

Мембранопротекция препаратами фосфолипидов при неалкогольной жировой болезни печени: больше чем вспомогательная терапия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — широко распространенное заболевание, которое характеризуется макровезикулярным стеатозом печени, возникающим вследствие нарушений углеводно-липидного обмена при отсутствии злоупотребления алкоголем. Специфическое лечение до настоящего времени не разработано, а традиционные подходы к коррекции метаболических нарушений, лежащих в основе жировой дистрофии печени, не всегда эффективны. Поэтому сохраняется интерес исследователей и клиницистов к альтернативным средствам терапии, таким как фосфолипидные гепатопротекторы.

НАЖБП — болезнь цивилизации

Развитие НАЖБП напрямую связано с метаболическим синдромом, который характеризуется наличием ожирения по центральному типу, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе, а также дислипидемии. Более 80% пациентов с метаболическим синдромом страдают НАЖБП, а у более чем 90% больных НАЖБП определяется резистентность к инсулину. Частота развития НАЖБП напрямую связана со степенью ожирения. Стеатоз печени присутствует у более чем 80% лиц с индексом массы тела более 35 (М.Б. Щербинина, 2014). Таким образом, НАЖБП следует рассматривать как печеночное проявление метаболического синдрома, одну из болезней цивилизации, которая получила широкое распространение в связи с преобладанием углеводно-жирового рациона питания и гиподинамией современного урбанизированного населения.

Спектр выраженности НАЖБП — от очагового стеатоза до активного прогрессирующего неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза печени. В названии нозологической формы подчеркнута отсутствие влияния алкоголя, поскольку гистологические картины алкогольной болезни печени и НАСГ идентичны (О.Я. Бабак, 2014). Стеатоз является своеобразной компенсаторной реакцией печени: избыток свободных жирных кислот из крови депонируется в гепатоцитах в форме триглицеридов. До настоящего времени неизвестно, почему у некоторых пациентов медленное накопление жиров в печени трансформируется в стеатогепатит с массовой гибелью гепатоцитов. По всей видимости, важную роль в патогенезе НАСГ играет окислительный стресс вследствие избыточного окисления липидов. Погибающие гепатоциты, в свою очередь, высвобождают медиаторы, вызывающие воспалительную реакцию и активацию звездчатых клеток печени. Таким образом, НАСГ переходит в стадию фиброза.

Несмотря на актуальность проблемы, до сегодняшнего дня не существует специфической терапии НАЖБП. Как показывает практика, здоровое питание, физическая активность, нормализация массы тела при метаболическом синдроме и НАЖБП могут быть эффективными, но кардинально изменить образ жизни готовы далеко не все пациенты. Кроме того, этих мер бывает недостаточно, чтобы полностью контролировать метаболические нарушения. Эффективность и безопасность пероральной сахароснижающей терапии (метформина, глитазонов) доказаны при манифестном СД 2 типа, но окончательно не доказаны у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП. Данных об эффективности статинов при НАЖБП все еще недостаточно (М.Б. Щербинина, 2014). В декабре 2014 г. были опубликованы результаты пилотного исследования арамхоло — первой молекулы, замедляющей депонирование липидов в гепатоцитах. Но перспективный препарат, разработанный в Израиле, еще находится на первой стадии клинических испытаний (R. Safadi et al., 2014). В то же время очень важно приостановить прогрессирование стеатоза в стеатогепатит, так как воспаление запускает каскад не обратимых изменений, приводящих к фиброзу и циррозу печени.

Необходимостью действовать, когда традиционных средств недостаточно, объясняется

популярность гепатопротекторов, особенно природного происхождения. Но лишь немногие из них прошли отбор по строгим критериям доказательной медицины. К их числу можно отнести препараты на основе фосфолипидов, а точнее — фосфатидилхолинов, которые являются основным компонентом липидного бислоя клеточных мембран и мембран органелл.

Фосфолипиды как лекарство

Фосфолипиды играют универсальную роль в жизнедеятельности клетки и организма, но их состав и функции существенно нарушаются при развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и НАЖБП. Первыми повреждаются мембраны гепатоцитов, так как печень является метаболически активным органом. Установлено, что при дефиците фосфолипидов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, снижается пластичность мембран, которые становятся менее стойкими к негативным воздействиям. В таких условиях необходимо дополнительное поступление в организм фосфатидилхолинов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами. Специально для этого были разработаны препараты высокоочищенных фосфатидилхолинов из растительного лецитина.

В исследованиях с радиоизотопными метками показано, что при пероральном приеме более 90% фосфолипидов всасывается в желудочно-кишечном тракте. Из них 100% расщепляются до 1-ациллизосфатидилхолина, 50% которого реактивируется с образованием полиненасыщенного фосфатидилхолина. В крови фосфатидилхолин циркулирует преимущественно в составе липопротеинов высокой плотности. Попадая в печень, молекулы фосфатидилхолина встраиваются преимущественно в клеточные мембраны гепатоцитов (O. Zierenberg et al., 1982), восполняя дефицит эндогенных фосфолипидов и восстанавливая пластичность мембран. В меньшей степени фосфолипиды тропны к эпителию кишечника, клеток селезенки, легких, почек, мышц и нейронов. До 18% фосфолипидов выводится почками в первые 8 дней после приема дозы препарата, еще 15% — легкими (K.-J. Gundermann, 1993). Выведение фосфолипидов с калом составляет всего 3-8% от принятой дозы за 5-7 дней (D. LeKim, 1976). Таким образом, оставшееся в организме количество фосфолипидов распределяется в клеточных мембранах, улучшая их структуру и функционирование, а также используется для синтеза антиатерогенных липопротеинов.

Цитопротекторный эффект фосфолипидных препаратов был подтвержден результатами 25 in vitro и 145 in vivo экспериментов на 43 разных моделях повреждения клеточных мембран. Наиболее впечатляющие данные были получены в 1990-х годах нью-йоркской исследовательской группой под руководством C.S. Lieber. В экспериментах на высших приматах (бабуинах) ученые впервые доказали наличие у фосфолипидов антиапоптотического и антифиброгенного эффектов. Логическим продолжением стали клинические испытания. Эффективность и безопасность фосфолипидов изучали в 248 клинических исследованиях, в том числе в 21 двойном слепом, у больных с алкогольной и неалкогольной этиологией хронических заболеваний печени (K.-J. Gundermann et al., 2011).

Клинические данные

Доказательная база фосфолипидов при НАЖБП включает несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании полиненасыщенные фосфолипиды назначали пациентам со стеатозом печени, ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа (Z. Gonciarz et al., 1988). За 6 мес в группе активной терапии достоверно уменьшились проявления гепатомегалии. По данным гистологического исследования биоптатов печени, у 4 из 15 пациентов жировая инфильтрация гепатоцитов исчезла, еще у 3 сохранились лишь фокальные участки стеатоза. В группе плацебо жировая инфильтрация гепатоцитов исчезла, еще у 3 сохранились лишь фокальные участки стеатоза. Уровни печеночных трансаминаз и билирубина сохранялись в пределах нормы на протяжении периода наблюдения у всех больных.

В двойном слепом исследовании индийских авторов (N. Arvind et al., 2006) у 40 пациентов с подтвержденным с помощью ультрасонографии ранним НАСГ изучались эффективность трехмесячной терапии с применением фосфолипидов. Половине пациентов был поставлен диагноз «сахарный диабет», вторая половина соответствовала критериям метаболического синдрома (включая ожирение). У 45% пациентов, которые получали фосфолипиды, наблюдалось клиническое улучшение (редукция симптомов). На 4-й неделе повторное ультразвуковое исследование не выявило существенных изменений структуры печени, но на 12-й неделе терапии уменьшение признаков жировой инфильтрации отмечалось у 20% больных на фоне терапии фосфолипидами. Сывороточные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы достоверно снизились. В группах пациентов с диабетом и ожирением без диагноза сахарный диабет результаты лечения существенно не различались.

В 1998 г. был опубликован первый метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований с применением фосфолипидов у 409 госпитализированных пациентов, у которых были диагностированы хронические заболевания печени, включая стеатоз и хронический стеатогепатит (K.-J. Gundermann, W. Lehmacher, 1998). Анализ результатов исследований подтвердил клиническую эффективность фосфолипидов: средняя частота ответа на терапию на 26,6% выше в группах активной терапии по сравнению с таковой в группе плацебо, а в отдельных исследованиях этот показатель достигал 60%.

В следующем систематическом обзоре были отобраны 6 рандомизированных контролируемых исследований наиболее качественного дизайна (G. Hu, K. Liu, L. Zhao, 2005). Метаанализ данных относительно клинической эффективности фосфолипидов в четырех исследованиях и гистологических данных в трех исследованиях снова подтвердил преимущества терапии фосфолипидами по сравнению с плацебо. Клиническое улучшение, включая нормализацию биохимических показателей, отмечалось у 83,5% больных, которые получали фосфолипиды, и у 41,7% пациентов контрольных групп (различия достоверны). Из каждых 100 пролеченных больных клинически значимый эффект

фосфолипидов наблюдали у 41, что является высоким показателем с учетом хронического характера поражения печени и небольшой длительности исследований.

Только в одном испытании фиксировалась смертность, которая составила 22,6% в группе активной терапии и 39,2% в контрольной группе без статистической достоверности. Такая высокая смертность объясняется участием в исследовании пациентов с острым алкогольным стеатогепатитом.

Таким образом, несмотря на определенную долю скепсиса в отношении гепатопротекторов, фосфолипидные препараты изучены с помощью методов доказательной медицины лучше, чем какие-либо средства альтернативной или вспомогательной терапии заболеваний печени. В некоторых исследованиях наблюдалось не только клиническое, но и гистологическое улучшение на фоне приема препаратов фосфатидилхолина, что является мерой профилактики перехода стеатоза в стадию воспаления, фиброза и цирроза печени. И хотя фосфолипиды не являются средствами этиотропной терапии, безусловным их преимуществом является универсальная клиническая применимость мембраностабилизирующего действия, поскольку повреждение клеточных мембран происходит практически при всех известных заболеваниях печени.

Кроме того, важными преимуществами фосфолипидов в эру полипрагмазии являются безопасность, переносимость и отсутствие лекарственных взаимодействий. Поскольку фосфатидилхолины по своей химической структуре схожи с эндогенными фосфолипидами клеточных мембран и имеют природное происхождение, они не вызывают развития токсических реакций и значимых побочных эффектов.

Ливолин форте — синергия фосфолипидов и витаминного комплекса

В Украине зарегистрировано несколько фосфолипидных препаратов. Среди них **Ливолин форте** («Мега ЛайфсайенсизЛтд.») выгодно отличается наличием дополнительных метаболически активных компонентов. Одна капсула препарата **Ливолин форте** содержит 300 мг полиненасыщенного фосфатидилхолина, 10 мг токоферола ацетата (витамина Е), 10 мг тиамин мононитрата (витамина В₁), 6 мг рибофлавина (витамина В₂), 10 мг пиридоксина гидрохлорида (витамина В₆), 10 мкг цианокобаламина (витамина В₁₂) и 30 мг никотинамида. Капсула является неразъемной, что позволяет вводить в состав препарата не порошок, а жировую эмульсию, в которой растворены фосфолипиды и витамины. Перечисленные витамины относятся к незаменимым нутриентам. Большинство из них, поступая в организм с пищей, преобразовываются в коферменты важнейших реакций углеводно-липидного и энергетического обмена, а также синтеза нуклеиновых кислот, аминокислот и белков. Кроме того, никотинамид оказывает гиполлипидемический эффект, а токоферол является мощным антиоксидантом на уровне клеточных мембран.

Таким образом, при заболеваниях печени, связанных с метаболическим синдромом, компоненты препарата **Ливолин форте** действуют синергично, способствуя восстановлению структуры и функции мембран гепатоцитов и нормализации метаболизма.

Применение **Ливолина форте** у больных неалкогольным стеатогепатитом способствует достижению положительной динамики со стороны биохимических, ультрасонографических показателей печени, а также повышению качества жизни пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

