

# Гепатопротекторы в лечении коморбидной патологии: особенности использования

**Печень является своеобразной химической лабораторией организма. Благодаря участию практически во всех метаболических процессах этот орган влияет на жизнедеятельность других органов и систем. Данная особенность имеет и обратную сторону: любой патологический процесс в организме тем или иным образом отражается на работе печени. Именно поэтому гепатопротекция в условиях коморбидности – важнейшая проблема внутренней медицины. 24 ноября при поддержке фармацевтической компании Sapofi состоялась междисциплинарная научно-практическая конференция, в ходе которой были подняты вопросы коморбидной патологии в практике врача-интерниста, причем в фокусе внимания оказались печень и ее роль в каскаде патологических процессов.**



Пока еще непривычный для Украины формат телемоста обеспечил участие в мероприятии специалистов из различных регионов страны. В режиме видеосвязи были соединены такие крупные города, как Киев, Харьков, Львов, Одесса, Днепр, Винница, Запорожье, Ивано-Франковск, Полтава, Черновцы и др. Кроме того, целый ряд городов (Мариуполь, Чернигов, Кривой Рог, Луцк, Херсон, Кировоград, Хмельницкий, Черкассы, Сумы, Ужгород, Кременчуг, Житомир, Тернополь) имел доступ к онлайн-трансляции события. Это позволило привлечь к участию беспрецедентное количество врачей различных специальностей: терапевтов, семейных врачей, гастроэнтерологов, педиатров. После обмена приветствиями с участниками телеконференции главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор **Наталья Вячеславовна Харченко** выступила с докладом, в котором представила данные последних рекомендаций Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), опубликованных в 2016 г.

– Особое место в терапевтической практике занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. И это неслучайно: кардиоваскулярная патология лидирует среди причин смерти населения Украины. При этом в нашей стране летальность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний самая высокая в Европе. Одним из важнейших биохимических показателей, интересующих как кардиологов, так и гепатологов, является холестерин (ХС). ХС – ключевой показатель при рассмотрении вопроса атерогенной дислипидемии (ДЛ). Ведущая роль в развитии атерогенной ДЛ принадлежит не столько экзогенному (пищевому), сколько эндогенному ХС, синтезируемому в гепатоцитах из активированной формы уксусной кислоты ацетил-коэнзим А. До 80% ХС в организме синтезируется именно эндогенно, биодоступность пищевого ХС составляет не более 60%.

Одним из распространенных заболеваний печени, при котором происходит нарушение липорегуляторной функции гепатоцитов с накоплением в них жира, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Данное состояние представляет собой одну из разновидностей гепатоза, возникающую у лиц, не употребляющих алкоголь. В западных странах НАЖБП – одна из самых распространенных патологий печени, затрагивающая, по разным оценкам, от 10 до 46% взрослого населения. НАЖБП относится к заболеваниям с высоким уровнем коморбидности и является фактором, повышающим кардиоваскулярный риск. Также доказана положительная корреляция НАЖБП и сахарного диабета (СД) 2 типа. Стеатоз является предиктором развития артериальной гипертензии (АГ). Очевидно, что тесные патогенетические связи объединяют НАЖБП и различные метаболические нарушения. К примеру, 82% пациентов с НАЖБП страдают ожирением, 43,6% – СД 2 типа,

72,1% – ДЛ, 68% – АГ, у 71% больных имеет место метаболический синдром (МС).

НАЖБП является медленно прогрессирующим заболеванием, однако примерно в 20% случаев возможно быстрое развитие фиброза печени. Важно заметить, что при сочетании НАЖБП с АГ скорость прогрессирования заболевания удваивается. В то же время уровень трансаминаз даже при прогрессировании НАЖБП зачастую долго остается нормальным. При этом увеличение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ) может коррелировать с резистентностью к инсулину и внутриспеченочным содержанием жира. Пациентов с нормальным уровнем АЛТ следует отнести в группу среднего риска прогрессирования НАЖБП. Вместе с тем в рекомендациях EASL (2016) содержится информация, что до 60% пациентов с подтвержденным результатом биопсии неалкогольным стеатогепатозом (НАСГ) имеют нормальный уровень АЛТ.

Ведение пациентов с НАЖБП и коморбидностью, сопряженной с высоким риском развития стеатогепатоза, требует от лечащего врача повышенного внимания. Так, у всех лиц с диагнозом НАЖБП обязательным является скрининг заболеваний сердечно-сосудистой системы. У больных НАСГ с фиброзом при наличии АГ следует обеспечить более тщательный контроль из-за достоверно более высокого риска прогрессирования заболевания. Кроме того, все лица со стеатозом должны быть обследованы на предмет выявления характерных признаков МС независимо от уровней ферментов печени. Все пациенты с систематически выявляемыми отклонениями в показателях печеночных ферментов нуждаются в дообследовании для возможного выявления НАЖБП как основной причины непредвиденного повышения указанных маркеров. Практически значимым является систематический скрининг НАЖБП (ферменты печени / УЗИ) у пациентов с МС и ожирением. У лиц высокого риска (возраст >50 лет, СД 2 типа, МС) необходим целенаправленный поиск прогрессивных форм заболевания (НАСГ с фиброзом), что было подчеркнуто в рекомендательных документах EASL (2016).

Нездоровый образ жизни играет существенную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Именно поэтому оценка предпочтений в питании и уровня физической активности является частью всестороннего НАЖБП-скрининга и профилактики развития нарушений.

Лечение НАЖБП следует начинать с простых, но эффективных мер по нормализации образа жизни. Снижение массы тела в среднем на 8% способно обеспечить значительное сокращение проявлений жирового гепатоза печени. С целью уменьшения веса рекомендуется переход на низкокалорийный рацион (сокращение суточного калоража на 500-1000 ккал). Такое ограничение способствует потере массы тела в пределах 500-1000 г в неделю. Аэробные и силовые упражнения эффективно сокращают жировые отложения в печени. Однако, рекомендуя спортивное направление, важно учитывать предпочтения и возможности пациента, ведь любое активное действие в данном контексте лучше, нежели бездействие.

Переходя к вопросу медикаментозного лечения, хотелось бы сразу отметить, что давать четкие рекомендации, особенно в условиях коморбидности, достаточно сложно, что отмечено в документах EASL (2016). Определяющим является утверждение,

что любая лекарственная терапия должна использоваться только по зарегистрированным показаниям. Безопасность и хорошая переносимость – обязательные условия лечения больных с коморбидной патологией. При этом медикаментозная терапия показана не только при прогрессирующем НАСГ (фиброз, цирроз), но и на ранних стадиях заболевания при повышенном риске прогрессирования или в случае НАСГ с высокой некрвоспалительной активностью. Выбирая препарат с гепатопротекторной активностью, важно помнить, что функциональное состояние гепатоцита напрямую зависит от характеристик его клеточной мембраны. Как известно, главным компонентом клеточных мембран являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), которые реализуют гиполипидемическое и антиатерогенное действие за счет таких механизмов:

- усиление эмульгации жировых частиц в просвете кишечника;
- стимуляция обратного транспорта ХС;
- модификация транспортной роли липопротеинов;
- снижение агрегационной активности тромбоцитов;
- увеличение текучести фосфолипидного слоя эритроцитарных мембран;
- улучшение функционального состояния инсулиновых рецепторов.

Препаратом ЭФЛ, ставшим в хорошем смысле классикой, является Эссенциале Форте Н. По данным исследования Du Quigttu (2010), применение Эссенциале Форте Н способствует достоверному снижению уровня триглицеридов, а также эффективно воздействует на субъективные симптомы заболевания (вздутие живота, тупая боль в подреберье). Рекомендованный курс лечения составляет 3 мес (2 капсулы 3 р/день).

Адекватное, своевременное лечение НАЖБП и НАСГ не только тормозит прогрессирование печеночной дисфункции, но и достоверно улучшает кардиоваскулярный прогноз. Именно поэтому всем врачам-интернистам вне зависимости от специальности важно помнить о гепатозах и возможностях их коррекции.

Актуальность проблемы коморбидности НАЖБП и СД в терапевтической практике была раскрыта в докладе **директора ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков), доктора медицинских наук, профессора Галины Дмитриевны Фадеевко.**



– В целом НАЖБП является достаточно редко диагностируемым в Украине состоянием, ассоциированным с проявлениями МС. Формами НАЖБП, согласно современной классификации, являются стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. В основе патогенеза НАСГ лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных ХС в гепатоцитах, что является следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот;
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени;
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени;
- нарушение высвобождения из клеток печени триглицеридов в форме ЛПНП.

Развитие НАЖБП – сложный, медленный и многофакторный процесс, в котором важное значение имеют инсулинорезистентность (ИР); нарушение гормональной регуляции жирового обмена (за счет дисбаланса лептина, адипонектина и др.); качественные и количественные изменения кишечной микрофлоры (непосредственное попадание липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток; активация посредством Toll-подобных рецепторов иммунного ответа, активация продуктов фиброзного матрикса и системного воспаления); наследственная предрасположенность (НАСГ, как и быстрое прогрессирование фиброза печени, может быть обусловлен полиморфизмом ряда специфических генов, например адипонутрина (*PNPLA3*), наличием рецепторов PPAR, особенностями строения белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, циклооксигеназы 2 и др.).

К факторам развития НАЖБП относятся ожирение, МС, СД 2 типа, ДЛ, лекарственное воздействие, синдром мальабсорбции, резкое снижение массы тела, воспалительные заболевания кишечника, длительное парентеральное питание и др. НАЖБП, в свою очередь, занимает особое место среди факторов, предрасполагающих к развитию СД. Сегодня важно говорить об этом, так как распространенность СД неуклонно растет. Замечено, что частота НАЖБП выше среди лиц с высокой вероятностью СД. При этом риск развития СД 2 типа тесно ассоциируется с тяжестью НАЖБП, прогрессированием до НАСГ, фиброзом поздней стадии и развитием гепатоцеллюлярной карциномы, причем независимо от уровня печеночных трансаминаз. У пациентов с СД 2 типа имеют место ИР, часто наблюдается ожирение, ДЛ, повышенные уровни ферментов печени, накопление жира в печени независимо от исходного индекса массы тела. Органом-мишенью при СД 2 типа, безусловно, является печень. По статистике, у 95% пациентов с СД также обнаруживается хроническое заболевание печени (вне зависимости от степени повышения АЛТ и аспартатаминотрансферазы). При сочетании СД с ожирением частота НАЖБП достигает 100%. Цирроз печени занимает 4-е место среди причин смерти пациентов с СД 2 типа.

Сегодня ключевую роль в диагностике и коррекции проявлений НАЖБП играют семейные врачи. Коррекция НАЖБП включает в себя такие меры, как нормализация массы тела, устранение ДЛ, снижение уровня глюкозы крови; обеспечение диспансерного наблюдения пациентов.

Важно помнить, что у лиц с НАЖБП скрининг СД носит обязательный характер. У пациентов с СД 2 типа поиск НАЖБП следует проводить независимо от уровня трансаминаз, так как у этих больных риск прогрессирования заболевания высок.

Несмотря на отсутствие упоминания гепатопротекторов, польза от данных препаратов очевидна. Скажем, наиболее изученная группа гепатопротекторов – ЭФЛ – обеспечивает мультивекторные эффекты. Воздействуя на многие фазы патогенеза НАЖБП, препараты ЭФЛ оказывают органопротекторное, антиоксидантное, противовоспалительное, гиполлипидемическое, регуляторное и другие виды фармакологического действия. Доказанными эффектами ЭФЛ при НАЖБП, ассоциированной с СД 2 типа, являются:

- воссоздание структуры мембран гепатоцитов;
- нормализация метаболического потенциала;
- повышение чувствительности рецепторов к инсулину;
- улучшение метаболизма липидов в ходе синтеза липопротеинов печени;
- повышение дезинтоксикационного экскреторного потенциала;
- снижение интенсивности формирования соединительной ткани.

В 2015 г. были опубликованы любопытные данные исследования А. Даяни и соавт., в ходе которого изучалась эффективность ЭФЛ при НАЖБП с коморбидностью в качестве сопутствующей терапии. Проспективное рандомизированное открытое исследование включило 324 пациента из 6 медицинских центров

ОАЭ. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – впервые выявленная НАЖБП; 2-я – НАЖБП + СД 2 типа; 3-я – НАЖБП + ДЛ. Критериями оценки результативности лечения стали изменения клинических проявлений и биохимических показателей функции печени, а также данные УЗИ и эластографии. Пациенты 1-й группы были ранее без лечения, 2-й и 3-й групп получали препараты до начала исследования, не менее 6 месяцев: 2-я группа – метформин или пиоглитазон, или оба препарата, 3-я аторвастатин или эзетимиб, или оба препарата вместе. Пациенты всех 3 групп получили рекомендации по соблюдению диеты и выполнению физических упражнений. В качестве медикаментозной терапии всем больным был назначен Эссенциале Форте Н по 2 капсулы 3 р/день в течение 24 недель с последующим приемом по 1 капсуле 3 р/день в течение еще 48 недель. Согласно результатам исследования, у всех участников отмечен значительный клинический ответ на проводимое лечение; у 79,4% пациентов с НАЖБП и СД 2 типа течение заболевания приобрело бессимптомный характер ( $p < 0,0001$ ); снижение уровня трансаминаз после лечения отмечалось у 84% пациентов 2-й группы ( $p < 0,0001$ ); УЗИ и эластография подтвердили уменьшение степени жировой инфильтрации и показателей жесткости печени у больных во всех группах, более выраженном при умеренном поражении печени.

Результаты данного исследования в очередной раз подтвердили тот факт, что препараты ЭФЛ являются эффективным средством в борьбе с НАЖБП, в том числе при коморбидности. По сути, ЭФЛ при НАЖБП в сочетании с СД 2 типа могут быть отнесены к средствам патогенетической терапии, а их целевое использование, как правило, приводит к ожидаемым результатам. Комбинация ЭФЛ со стандартным этиопатогенетическим лечением НАЖБП, ассоциированной с СД 2 типа, потенцирует положительные эффекты лечения.

О сердечно-сосудистых рисках МС рассказала **доктор медицинских наук, профессор Марина Николаевна Кочуева (Харьковская медицинская академия последипломного образования)**.



– МС на сегодня является диагнозом, устанавливаемым пациенту при наличии у него любых 3 из следующих 5 признаков: центральное ожирение (окружность талии  $>88$  см у женщин и  $>94$  см у мужчин), повышение уровня триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л), снижение уровня ЛПВП  $<40$  мг/дл (1 ммоль/л) у мужчин или  $<50$  мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин, АГ (АД  $\geq 140/85$  мм рт. ст.), повышение плазменного уровня глюкозы  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л). Важно отметить, что все признаки, кроме центрального ожирения, необходимо считать положительными даже в том случае, если показатель удалось нормализовать на фоне соответствующей терапии. Медико-социальное значение МС ярко демонстрирует статистика заболеваемости по основным составляющим синдрома: по данным ВОЗ, 1-е место в мире по распространенности занимает АГ, 2-е – СД, 3-е – ожирение. Как мы понимаем, в наше время вероятность сочетания этих 3 заболеваний у одного больного достаточно велика. В продолжение темы актуальности МС хотелось бы привести следующие данные. Количество больных АГ в Украине сегодня составляет около 10,5 млн, из них 4,6 млн – трудоспособного возраста. СД диагностирован у 2 млн человек, при этом 95% случаев заболевания приходится на 2 тип. Важно иметь в виду, что количество недиагностированных случаев СД может быть в 3–5 раз выше. Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) на сегодняшний день имеют около 7,8 млн украинцев, ожирение обнаруживается у 25% населения. Примечательно, что у 46% лиц с АГ и у 60–80% лиц с СД диагностируется ожирение, а 50–70% больных СД страдают также АГ.

АГ, ИБС, СД и ожирение являются теми патологическими состояниями, при которых медленно, но неуклонно повреждаются жизненно важные

органы-мишени. Именно состояние последних определяет прогноз кардиологических больных. В научной литературе все чаще можно встретить термин инсулинорезистентность (ИР), обозначающий нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин. Именно ИР является интегральным фактором, объединяющим механизмы развития декомпенсации при АГ, СД и ожирении. ИР – причина сосудистой эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии и, соответственно, поражению органов-мишеней (сердца, почек, головного мозга, печени). Патогенетически ИР представляет собой важнейшее звено порочного круга: прогрессирование ожирения, АГ и гипергликемии усугубляют ее, в то же время повышение ИР приводит к прогрессированию СД, АГ и ожирения. При этом ИР способствует дисфункции жировой ткани, в результате чего нарушается секреция адипокинов (гормонов жировой ткани) и провоспалительных цитокинов. Именно адипокины и цитокины способствуют ухудшению функционального состояния эндотелия (вазоспазм), повышению тромбогенности крови, пролиферации (развитию гипертрофии левого желудочка, утолщению комплекса интима-медиа), активации воспаления как системного процесса. Все эти изменения увеличивают степень поражения органов-мишеней и ухудшают сердечно-сосудистый прогноз.

Одно из ухудшающих прогноз патологических последствий ИР – дислипидемия. Известно, что центральным регулятором метаболизма липидов является печень. Сывороточный липидный профиль прямо коррелирует с тяжестью НАЖБП, наиболее выраженные изменения показателей наблюдаются при НАСГ. Недавний всесторонний метаанализ 27 исследований (G. Targner et al., 2016) продемонстрировал связь НАЖБП с маркерами субклинического атеросклероза, а именно: с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии; нарушением потокопосредованной вазодилатации сосудов; повышением жесткости артерий; увеличением кальцификации коронарных артерий. Повышение жесткости сосудистой стенки приводит к увеличению скорости пульсовой волны, что, в свою очередь, является фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

По вышеуказанным причинам крайне важным моментом в терапии кардиологических больных является нормализация липидного профиля не только с помощью диеты, физических нагрузок и статинов, но и посредством улучшения функционального состояния гепатоцитов. С этой целью можно рекомендовать использование ЭФЛ в качестве гепатопротектора и неселективного модулятора клеточных процессов. В данном аспекте эффекты ЭФЛ носят универсальный характер. ЭФЛ участвуют в процессах внутриклеточного дыхания, биологического окисления, окислительного фосфорилирования, дифференциации, деления и регенерации клеток, регуляции проницаемости клеточных мембран (благодаря их амфифильности), активации ферментов внутриклеточного дыхания в митохондриях. Коротко симбиоз всех функций можно описать одним термином – поддержание гомеостаза. Наиболее известным и используемым ЭФЛ является Эссенциале Форте Н. Данный препарат характеризуется полимодальностью эффектов, имеет обширную доказательную базу, длительную историю применения при различных клинических ситуациях, широкий спектр показаний и благоприятный профиль безопасности. Кроме того, сегодня по цене данный препарат доступен большинству украинских пациентов.

**Телемост, несмотря на его гастроэнтерологическую направленность, позволил затронуть вопросы, актуальные в практике каждого врача-интерниста. Активность слушателей свидетельствовала о том, что компании Sanofi удалось организовать по-настоящему нужное мультидисциплинарное мероприятие, а привлечение ведущих специалистов страны позволило обеспечить высокий научно-образовательный уровень конференции.**

Подготовила **Александра Меркулова**