

О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, Харьковский национальный медицинский университет

Оптимизация лечения неалкогольной жировой болезни печени



О.Я. Бабак

Среди заболеваний печени, которые протекают с нарушениями липидного обмена, особую актуальность на сегодняшний день приобрела неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). НАЖБП привлекает внимание не только гепатологов, гастроэнтерологов, но и кардиологов. Это связано, прежде всего, с тем, что при данном заболевании вся жировая ткань, находясь в условиях персистирующего воспаления, синтезирует провоспалительные цитокины, адипоцитокны, в т. ч. и адипонектин, обладающий противовоспалительными свойствами, концентрация которого снижена при НАЖБП. С другой стороны, основным этиологическим фактором развития неалкогольного стеатоза признана инсулинорезистентность (ИР), которая может приводить к развитию сахарного диабета 2 типа.

НАЖБП отмечается в Европе у 10-24% населения, среди лиц с избыточной массой тела и ожирением — у 57-74%. В США неалкогольный стеатоз печени регистрируется у $\frac{2}{3}$ населения с избыточной массой тела и ожирением, у 19% из них выявляют признаки стеатогепатита. Согласно современным представлениям, данное заболевание является независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Эта связь обусловлена атерогенной дислипидемией, которую выявляют у 20-80% пациентов с НАЖБП. Установлена также связь этого заболевания с артериальной гипертензией.

Недавно были получены убедительные данные о том, что развитие НАЖБП зависит от поведенческих факторов. В частности, важнейшую роль играет употребление высококалорийной пищи. Более того, имеет значение также состав употребляемых продуктов. Исследования показывают, что малоподвижный образ жизни со сниженной физической активностью независимо от диеты способствует развитию стеатоза печени. Эти факторы риска могут быть успешно устранены путем модификации образа жизни. Среди факторов риска наиболее существенное значение имеет непропорциональное жирораспределение в организме, а именно чрезмерное развитие висцеральной жировой ткани и выработка ею гуморальных факторов, регулирующих отложение жира в печени. И наконец, генетически обусловленное нарушение регуляции липогенеза или недостаточность липидного окисления в печени могут являться патофизиологическими механизмами НАЖБП [2].

Особое значение в механизме развития НАЖБП приобретают гипергликемия и гиперинсулинемия, которые стимулируют липогенез [3, 4].

Жировая дистрофия печени сопровождается повреждением митохондрий и лизосом гепатоцитов, вследствие чего нарушается преобразование свободных жирных кислот, развивается холестаз, увеличивается синтез атерогенных фракций липидов. Таким образом, нарушения нормального функционирования печени, в частности НАЖБП, составляет основу для развития дислипидемических изменений в организме.

В последние годы появились новые данные о генетических механизмах формирования НАЖБП. Выявлено, что PPAR- α активируют гены ферментов окисления жирных кислот и подавляют их транспорт в гепатоциты. Высказано предположение, что блокада этих рецепторов, возможно, служит непосредственной причиной развития стеатоза [5].

Учитывая, что окислительный стресс играет ведущую роль в патогенезе НАЖБП, изучение синтеза ферментов антиоксидантной защиты показало, что их снижение приводит к развитию неалкогольного стеатоза [6].

У пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией, также изучался полиморфизм MTP-493 G/T гена, кодирующего белок-переносчик триглицеридов (ТГ) в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), неполноценность которого приводила к нарушению удаления избытка липидов из клеток печени и развитию стеатоза [7].

Также следует привести результаты исследования К. Petersen и соавторов (2010), посвященного изучению влияния генетических вариантов гена APOC3, кодирующего аполипопротеин С3. Авторы исследования считают, что именно этот белок блокирует активность липопротеинлипазы, что способствует развитию ИР в печени [8].

Если традиционно считалось, что НАЖБП — это удел пациентов с повышенной массой тела (индекс массы тела — ИМТ — $>25 \text{ кг/м}^2$), то в последние годы появился ряд исследований, в которых показано, что развитие неалкогольного стеатоза может происходить при повышении массы тела, не сопровождающемся увеличением ИМТ. Y. Chang и соавторы показали, что неалкогольный стеатоз формируется при самом процессе повышении массы тела независимо от того, превысит ли ИМТ нормальные значения. Даже незначительное увеличение массы тела может привести к перераспределению содержания липидов в тканях и нарушению их нормального метаболизма [9].

Очень часто у больных, страдающих НАЖБП, обнаруживается снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенный уровень ТГ, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В100. Усиленный синтез ТГ в печени и чрезмерная продукция частиц ЛПОНП, в свою очередь, вторично снижают уровень ХС ЛПВП и увеличивают количество частиц ХС ЛПНП.

Подобные механизмы дислипидемии наблюдаются также и у пациентов с алкогольной болезнью печени — в 46,4-94,5% случаев. Регулярное употребление алкоголя подавляет β -окисление

жирных кислот в митохондриях печени, что приводит к избыточному их накоплению и отложению в клетках печени, усиливается синтез ТГ, при этом повышается уровень ХС ЛПОНП. В когорте пациентов с хроническими вирусными гепатитами дислипидемия отмечается у 30-70% больных. Степень жировой инфильтрации печени коррелирует с вирусемией и экспрессией вирусных белков. При этом вирус гепатита С может самостоятельно вмешиваться в обмен ТГ и секрецию ЛПОНП, приводя к развитию или усугублению жировых изменений гепатоцитов, а также развитию атеросклероза. Эффективная противовирусная терапия сопровождается уменьшением выраженности стеатогепатита печени, однако нарушение жирового обмена у таких пациентов все же требует дополнительной фармакологической коррекции.

Приступая к лечению пациента с НАЖБП, следует учитывать все факторы риска развития заболевания у конкретного пациента, так как конечной целью является улучшение качества жизни пациента и в перспективе — снижение печеночной и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Современные подходы к терапии НАЖБП базируются на принципах, включающих снижение массы тела, коррекцию дислипидемии, гипергликемии с обязательной отменой потенциально гепатотоксичных препаратов. Помимо модификации образа жизни, все пациенты с НАЖБП независимо от тяжести заболевания нуждаются в динамическом наблюдении и лечении.

Постепенное снижение массы тела и увеличение физической нагрузки остаются золотым стандартом лечения всех форм НАЖБП. Мы разделяем точку зрения исследователей, которые считают, что не существует какого-либо унифицированного немедикаментозного подхода для всех пациентов. Более целесообразным является приспособление диеты и нагрузки к индивидуальным потребностям пациента. Вероятно, универсальной рекомендацией для всех больных с НАЖБП может служить включение в питание ω_3 -жирных кислот, продуктов с высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот, фруктов, овощей, продуктов с низким гликемическим индексом и высоким содержанием волокон, а также ограничение потребления насыщенных жиров, простых углеводов и сладких напитков.

Несмотря на то что стандарты лечения этой категории пациентов до сих пор отсутствуют, медикаментозная коррекция должна включать использование препаратов, которые повышают чувствительность клеточных рецепторов к инсулину, секретогенов. Для нормализации липидного профиля рекомендуются статины, фибраты. Обязательным является назначение препаратов с цитопротекторным действием и антиоксидантов как для восстановления функциональной активности гепатоцитов, так и для повышения эффективности гиполлипидемической терапии.

Понимание механизмов прогрессирования НАЖБП стимулировало изучение эффективности современных гепатопротекторных средств.

Важно понимать, что при поражении печеночной ткани страдают все функции органа, в т. ч. и липидный обмен, поэтому препараты, нормализующие функцию печени, играют основополагающую роль в патогенетической терапии НАЖБП.

Для коррекции структурных и функциональных нарушений печени применяются средства растительного происхождения, препараты урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), адеметионина и др. Критериями эффективности этой группы лекарственных средств является уменьшение клинико-биохимической активности и интенсивности воспалительных изменений, а также ослабление процессов фиброгенеза.

Одной из групп препаратов, применяющихся для лечения заболеваний печени, являются препараты адеметионина. Метионин является донором метильных групп для синтеза ЛПОНП и экспорта печеночных ТГ, стимулирует синтез печеночного глутатиона, оказывает непосредственное влияние на процессы пролиферации гепатоцитов и регенерацию печени. Доказана ключевая роль адеметионина в процессах транспорта и передачи сигнала через мембрану гепатоцита, отмечена его способность снижать продукцию провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли. Назначение препаратов адеметионина в исследованиях способствовало уменьшения зуда и биохимических признаков холестаза, таких как повышенные уровни сывороточного билирубина, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы. Препараты этой группы продемонстрировали терапевтическую эффективность

при поражениях печени, которые сопровождались дефицитом метионина, глутатиона, холестаза и фиброзом печени, приводящим к развитию цирроза.

Другим классом гепатотропных средств, рекомендованных к применению в лечении НАЖБП, являются ЭФЛ. Этот класс препаратов на сегодняшний день имеет наибольшую доказательную базу в гепатопротекторной терапии. Накопленный мировой клинический опыт подтверждает эффективность ЭФЛ в отношении уменьшения или нормализации инфильтрации и некроза гепатоцитов, процессов фиброгенеза, перекисного окисления липидов, цитолиза. Доказано положительное влияние этой группы лекарственных средств на экскреторную, детоксикационную и синтетическую функции печени, улучшение иммунных свойств, регенеративных процессов, а также метаболических функций. Важным представляется и тот факт, что ЭФЛ также обладают гиполлипидемическим и антиатерогенным действием:

- усиливают эмульгацию жировых частиц в просвете тонкой кишки;
- стимулируют обратный транспорт ХС;
- встраиваясь в оболочку циркулирующих липопротеинов, модифицируют их транспортную функцию;
- подавляют спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов;
- участвуют в регуляции функциональной активности инсулиновых рецепторов.

Основным действующим компонентом фосфолипидных препаратов растительного происхождения является фосфатидилхолин. Известно 7 фракций фосфатидилхолина с различным содержанием жирных кислот. Среди всех препаратов этого класса особого внимания заслуживает Эссенциале форте Н, так как содержит большое количество 1,2-дипальмитоил-фосфатидилхолина (ДЛФХ). ДЛФХ представляет собой главное отличие ЭФЛ от фосфолипидов мембран организма человека, в содержании которых преобладают насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты. ДЛФХ, заполняя большее пространство в мембранах, чем насыщенные жирные кислоты, способствует активации мембранозависимых процессов обмена различных субстратов в печени. Установлено, что молекулы ДЛФХ встраиваются непосредственно в структуру поврежденных гепатоцитов и устраняют их дефекты, что приводит к нормализации барьерной функции мембран. Это способствует снижению поступления кислорода в печеночные клетки, уменьшению процессов перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов. Высокое содержание ДЛФХ выгодно отличает Эссенциале форте Н от других препаратов ЭФЛ. Имеются данные о том, что у пациентов с НАЖБП, сопровождающейся сердечно-сосудистой патологией и нарушениями липидного обмена, положительный эффект при назначении ЭФЛ обусловлен также их влиянием на функциональное состояние мембран клеток крови — тромбоцитов (снижение агрегатной способности), эритроцитов (уменьшение вязкости), а также поверхностного слоя частиц липопротеинов, в частности ЛПВП (увеличение акцепторных свойств). Активный биосинтез фосфатидилхолина также необходим для нормальной секреции ЛПОНП.

Более полвека насчитывает история изучения фармакологических свойств и терапевтических эффектов ЭФЛ как в эксперименте, так и в клинических исследованиях. Поступающие в организм в виде лекарственного вещества ЭФЛ поддерживают нормальную текучесть и репарацию клеточных мембран, оказывают благоприятное влияние на метаболизм липидов и белков, нормализуют детоксикационную функцию печени, обладают антиапоптозным действием, активируют митохондриальные и микросомальные ферменты, замедляют синтез коллагена и повышают активность коллагеназы, уменьшают энергозатраты, участвуют в стабилизации физико-химических свойств желчи, подавляют жировое перерождение гепатоцитов [22].

Таким образом, предпосылкой для использования ЭФЛ при НАЖБП является их комплексное влияние на процессы восстановления клеточных мембран, антиоксидантное, противовоспалительное, антифибротическое и липидокорректирующее действие.

Ввиду того, что на современном этапе НАЖБП рассматривают в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий, своевременная диагностика, мероприятия по модификации образа жизни, вовремя назначенная терапия, которая воздействует на основные патогенетические звенья развития данного заболевания, позволяют добиться нормализации функционального состояния печени и улучшения липидного профиля.

Список литературы находится в редакции.

