции лейкоцитов: сначала нейтрофилов и макрофагов, а затем и лимфоцитов – начинается хроническое воспаление, которое становится важнейшим независимым фактором прогрессирования жировой инфильтрации до стеатогепатита и фиброза печени. На этом этапе прогноз заболевания находится в прямой зависимости от закономерностей развития портальной гипертензии с характерным для фиброза печени риском развития угрожающих жизни осложнений и летального исхода.

## Алкогольная ЖБП

Хроническая алкогольная интоксикация является причиной около 60% случаев ЖБП, причем скорость формирования и выраженность жировой инфильтрации возрастает пропорционально количеству и регулярности употребления алкоголя. Известно, что при злоупотреблении алкоголем жировая инфильтрация развивается вследствие окисления чрезмерного количества этанола и ацетальдегида как энергетических субстратов. Их избыток приводит к истощению энергетического ресурса гепатоцита и одновременно тормозит β-окисление жирных кислот в митохондриях.

Между тем злоупотребление алкоголем является триггером нескольких механизмов формирования ЖБП. Жирные кислоты, ТГ, холестерин и липопротеиды накапливаются в цитозоле гепатоцита также и по причине нарушения трансмембранного транспорта веществ, которое развивается вследствие прямого повреждения клеточных мембран гепатоцита избыточным количеством алкоголя, ацетальдегида и продуктами индуцированного ими перекисного окисления липидов. При хроническом злоупотреблении алкоголем истощение детоксицирующих механизмов вторично форсирует перекисное окисление липидов и приводит ко второй волне повреждения фосфолипидов клеточных мембран, торможению метаболической активности гепатоцитов и началу воспалительного процесса. Воспаление и фиброз печени на фоне алкогольной жировой инфильтрации также потенцирует гипоксия гепатоцитов, которая развивается вследствие замедления кровотока в венах бассейнов нижней полой и портальной вен и наиболее выражена в центре печеночной долики.

## Токсические факторы в развитии ЖБП

В 8-10% случаев ЖБП развивается под влиянием хронической интоксикации, ассоциированной с приемом психоактивных веществ и лекарственных средств, а также перманентным воздействием факторов окружающей среды: воздуха, питьевой воды и продуктов питания, загрязненных органическими соединениями и тяжелыми металлами.

Одним из наиболее патогенных веществ является органическое соединение

хлора – диоксин. Этот сильнейший окислитель способен поражать фосфолипиды клеточных мембран и ассоциированные с ними ферменты, что нарушает трансмембранный транспорт в печени и тканях организма. Направленным ингибирующим влиянием на ферменты, ассоциированные с клеточными мембранами гепатоцита, обладают и соединения ртути, которые попадают в окружающую среду из промышленных отходов. 90% экотоксинов в мегаполисе – вещества, входящие в автовыхлопы: диоксид азота, оксид углерода, диоксид серы, тетраэтилсвинец.

Среди длительно действующих токсических факторов в развитии ЖБП к настоящему времени менее всего изучено влияние психоактивных веществ и лекарственных средств. Между тем употребление психоактивных веществ вносит свою лепту в патоморфоз и «омоложение» ЖБП, гепатотоксическое действие которых (в частности, кокаина, других психостимуляторов, высоких доз кофеина и ингибиторов обратного захвата серотонина) проявляется у молодых людей, ведущих так называемый клубный образ жизни. Установлено, что стеатогепатит развивается у 60% пациентов, постоянно принимающих кокаин (Ш. Шерлок, Дж.М. Дули, 1999), из-за прямого токсического влияния его метаболитов, а также неблагоприятного лекарственного взаимодействия между кокаином, «экстази», опиатами, энергетиками и алкоголем.

Частота развития первичной ЖБП вследствие прямого влияния лекарственной терапии не превышает 5%. Так, тяжелые формы стеатоза печени могут развиваться на фоне монотерапии амиодароном, системными глюкокортикоидами, верапамилем, нифедипином, ацетилсалициловой кислотой, изониазидом, рифампицином, тетрациклином. Также риск ЖБП увеличивается при полифармакотерапии в случае одновременного приема препаратов, обладающих неблагоприятным лекарственным взаимодействием с точки зрения конкуренции за ферменты цитохрома P450 или транспортеры, обеспечивающие поступление веществ в гепатоцит либо их перемещение в цитозоле.

## Лечение ЖБП

Терапия должна начинаться с выявления и элиминации причин развития ЖБП. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ожирением, сахарным диабетом или метаболическим синдромом терапия ЖБП требует модификации образа жизни и/или назначения направленного фармакологического лечения инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии в соответствии с клиническими рекомендациями. Их выполнение у пациентов с ССЗ приоритетно и в случаях, когда развитие ЖБП происходит вследствие злоупотребления алкоголем или длительного влияния других токсических факторов. У этих больных препараты метаболического и гепатопротекторного действия могут применяться как терапия «прикрытия» с целью коррекции побочных эффектов комбинированного фармакологического лечения атерогенной дислипидемии и уменьшения последствий токсического воздействия.

Основной целью фармакологического лечения ЖБП на фоне ССЗ является «липидный квартет»: специфический

вариант дислипидемии, при котором происходит увеличение содержания в плазме хиломикрон, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Этот фенотип дислипидемии обладает высокой атерогенностью и маркирует перегрузку организма липидами на фоне инсулинорезистентности. Однако ни один из применяемых сегодня методов фармакологического лечения атерогенной дислипидемии не позволяет добиться адекватной коррекции всех составляющих «липидного квартета». Более того, поскольку у пациента с морбидным ожирением и ЖБП метаболические пути, обеспечивающие утилизацию и выведение избытка липидов, испытывают чрезмерную нагрузку задолго до формирования инсулинорезистентности, воздействие на отдельные ключевые этапы метаболизма липидов приводит к развитию нежелательных побочных эффектов лечения: нарушению печеночно-клеточной функции или развитию желчнокаменной болезни.

В случае диагностики ЖБП у пациентов без ССЗ и алкогольного анамнеза и с генетически опосредованными нарушениями жирового обмена лечение атерогенной дислипидемии проводят в соответствии с клиническими рекомендациями по первичной профилактике ССЗ. Однако при выявлении ЖБП у молодых пациентов без ССЗ с высоким уровнем стресса и активации симпатно-адреналовой системы, а также у злоупотребляющих алкоголем или находящихся под влиянием других интоксикаций, лечение целесообразно начинать с препаратов метаболического и гепатопротекторного действия: антиоксидантов, эссенциальных фосфолипидов и других липотропных средств. Лекарственную терапию ЖБП в общей практике вообще не следует проводить только у больных с вирусным гепатитом С, циррозом печени и нарушением печеночно-клеточной функции любой этиологии.

## Фармакологическая коррекция метаболизма триглицеридов

При неалкогольной ЖБП фармакологическая коррекция уровня ТГ в плазме является ключом к нормализации метаболизма липидов, поскольку уменьшение триглицеридемии приводит к пропорциональному уменьшению титров ЛПОНП и атерогенности, обусловленной как высоким содержанием ремнантных частиц, так и ЛПНП. Для фармакологического снижения уровня ТГ применяют фибраты, производные никотиновой кислоты и препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты класса ω-3.

## Фармакологическая коррекция метаболизма холестерина

Терапия статинами – ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, обеспечивающего конечный этап синтеза холестерина, – остается единственным эффективным методом снижения уровня ЛПНП. Во многих рандомизированных исследованиях показана высокая эффективность статинов в отношении уменьшения концентраций холестерина ЛПНП и снижения частоты коронарных событий и внезапной коронарной смерти (на 25-40%). Терапия статинами показана всем больным с высоким фатальным риском по шкале SCORE, уровнем ЛПНП >2,5 ммоль/л для риска >5%, уровнем ЛПНП >3,0 для риска <5%. Однако подобная терапия практически не влияет на уровень ЛПОНП и триглицеридов. Кроме того, в 5-10% случаев она сопровождается развитием диспепсии и проходящими

нарушениями печеночных проб, а в 0,5% случаев — миопатией и развитием рабдомиолиза, риск которых увеличивается при назначении в комбинациях с фибратами и ниацином больным с «липидным квартетом». У пациентов с ЖБП, получающих статины, также повышен риск неблагоприятного лекарственного взаимодействия при одновременном лечении амиодароном, клопидогрелом, глюкокортикоидами и другими широко применяемыми лекарственными средствами.

#### Блокаторы всасывания холестерина

Относительно недавно в медицинской практике появились препараты, снижающие абсорбцию холестерина из тонкой кишки, в частности эзетимиб. Препарат блокирует белок-транспортер из системы ABC, переносящий холестерин с поверхности слизистой оболочки тонкой кишки в энтероциты, который располагается на поверхности ворсинок. Таким образом, эзетимиб обеспечивает обратный ток пищевого холестерина в просвет кишечника. В рандомизированных исследованиях было показано, что назначение эзетимиба одновременно со статинами (розувастатином) эффективнее монотерапии статинами в отношении снижения риска как коронарной, так и смерти от всех причин. Кроме того, назначение эзетимиба в комбинации позволяет уменьшить дозы статинов, что улучшает общий профиль безопасности лечения гиперхолестеринемии.

#### Фармакологическая коррекция состава желчи и метаболизма желчных кислот

После захвата циркулирующих ЛПНП они транспортируются в лизосомы гепатоцитов, где из эфиров образуется свободный холестерин, который используется для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов и нейтральных стероидов или секретируется в желчь. У человека экскреция в желчь является основным физиологическим способом выведения избытков холестерина. В течение суток в организме образуется от 500 до 1000 мл желчи, в которой содержится около 82% воды, 12% минеральных солей желчных кислот, 4% лецитина и других фосфолипидов и около 1% холестерина. Остальная масса приходится на конъюгированный билирубин, белки, нейтральные стероиды и другие метаболиты, электролиты, слизь. При относительно постоянном дебите желчи из организма человека в норме выводится около 1 г продуктов метаболизма холестерина в сутки.

При ЖБП, особенно в пожилом возрасте, желчь всегда перенасыщается холестерином, поскольку увеличение массы жира на 1 кг приводит к приросту суточной экскреции холестерина приблизительно на 20 мг, а при увеличении массы жира на 10 кг печень ежедневно экскретирует столько холестерина, сколько содержится в одном курином яйце. Полагают также, что при ЖБП увеличению литогенности желчи способствуют по меньшей мере два дополнительных фактора:

- недостаточная секреция фосфолипидов, вследствие чего образуются дефектные перенасыщенные холестерином везикулы, из которых легко образуются кристаллы холестерина;

- нарушение синтеза первичных желчных кислот из холестерина и изменение пропорции первичных/вторичных желчных кислот в сторону увеличения пула малорастворимой дезоксихолевой кислоты.

Кишечно-печеночная циркуляция солей желчных кислот протекает настолько эффективно, что суточная потеря желчных кислот с фекалиями составляет не более 500-1000 мг. В точном соответствии с утерянными количеством желчные кислоты синтезируются заново, и это тоже существенный путь утилизации холестерина. Первичные желчные кислоты — у человека это холевая и хенодезоксихолевая

кислоты — синтезируются из холестерина в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов при помощи фермента 7-гидроксилазы (CYP7A1), а затем конъюгируются с глицином или таурином и активно секретируются в желчные каналцы. Вторичные и третичные желчные кислоты — дезоксихолевая, литохолевая, урсодезоксихолевая кислоты и некоторые другие — образуются из первичных желчных кислот под действием бактерий в толстой кишке. Синтез первичных желчных кислот очень тонко регулируется по механизму обратной связи посредством взаимодействия со специфическим ядерным рецептором FXR $\alpha$ , в свою очередь, регулирующим активность CYP7A1. Этот механизм предотвращает накопление желчных кислот, обладающих высокой токсичностью, в гепатоцитах и плазме. Сегодня точно установлено, что высокая степень реабсорбции желчных кислот из кишечника, как это бывает после приема жирной пищи, приводит к подавлению FXR $\alpha$  и уменьшению их синтеза, а также накоплению в гепатоците ЛПНП при одновременном уменьшении содержания в печени ТГ, ЛПОНП и ЛПВП. Напротив, уменьшение всасывания желчных кислот из тонкой кишки (при голодании, после операций на подвздошной кишке и мальабсорбции) стимулирует FXR $\alpha$  и приводит к ускорению их синтеза, что одновременно снижает содержание ЛПНП и увеличивает уровень ЛПВП, ЛПОНП и ТГ в печени.

Уменьшение энтеро-гепатической циркуляции желчных кислот приводит к такому же уменьшению содержания ЛПНП, как и при назначении статинов. В результате ингибирование секреции снимается, активируется CYP7A1 и для синтеза новых желчных кислот печени требуется значительно большее количество холестерина. Гепатоциты увеличивают количество ЛПНП-рецепторов и захват циркулирующих ЛПНП, что приводит к снижению титров ЛПНП, увеличению ЛПОНП и ТГ в плазме. В 1980-х годах в клинической практике появился первый представитель нового класса препаратов (секвестрантов желчных кислот) — холестирамин. Он способен на 40% уменьшить всасывание желчных кислот и на 15-26% снизить уровень ЛПНП в плазме.

Расшифровка регуляции синтеза желчных кислот привела к появлению большого количества исследований, показавших, что взаимодействие с FXR $\alpha$  находится на перекрестке метаболизма желчных кислот и липидов. При этом наиболее физиологичные и ценные с точки зрения коррекции ТГ изменения в липидном паттерне происходят в результате стимуляции, а не блокады FXR $\alpha$ . Установлено, что стимуляция FXR $\alpha$  желчными кислотами, как и терапия фибратами, одновременно включает несколько механизмов, приводящих к утилизации ТГ. Стимуляция FXR $\alpha$  сопровождается повышением количества PPAR — ядерных рецепторов-пролифераторов пероксисом, увеличением тканевых рецепторов к ЛПОНП и ростом активности липопротеидлипазы крови. В ряде исследований надежду на фармакологическую коррекцию жировой инфильтрации и инсулинорезистентности при ожирении связывают с селективной стимуляцией FXR $\alpha$ , которая сможет привести к коррекции триглицеридемии без подавления синтеза желчи.

В качестве возможных модуляторов FXR $\alpha$  сегодня активно рассматривают различные желчные кислоты. В широких клинических исследованиях урсодезоксихолевая кислота — слабый агонист FXR $\alpha$  — оказалась единственной желчной кислотой, применение которой для лечения холестаза и желчных камней оказалось эффективным и безопасным. Было установлено, что назначение урсодезоксихолевой кислоты ведет к образованию

в желчи слоистой жидкокристаллической фазы, что увеличивает растворимость холестерина. При хорошей сократительной функции желчного пузыря и необызвестленных желчных камней диаметром до 15 мм лечение урсодезоксихолевой кислотой в течение 2 лет в дозе 10-13 мг на 1 кг веса в сутки позволяет добиться растворения камней у 50-60% больных. Лечение наиболее эффективно при камнях диаметром менее 5 мм, которые растворяются более чем у 70% больных. Кроме того, позднее выяснилось, что урсодезоксихолевая кислота, как и хенодезоксихолевая, при длительном лечении способна подавлять активность ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к уменьшению синтеза холестерина. К сожалению, терапия урсодезоксихолевой кислотой не приводит к существенной коррекции уровня ТГ и ЖБП, вызванных ожирением и инсулинорезистентностью.

#### Терапия антиоксидантами и эссенциальными фосфолипидами

Назначение антиоксидантов (альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, каротиноиды, полифенолы, а также препараты, содержащие ЭФЛ и незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты) способно компенсировать дефицит

перекисного окисления липидов. Более того, в работах Ch. Lieber (1994) в эксперименте с павианами было впервые показано, что терапия ЭФЛ оказывает выраженный тормозящий эффект на развитие алкогольной ЖБП непосредственно на фоне длительной алкогольной интоксикации. В 2005 г. гепатопротективное действие терапии ЭФЛ было доказано и для человека (рис. 1).

Оказалось, что, восстанавливая нормальное содержание фосфатидилхолина и жирных кислот, терапия ЭФЛ вытесняет из клеточных мембран избыточный холестерин, что приводит к увеличению их вязкости и «текучести», а также восстановлению активности ассоциированных с мембранами ферментов и общего метаболического потенциала печени (рис. 2).

Все препараты ЭФЛ, применяемые в настоящее время, содержат фосфатидилхолин, получаемый из сои, однако различаются по его содержанию и наличию других лекарственных компонентов. Наибольшее количество ЭФЛ в отсутствии каких-либо других компонентов, способных вызывать непереносимость лечения, содержит препарат Эссенциале® форте Н.

У больных неалкогольной ЖБП назначение ЭФЛ приводит не только к нормализации обмена липидов, улучшению

**В 1994 г. C.S. Lieber и соавт. доказали на павианах тормозящее действие ЭФЛ на развитие алкогольного фиброза и цирроза печени, в том числе на фоне длительной алкогольной интоксикации.**

**В 2005 г. C.S. Lieber и соавт. под эгидой Комитета по делам ветеранов США доказали аналогичную эффективность ЭФЛ у человека (Hepatology, 42 (S), 2005).**

- В исследование вошли 789 пациентов из 20 медицинских центров
- Средний прием алкоголя: 224 г/сут этанола в течение 19 лет
- Биопсия печени проводилась до лечения и через 2-4 года
- Основная группа получала 2,5 г/сут. ЭФЛ, контрольная — плацебо
- В группе ЭФЛ через 12 мес значительно снизился уровень АЛТ и АСТ и выявлена тенденция к регрессии фиброза (p = 0,184)

Рис. 1. Гепатопротективное действие эссенциальных фосфолипидов

**Эссенциале® Форте Н содержит эссенциальные фосфолипиды из соевых бобов: около 25% из них составляют полиненасыщенные жирные кислоты: линолевая и линоленовая**

**Восстановление клеточных мембран и метаболических функций гепатоцита:**

- восстановление активности ферментов I фазы: CYP
- уменьшение ПОЛ
- нормализация трансмембранного транспорта
- увеличение растворимости холестерина в желчи



Рис. 2. Механизмы действия Эссенциале® Форте Н (Lieber C.S. et al., 1998, 2005)

детоксицирующих ферментов и нивелировать последствия перекисного окисления липидов, что означает противодействие прогрессированию ЖБП при любой комбинации этиологических факторов жировой инфильтрации. Однако среди традиционно применяемых антиоксидантов особое место занимают ЭФЛ, лечебное действие которых не ограничивается ролью «ловушки перекисей». В ряде исследований, проведенных в 1980-90-е годы, было доказано, что терапия ЭФЛ, получаемыми из фосфолипидов сои, содержащими незаменимые для человека жирные кислоты, способна привести к восстановлению целостности клеточных мембран, поврежденных алко-

голем, другими токсинами и продуктами метаболизма и транспорта холестерина и ТГ из гепатоцита, но и к улучшению растворимости избытка холестерина, секретуемого в желчь, и профилактике ЖКБ. Таким образом, назначение ЭФЛ и препаратов, содержащих желчные кислоты, при ЖБП может применяться как «терапия прикрытия» побочных эффектов коррекции атерогенной дислипидемии, а также снижения гепатотоксичности при лечении глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, туберкулостатиками, употреблении психоактивных веществ и существенном влиянии экотоксинов.

Статья напечатана в сокращении. «Русский медицинский журнал», т. 11, № 2, 2009 г.