

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

# В поисках новых возможностей гепатопротекции

**Актуальность проблемы заболеваний печени растет во всем мире, что связано с ухудшением экологической обстановки, нездоровым образом жизни населения, гепатотоксичностью многих лекарств. В этиологической структуре доминируют вирусные и алкогольные гепатиты, а также их сочетания, которые составляют до 80% всех причин развития хронических заболеваний печени.**



О.Я. Бабак

Рост употребления алкоголя наблюдается во всем мире, особенно в постсоветских странах и США. Ежегодно алкогольная болезнь печени (АБП) становится причиной смерти около 20 тыс. человек; 60% мужчин, злоупотребляющих алкоголем, умирают в возрасте до 50 лет. Патогенетические механизмы АБП связаны с токсичностью этанола и его производных, особенно ацетальдегида. Эти влияния сводятся к стимуляции гиперпродукции провоспалительных цитокинов, усилению аутоиммунных реакций, накоплению избытка липидов и триглицеридов, стимуляции перекисного окисления липидов клеточных мембран и митохондрий, что приводит к повреждению последних, гибели гепатоцитов и компенсаторной активации процессов фиброгенеза в печени.

Этапами АБП являются жировая дистрофия печени, алкогольный стеатогепатит, цирроз и его осложнения. Не стоит забывать, что цирроз также является преморбидным фоном для гепатоцеллюлярной карциномы. На каждом из этапов возможности терапевтического вмешательства и исходы разные: если жировая дистрофия может быть полностью обратимой при отказе от алкоголя и адекватной поддерживающей терапии, то при алкогольном стеатогепатите целями лечения являются стабилизация воспаления, профилактика дальнейшей потери гепатоцитов и перехода в стадию цирроза. При уже развившемся циррозе терапия направлена на поддержание компенсации, приемлемого качества жизни и борьбу с осложнениями — печеночной энцефалопатией и кровотечениями.

Современной реальностью является сочетание АБП с вирусными поражениями печени. Маркеры вирусов гепатита В и С встречаются среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, в 2-4 раза чаще, чем в общей популяции. Данные доказательной медицины убедительно подтверждают, что прогноз при таком сочетании существенно ухудшается. Употребление алкоголя на фоне вирусного гепатита С (ВГС), даже в дозах до 70 г этанола в неделю, ассоциируется с увеличением вирусной нагрузки (повышением титров РНК вируса гепатита С в крови), активацией фиброза, ростом темпов прогрессирования заболевания (F. Passione et al., 2011; A. Said et al., 2012). В случае присоединения ВГС к алкогольному поражению печени темпы фиброобразования печеночной паренхимы также возрастают (T. Tamai et al., 2008).

Перед клиницистами ежедневно стоит вопрос: можно ли уменьшить или предупредить алкогольное и вирусное поражение печени путем усиления внутренних факторов защиты, особенно когда этиотропная терапия противопоказана или невозможна по другим причинам?

Хорошо известно, что этиотропным лечением АБП на любой стадии является полный отказ от алкоголя. Однако обычно пациенты неохотно информируют об истинных объемах потребления алкоголя, и комплаенс в отношении рекомендации бросить пить остается низким.

Внедрение пегилированных интерферонов и успехи в разработке новых противо-

вирусных препаратов в последние годы произвели переворот в лечении ВГС. Вместе с тем достижению стойкого вирусологического ответа препятствует множество факторов как со стороны самого вируса (генотип 1 наиболее устойчивый), так и со стороны больного (метаболический синдром, жировой гепатоз, холестаз и др.). Противовирусную терапию с интерферонами многие пациенты не переносят из-за побочных эффектов, и ее приходится прекращать. А современные ингибиторы вирусных протеаз в связи с ценой практически недоступны большинству больных. Поэтому частота полного излечения все еще остается неудовлетворительной, сохраняется высокий риск рецидива инфекции. При хроническом гепатите В полная эрадикация вируса достигается редко, сдерживающая терапия ингибиторами протеаз, как правило, проводится пожизненно, поэтому всегда актуален поиск дополнительных возможностей улучшения состояния печени и поддержки ее функций.

Говоря о возможностях гепатопротекции, следует помнить, что практически любой патологический процесс, происходящий в печени, обязательно сопровождается повреждением фосфолипидных мембран гепатоцитов. Лабораторным подтверждением служит цитолитический синдром, который определяется по биохимическим маркерам и наблюдается при клеточных повреждениях различной этиологии. Его гистологической основой являются дистрофия и некроз гепатоцитов. Хотя печень, казалось бы, имеет достаточный резерв гепатоцитов (площадь их клеточных мембран достигает 33 000 м<sup>2</sup>), ее компенсаторные возможности при хроническом воздействии повреждающих факторов (вирусы, алкоголь, окислительный стресс вследствие избыточного окисления жирных кислот при метаболическом синдроме) рано или поздно исчерпываются.

С целью защиты и улучшения функции гепатоцитов широко применяются разные по происхождению и механизмам действия препараты, условно объединенные в группу гепатопротекторов. На сегодня гепатопротекторами с самой обширной доказательной базой в терапии АБП и вирусных гепатитов являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Фосфолипиды играют универсальную роль в жизнедеятельности клетки и организма в целом, но их состав и функции существенно нарушаются при заболеваниях, которые сопровождаются окислительным стрессом, в том числе при АБП и вирусных гепатитах. Устранено, что при дефиците полиненасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов снижается пластичность мембран, они теряют устойчивость к повреждающим факторам. Кроме того, фосфолипиды необходимы для нормального функционирования других встроенных в мембрану компонентов, таких как ионные насосы, рецепторы и др. В условиях патологического повреждения клеточных мембран обосновано дополнительное поступление в организм фосфолипидов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами.

**Оригинальным препаратом ЭФЛ является Эссенциале Н. Действующим компонентом ЭФЛ, получаемых из растительного лецитина, является фосфатидилхолин. Существует семь фракций фосфатидилхолина с разным содержанием жирных кислот. В составе препарата Эссенциале Н преобладает 1,2-дипальмитилфосфатидилхолин (DLPC) — до 52%. Столь высокое содержание DLPC отличает Эссенциале Н от других представленных на рынке фосфолипидных препаратов.**

Главная особенность полиненасыщенного DLPC — наличие дополнительной линолевой кислоты в первой позиции, что обеспечивает увеличение гибкости и текучести клеточных мембран, активацию мембранозависимых процессов обмена веществ в клетке. За счет поддержания структурной целостности, пластичности и текучести мембран органелл гепатоцитов Эссенциале Н обеспечивает нормальную работу белков-транспортёров, ферментов, катализирующих процессы окисления, клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования. Таким образом, гепатопротекторный эффект ЭФЛ связан с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием.

**К настоящему времени опубликованы результаты 203 клинических исследований с участием более 9500 пациентов, а также многоцентрового исследования IV фазы с участием 3453 больных. Из 204 исследований 139 были открытыми контролируемые, 46 — слепыми, 19 проводились двойным слепым методом. В 149 исследованиях у пациентов с алкогольной и неалкогольной этиологией хронических заболеваний печени использовались до трех групп критериев для анализа эффективности терапии ЭФЛ: субъективные, клинические, биохимические. В 43 исследованиях использовались четыре группы критериев, в том числе результаты гистологического исследования биоптатов печени. В пяти испытаниях, помимо перечисленных выше критериев, оценивались данные электронной микроскопии. Следует отметить, что все перечисленные исследования проводились с оригинальным препаратом Эссенциале Н (К.-J. Gundermann et al., 2012).**

Существуют данные о применении ЭФЛ в комплексной терапии вирусных гепатитов. В обзоре исследований, опубликованном лидером по изучению ЭФЛ — профессором К.-Дж. Гундерманном в 2011 г., упоминается о 1755 пациентах с вирусными гепатитами В и С, которые участвовали в клинических исследованиях ЭФЛ. Показательные результаты европейского многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования по изучению эффективности ЭФЛ в качестве дополнения к препаратам α-интерферона при ВГС. В исследовании приняли участие 32 клинических центра, а общее количество больных ВГС составило 272. В течение первых 24 нед пациенты основной группы получали интерфероновую терапию в комбинации с Эссенциале форте Н,

а контрольной группы — интерфероновую терапию и плацебо. Следующие полгода больные, которые ответили на терапию (отмечено снижение более чем на 50% уровня АЛТ), продолжали получать Эссенциале форте Н или плацебо, но при этом отменялась интерфероновая терапия. Спустя 6 мес после начала лечения в основной группе положительная динамика биохимических показателей крови (снижение уровня АЛТ более чем на 50%) наблюдалась в 71% случаев, а в группе плацебо — в 51% случаев. Такие биохимические показатели сохранялись до 1 года на фоне проводимой терапии в основной группе в 34% случаев, а в контрольной — в 15% случаев (Niederer et al., 1998).

Украинский опыт применения оригинального препарата Эссенциале Н при алкогольных, вирусных и сочетанных поражениях печени подтверждает эффективность данного подхода. В нашем исследовании в результате трехмесячного курса терапии препаратом Эссенциале Н у пациентов с алкогольным жировым гепатозом отмечалось достоверное и существенное уменьшение клинических проявлений и ультразвуковых признаков заболевания, а также биохимических маркеров воспаления.

**Необходимо обратить внимание на соблюдение рекомендаций по дозированию и длительности курсового лечения. Эффективная и безопасная терапевтическая доза Эссенциале Н — 1800 мг/сут, оптимальная длительность курса лечения — 6-12 мес. Короткие курсы не гарантируют клинического результата.**

Таким образом, поражения печени алкогольной и вирусной этиологии сопровождаются окислительным стрессом гепатоцитов, повреждением и дисфункцией клеточных мембран. В комплексную терапию заболеваний печени целесообразно включать гепатотропные препараты, улучшающие функции органа и способствующие восстановлению его структуры. Новые возможности открываются при использовании эффективного и безопасного препарата на основе ЭФЛ — Эссенциале Н. ЭФЛ оказывают различные положительные биологические эффекты, включаясь в процессы метаболизма, и эти эффекты при заболеваниях печени имеют патогенетическую направленность. При заболеваниях печени эффективность и безопасность ЭФЛ доказаны в многочисленных клинических исследованиях. В некоторых из них на фоне приема препаратов ЭФЛ наблюдались не только положительная клиническая динамика и нормализация биохимических показателей, но и гистологическое улучшение, что указывает на возможный профилактический эффект в отношении прогрессирования стеатогепатоза в стадии фиброза и цирроза печени. И хотя ЭФЛ не являются этиотропной терапией, безусловным их преимуществом является универсальная клиническая применимость мембраностабилизирующего действия.