

Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени: патогенетическое обоснование и данные доказательной медицины

По материалам научно-практической конференции «V Украинская гастроэнтерологическая неделя», 19-20 сентября, г. Днепропетровск

Заболеваниям печени и желчевыводящих путей в рамках конференции были посвящены два отдельных заседания. В докладах ведущих специалистов поднимались актуальные вопросы диагностики и повышения эффективности терапии жировой болезни печени, алкогольного стеатогепатита, лекарственных гепатитов, противовирусной терапии интерферонами хронических вирусных гепатитов, цирроза печени и др.

Директор Института гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепропетровск), вице-президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации, доктор медицинских наук, профессор **Юрий Миронович Степанов** осветил ключевые моменты патогенеза жировой болезни печени и тактику лечения при данной патологии.



– Жировая болезнь печени (ЖБП) – клинико-морфологический феномен, при котором происходит накопление в печени жира, преимущественно в форме триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, в меньшей степени – холестерина и липопротеинов низкой плотности. Жировая инфильтрация печени – универсальная реакция на множественные неблагоприятные факторы внешней среды.

Рост распространенности ЖБП в развивающихся странах связан с тотальной урбанизацией, малоподвижным образом жизни, распространением ранее не свойственного рациона питания, богатого насыщенными жирами и рафинированными углеводами, а также алкоголизма.

Современное клиническое значение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) определяется ее ролью как раннего маркера глубоких нарушений липидного и углеводного обмена, развивающихся у лиц с морбидным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, развитие ЖБП также в значительной степени обусловлено несбалансированным рационом питания и ожирением. Патогенез поражения печени при алкогольной жировой болезни печени (АЖБП) дополняется прямым повреждающим действием этанола и ацетальдегида на мембраны гепатоцитов. Повреждение мембран гепатоцитов, снижение активности мембранных ферментных и транспортных систем приводит к нарушению трансмембранного транспорта жирных кислот, триглицеридов, холестерина, липопротеинов и накоплению их в клетках. Снижение внутриклеточной концентрации глутатиона и активности других антиоксидантных и детоксикационных ферментных систем влечет за собой вторичное форсирование перекисного окисления липидов и повреждение фосфолипидного слоя мембран гепатоцитов.

Лечение ЖБП включает следующие направления:

1) устранение причин развития заболевания, которые зависят от воли пациента:

- модификация образа жизни, нормализация питания;
- осознанный отказ от алкоголя или лечение алкоголизма;
- 2) фармакотерапия метаболических нарушений:
 - коррекция дислипидемии статинами;
 - коррекция метаболизма триглицеридов препаратами омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, производными никотиновой кислоты;
 - подавление всасывания холестерина путем назначения эзетимиба, холестирамина;
 - коррекция состава желчи и метаболизма желчных кислот;

3) гепатопротекторная терапия:

- эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ);
- антиоксиданты;
- УДХК;
- адеметионин.

Пациент может влиять на причины заболевания, которые корректируются изменением образа жизни, но нарушение функций и структуры гепатоцитов требует медикаментозного лечения. Для препаратов на основе ЭФЛ доказаны эффекты, которые выступают первостепенными в лечении ЖБП: восстановление поврежденных гепатоцитов, гиполлипидемическое действие, нормализация литогенного индекса желчи.

ЭФЛ как естественные компоненты билипидного слоя клеточных мембран способствуют восстановлению структуры и функции мембран гепатоцитов, повышают их устойчивость к повреждающим факторам и общий метаболический потенциал печени. Благодаря высокой биодоступности и антиоксидантным свойствам ЭФЛ защищают гепатоциты от окислительного стресса, особенно выраженного при алкогольном поражении печени. Считается доказанным антифибротический эффект ЭФЛ. В экспериментах введение ЭФЛ животным на фоне алкоголизации уменьшало количество стеллатных клеток в ткани печени, что препятствовало развитию фиброза и цирроза. В ряде работ показано, что

ЭФЛ могут использоваться в лечении атеросклероза. Комбинация ЭФЛ со статинами оказывает более выраженный гиполлипидемический эффект, чем монотерапия статинами.

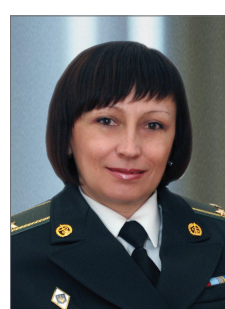
Всеми вышеперечисленными свойствами обладает современный препарат Энерлив. В его состав входят обезжиренные, обогащенные фосфолипиды соевых бобов. Препарат содержит от 73 до 79% (в среднем 76%) фосфатидилхолина – основного компонента клеточных мембран. Фармтехнологиями были максимально учтены требования безопасности: в отличие от других препаратов на основе ЭФЛ в составе Энерлива отсутствуют красящие компоненты (такие как E171 и E172), а также стабилизатор (такой как E487). В Энерливе содержится оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот (линолевая кислота – омега-6 и линоленовая кислота – омега-3 в соотношении 10:1), рекомендуемое Всемирной организацией здравоохранения для максимального холестеринснижающего эффекта. Современная лекарственная форма – мягкие желатиновые капсулы – повышает биодоступность фосфолипидов.

Энерлив может применяться при поражениях печени различной этиологии:

хронических и острых гепатитах и гепатозах, вызванных различными токсическими веществами, в том числе алкоголем (АЖБП), токсинами, промышленными ядами, лекарствами (медикаментозный гепатит) и неправильным питанием (НАЖБП). Также Энерлив можно применять в комплексной терапии гиперхолестеринемии.

Успех лечения пациентов с ЖБП во многом зависит от степени жировой инфильтрации гепатоцитов на момент начала лечения, предлагаемой терапии, эффективности терапевтического средства, а также от мотивации пациента изменить образ жизни. Поэтому своевременная диагностика, модификация образа жизни, комплексный подход к терапии этих больных, применение изученных, доказанно эффективных препаратов поможет оптимизировать лечение пациентов с ЖБП.

Профессор кафедры военной терапии Украинской военно-медицинской академии (г. Киев), кандидат медицинских наук **Галина Васильевна Осёдо** представила доказательную базу применения ЭФЛ в терапии заболеваний печени.



– ЭФЛ все чаще применяются в терапевтической практике для лечения и профилактики острых и хронических поражений печени различной этиологии, а также для коррекции липидного обмена. К настоящему времени накоплена доказательная база эффективности и безопасности препаратов ЭФЛ в качестве дополнительной терапии таких заболеваний и состояний, как НАЖБП, хронические вирусные гепатиты, токсические поражения печени, печеночная кома при фульминантном гепатите, фиброз и цирроз печени.

В систематическом обзоре, опубликованном в 2011 г. (Gundermann K.J. et al.), была проведена оценка эффективности ЭФЛ в лечении заболеваний печени в сравнении с другими дополнительными и альтернативными средствами терапии. В базах данных Medline, Embase, Cochrane Library и др. было найдено 248 клинических исследований, которые подтверждают эффективность и безопасность ЭФЛ. Из них 46 слепых, 21 двойное слепое, в 44 осуществлялось гистологическое подтверждение результатов, в 5 использовались данные электронной микроскопии, в 18 включали детей, в том числе грудного возраста. В этом же обзоре подчеркивается, что препараты ЭФЛ должны содержать не менее 72% фосфатидилхолина. Препараты с содержанием фосфатидилхолина меньше, чем 72% не рассматриваются как гепатопротекторы с доказанной эффективностью.

В сравнительном исследовании ЭФЛ и препаратов УДХК у пациентов с НАЖБП продемонстрировано преимущество ЭФЛ в снижении биохимических маркеров цитолиза и холестаза – АСТ и щелочной фосфатазы (Arvind N. et al., 2006).

Результаты двойного слепого клинического исследования (Li J.N. et al., 2000) продемонстрировали, что применение ЭФЛ у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на протяжении 3 мес приводит к статистически достоверному снижению уровня общего холестерина, триглицеридов и печеночных трансаминаз в плазме крови по сравнению с контрольной группой. В ходе исследования методом компьютерной томографии изучалось влияние терапии ЭФЛ на выраженность

жировой инфильтрации печени и продемонстрирована обратная динамика заболевания.

Исследование эффективности ЭФЛ в дополнение к противовирусной интерферонотерапии при хронических вирусных гепатитах В и С проводилось в 32 европейских клинических центрах с участием 176 пациентов. Из них 92 получали ЭФЛ в дозе 1,8 г/сут в течение 24 мес. По результатам исследования сделаны выводы о том, что ЭФЛ повышают вероятность ответа на терапию α -интерфероном у больных с хроническим вирусным гепатитом С, уменьшают частоту рецидивов после окончания курса интерферонотерапии, а длительный прием ЭФЛ хорошо переносится больными.

В 2005 г. были опубликованы результаты открытого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором показано, что противовирусная терапия α -интерфероном и рибавирином в сочетании с длительным (36 мес) курсом терапии ЭФЛ в дозе 4,5 г/сут приводит к снижению индекса фиброза печени у пациентов с вирусным гепатитом С (Lieber C.S. et al., 2005).

Результаты экспериментальных исследований подтверждают наличие у ЭФЛ антифибротического эффекта, который реализуется посредством нескольких механизмов: подавления окислительного стресса, инактивации клеток Ито, снижения продукции фактора некроза опухоли α , проколлагена III, альбуминсвязанного гидроксипролина, повышения активности коллагеназы липоцитов. Обоснована целесообразность включения ЭФЛ в комплексную терапию пациентов с компенсированным циррозом печени, поскольку они усиливают выведение из организма свободных фенолов, аммиака, уменьшают концентрацию неконъюгированного билирубина в плазме крови. В клинических исследованиях на фоне длительного (6 мес) приема препаратов ЭФЛ отмечалось повышение уровня альбумина, что расценивается как положительный прогностический маркер при циррозе печени.

Существуют данные о том, что ЭФЛ повышают выживаемость пациентов при печеночной коме. В исследовании Xian S. et al. выживаемость пациентов с фульминантным гепатитом, которые в дополнение к базисной терапии получали ЭФЛ в дозе 500–1000 мг/сут в течение 3 мес, составила 64,7% по сравнению с 36,4% в контрольной группе. В группе больных, у которых печеночная кома наступила вследствие хронического гепатита, эти цифры составили соответственно 87,5 и 50,5%.

В 2007 г. японские ученые продемонстрировали потенциальную способность ЭФЛ предупреждать канцерогенез. В исследовании *in vitro*, выполненном на четырех культурах раковых клеток печени, Sakakima Y. et al. показали, что ЭФЛ индуцируют апоптоз этих клеток. В экспериментах по индукции канцерогенеза при помощи митогенов, проведенных на крысах, дополнительное введение ЭФЛ уменьшало количество опухолевых узлов в печени животных.

Доказана высокая эффективность включения ЭФЛ в комплексную терапию медикаментозного гепатита гепатоцеллюлярного типа у онкогематологических больных, которые получали курсы химиотерапии по поводу неходжкинской лимфомы, острой лейкемии и хронического миелолейкоза. На фоне приема ЭФЛ у пациентов отмечалось угнетение процессов перекисного окисления липидов, повышение белоксинтетической и детоксической функций печени (Скрыпник И.Н. и соавт., 2008).

Учитывая ключевую роль содержания фосфатидилхолина в гепатопротекторных препаратах, следует отметить препарат Энерлив, в котором содержание фосфатидилхолина составляет 73–79%. Использование новых технологий позволило разработать Энерлив в виде мягких желатиновых капсул, без применения красителей и стабилизаторов, которые встречаются в других гепатопротекторных препаратах. В предыдущих исследованиях показано положительное влияние Энерлива на клинические проявления хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии, нормализацию функциональных печеночных проб и улучшение липидного профиля у пациентов с жировой инфильтрацией печени. Применение Энерлива способствовало снижению процессов перекисного окисления липидов и повышению антиоксидантной защиты, а профилактическое назначение препарата уменьшало риск медикаментозных (токсических) поражений печени.

В заключение следует подчеркнуть, что ЭФЛ по химической конфигурации соответствуют мембранным фосфолипидам и демонстрируют хорошую переносимость во всех проведенных клинических исследованиях, поэтому их применение обосновано как с позиции доказанной эффективности, так и с позиции подтвержденной безопасности. Побочные эффекты и токсические реакции на фоне применения ЭФЛ не ожидаются, что повышает приверженность врачей и пациентов к лечению этой перспективной группой препаратов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

37