

Применение эссенциальных фосфолипидов при лечении жировой болезни печени с позиции доказательной медицины

По материалам XV Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения. Результаты международных клинических исследований – в практику» (18-19 апреля 2013 года, г. Киев)

В последние годы проблеме жировой болезни печени (ЖБП) в мировой и отечественной медицинской литературе посвящено значительное количество публикаций, что обусловлено ростом заболеваемости и распространенности данной патологии. Наличие ЖБП ассоциируется с повышенным кардиоваскулярным риском, а естественное течение заболевания может привести к развитию цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Основным вопросам патогенеза и лечения ЖБП был посвящен доклад директора Института гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепропетровск), вице-президента Украинской гастроэнтерологической ассоциации, доктора медицинских наук, профессора Юрия Мироновича Степанова.



Ю.М. Степанов

— В 1980 г. J. Ludwig и соавт. впервые сформулировали термин «неалкогольный стеатогепатит» при изучении изменений в печени, типичных для алкогольного гепатита, у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, не злоупотреблявших алкоголем. Позднее термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) стали использовать в качестве общего названия для патологических состояний, включающих спектр клинично-морфологических

изменений паренхимы, начиная с простого накопления жира в гепатоцитах, стеатоза с воспалительно-некротическим компонентом (стеатогепатит) и заканчивая терминальным поражением — циррозом.

В норме в печени сохраняется динамический баланс между этерификацией свободных жирных кислот (СЖК), в результате чего происходит синтез триглицеридов (ТГ), и липолизом ТГ с образованием СЖК (Adams L.A. et al., 2005). Нарушение баланса приводит к развитию стеатоза — жировой инфильтрации печени (рис.). Содержание жира при НАЖБП может достигать 40% от массы печени, в то время как в норме данный показатель не превышает 5%.

Стеатоз — это первый шаг в патогенезе основных хронических заболеваний печени независимо от их этиологии, который способен трансформироваться в стеатогепатит, фиброз и цирроз.

В соответствии с современными представлениями о патогенезе НАЖБП выделяют два этапа развития заболевания (гипотеза «двух ударов»). В начальной стадии вследствие увеличения поступления в гепатоциты СЖК и избыточного накопления ТГ формируется стеатоз («первый удар»). «Второй удар» развивается в результате избыточной мобилизации из жировой ткани и синтеза в гепатоцитах СЖК, способствующих возникновению окислительного стресса, нарастанию продукции свободных радикалов, активации перекисного окисления липидов, что сопровождается выбросом цитокинов, обладающих провоспалительным и профибротическим действием, и приводит к развитию воспалительно-деструктивных изменений в печени в виде стеатогепатита. Первоначально избыточное накопление ТГ локализуется внутриклеточно, оттесняя ядро гепатоцита к периферии. При значительной жировой инфильтрации происходит деструкция клеток с формированием внеклеточно расположенных жировых кист. Следующим этапом является миграция лейкоцитов, сопровождающаяся развитием воспаления — стеатогепатита с последующей трансформацией в фиброз и цирроз печени. Важная роль в патогенезе ЖБП отводится нарушению как клеточной мембраны гепатоцитов, так и мембранных структур органоидов, особенно митохондрий, любое повреждение которых ведет к энергетическому дисбалансу и нарушению функций клетки в целом.

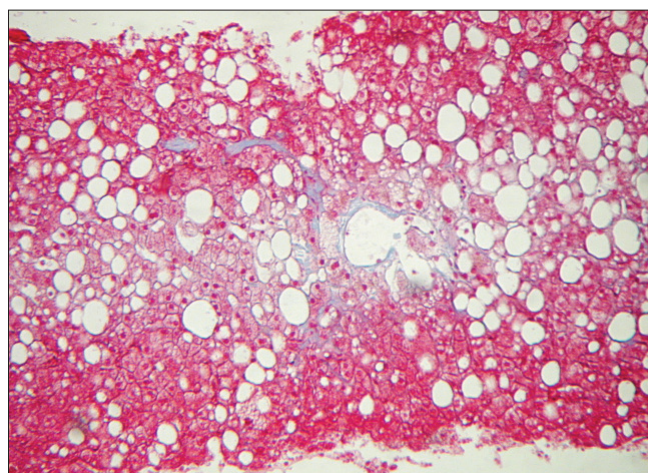


Рис. Стеатоз печени. Макровезикулярная форма. Зернистая дистрофия гепатоцитов. Перипортальный и перивенулярный фиброз. Окраска по Маллори-Слиенченко. x200. (Собственное наблюдение)

Жировые нарушения печени в настоящее время классифицируются как алкогольные и неалкогольные. В нашей стране преобладает алкогольная ЖБП — прогностически менее благоприятная, чем неалкогольная, что обусловлено непосредственным повреждающим действием этанола и ацетальдегида на клетки печени. Сочетание гепатотоксического влияния алкоголя и продуктов его метаболизма с другими этиологическими факторами ЖБП ассоциируется с повышением вероятности развития данной патологии и характеризуется более тяжелым течением заболевания. Так, в исследовании DIONIS у лиц контрольной группы стеатоз выявили в 16% случаев, у пациентов, употребляющих более 60 г чистого этанола в сутки, — в 46%, у лиц с ожирением — в 76%, а при наличии обоих факторов — в 95%.

На современном этапе НАЖБП рассматривается как компонент метаболического синдрома, основными составляющими которого являются абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и другие патологические состояния. Известно, что основным механизмом формирования патологического ожирения является стойкое увеличение калорийности питания, перманентно превышающее расход энергии. Предположительно среднее потребление калорий к 2015 году в развитых странах мира достигнет 3440 ккал/сут, а в развивающихся — 2850 ккал/сут, что неизбежно приведет к существенному росту числа пациентов с ожирением и его осложнениями.

Наличие НАЖБП способствует повышению кардиоваскулярного риска, что было продемонстрировано в исследовании, посвященном оценке долгосрочного прогноза у пациентов с НАЖБП. Из 256 больных в течение 28 лет умерли 113, из которых 37 — по причине сердечно-сосудистой патологии и 16 — в связи с заболеваниями печени. Наличие НАЖБП ассоциировалось с повышением риска смертности на 69%, а неалкогольного стеатогепатита — на 86% в сравнении с уровнем в общей популяции. Наличие стеатоза или слабого фиброза печени не приводило к повышению риска смертности (Soderberg C. et al., 2010). Взаимосвязь между стеатозом печени и смертностью изучалась в исследовании, в котором было показано, что в течение 17 лет смерть от печеночных причин наступала менее чем у 1% пациентов с изолированным стеатозом печени (Dam-Larsen S. et al., 2004). В другом исследовании на протяжении семи лет смерть от печеночной причины не отмечалась ни у одного больного со стеатозом печени и имела место у 8% пациентов со стеатогепатитом (Adams L.A. et al., 2005). Таким образом, развитие стеатогепатита ассоциируется с повышением смертности от печеночных причин, тогда как наличие стеатоза сопряжено с ростом смертности в связи с увеличением вероятности кардиологических событий.

В современном исследовании по изучению взаимосвязи между наличием НАЖБП и кардиоваскулярным риском проводилась морфологическая оценка состояния печени с применением биопсии на фоне определения липидного спектра крови. При этом липидный профиль характеризовался наилучшими показателями при отсутствии поражения печени и наихудшими — при стеатогепатите. Таким образом, степень гистологического поражения печени коррелирует с атерогенным липидным профилем и повышенным кардиоваскулярным риском (Alkhoufi N. et al., 2010). Наличие взаимосвязи между ЖБП и атеросклерозом объясняется тем, что одни и те же медиаторы воспаления обуславливают поражение как печени, так и сосудов; провоспалительные состояния, индуцирующие трансформацию стеатоза в стеатогепатит, приводят к развитию проатерогенных эффектов.

Следующей стадией ЖБП после стеатогепатита является фиброз — патологический процесс, характеризующийся разрастанием коллагеновой волокнистой ткани печени без перестройки ее структуры. При этом существенное значение имеет активация звездчатых клеток печени, что сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани. В исследовании, посвященном изучению факторов риска развития фиброза на фоне НАЖБП, у 37% пациентов с неалкогольным стеатогепатитом наблюдался прогрессирующий фиброз печени. При этом независимыми предикторами развития фиброза были возраст больного и наличие воспаления печени при начальной биопсии (Argo C.K. et al., 2009).

При естественном течении НАЖБП в 20% случаев заболевание прогрессирует в неалкогольный стеатогепатит, который, в свою очередь, у 20% пациентов приводит к циррозу печени (Attar B.M., Thiel D.H., 2013).

Одной из главных угроз НАЖБП является высокая вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы не только в качестве исхода цирроза печени, но и на более ранних стадиях, начиная со стадии стеатоза (Fierbinteanu-Braticevici C. et al., 2013).

Основными направлениями в терапии ЖБП являются устранение причин возникновения заболевания, отказ от употребления алкоголя, модификация образа жизни, фармакологическая коррекция метаболических нарушений (нормализация метаболизма ТГ и холестерина, уменьшение всасывания холестерина, коррекция состава желчи и метаболизма желчных кислот) и гепатопротекторная терапия.

В течение последних 50 лет эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) применяют в качестве эффективных средств гепатопротекции. За счет высокой биодоступности и способности к селективной инкорпорации в клетки печени ЭФЛ обладают выраженным антиоксидантным эффектом, блокируют свободные радикалы и защищают гепатоциты от окислительного стресса. ЭФЛ также оказывают антифибротическое действие, опосредованное через уменьшение количества звездчатых клеток, что было доказано во многих исследованиях.

К новой генерации гепатопротекторов относится препарат Энерлив®, в состав которого входят обезжиренные соевые фосфолипиды с максимальной степенью очистки, а концентрация фосфатидилхолина составляет в среднем 76% — показатель, недостижимый для большинства препаратов ЭФЛ, присутствующих на отечественном фармацевтическом рынке.

К несомненным преимуществам препарата Энерлив® относится форма выпуска в виде герметичных желатиновых капсул, благодаря чему лекарственный препарат имеет жидкую консистенцию, что улучшает доступность действующего вещества. Отсутствие в составе препарата Энерлив® красителей, детергентов и вкусовых добавок, способных существенно изменить характеристики препарата и его биодоступность, а также привести к токсическим или аллергическим явлениям, минимизирует вероятность возникновения побочных эффектов.

ЭФЛ не только оказывают выраженное положительное влияние на состояние мембраны гепатоцита, но и обеспечивают восстановление структуры и функций всех органелл клеток печени. Известно, что печень на 80% состоит из мембран, и ее дезинтоксикационный потенциал определяется прежде всего нормальным функционированием не только наружной, но и внутриклеточных мембран (митохондрий и т.д.). ЭФЛ влияют на мембраны всех органелл печени. Поэтому способность препарата Энерлив® восстанавливать клетки печени посредством встраивания ЭФЛ в поврежденные участки мембран ведет к нормализации функций печени в целом. Так, в исследовании, посвященном изучению гепатопротекторных эффектов ЭФЛ, у пациентов с алкогольным стеатозом в результате 12-недельного курса терапии препаратами указанной группы была достигнута нормализация печеночных проб (Schuller-Perez F.G., Gonzalez San Martin F., 1985).

В соответствии с данными исследования, посвященного изучению влияния ЭФЛ на липидный профиль крови, назначение препаратов данной группы способствует нормализации липидограммы у больных с гиперлипидемией (Horsch A.K. et al., 1986). Кроме того, применение комбинации ЭФЛ со статинами характеризуется более выраженным гиполлипидемическим действием, чем монотерапия статинами, в связи с чем препараты ЭФЛ могут эффективно использоваться в комплексном лечении атеросклероза.

Необходимо подчеркнуть, что эффективность, безопасность при длительном приеме, хорошая переносимость позволяют относить Энерлив® к препаратам первой линии гепатопротекторной терапии у беременных.

Таким образом, назначение ЭФЛ у пациентов с ЖБП является целесообразным с позиции доказательной медицины. А факты, которыми мы располагаем на сегодняшний день, говорят о том, что практически все заболевания печени включают связанные с мембраной дефекты, поэтому Энерлив® может рассматриваться как базовая терапия при большинстве заболеваний печени.

Подготовила **Наталья Малютина**