

# ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

## СОВРЕМЕННЫЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

С 1980 г., когда L. Ludwig и соавт. [1] выявили изменения в печени, характерные для алкогольного гепатита, у лиц, не злоупотреблявших алкоголем, началось интенсивное изучение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В определении НАЖБП заложены два главных принципа: морфологическая картина при микроскопии биоптата полностью соответствует изменениям при алкогольной патологии и отсутствует главный этиологический фактор – алкоголь в гепатотоксических дозах. Обязательное условие – исключение вирусных, лекарственных, метаболических и других причин [2].

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, патогенез, лечение, эссенциальные фосфолипиды.

V.M. MAKHOV, MD, Prof., T. V. VOLODINA, PhD in biology, A.S. PANFEROV, PhD in medicine

Sechenov First Moscow State Medical University Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
FATTY LIVER DISEASE. MODERN PATHOGENETIC APPROACH TO THERAPY

Since 1980 when L. Ludwig et al. [1] identified changes in the liver characteristic of alcohol-induced hepatitis in persons who didn't misuse alcohol, intense study of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) started. The definition of NAFLD has two major principles: a morphological pattern in biopsy material microscopy completely corresponds to changes induced by alcoholic pathology and the major etiologic factors is lacking – alcoholic at hepatotoxic dosages. Obligatory condition is to rule out viral, drug, metabolic and other reasons [2].

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, pathogenesis, therapy, essential phospholipids.

**Д**инамика этого этиологического варианта патологии печени аналогична алкогольному: ЖДП (неалкогольный стеатоз) – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – цирроз печени (ЦП).

В патогенезе НАЖБП традиционно рассматривают два этапа – два «толчка». Первый обусловлен нарушением углеводного и липидного обмена. При этом отмечают высокую роль инсулинорезистентности в генезе НАЖБП и НАСГ. НАЖБП весьма часто сопровождается метаболическим синдромом (МС), при котором инсулинорезистентность является ведущим звеном [3].

В соответствии с этапами патогенеза выделяют первичную и вторичную НАЖБП. При первичной НАЖБП, когда этиологическими факторами являются ожирение, сахарный диабет II типа, дислипидемии, выявляют высокое содержание триглицеридов (ТГ), липопротеинов (ЛП) и свободных жирных кислот (СЖК) в крови и в печени. Накопление СЖК в печени способствует высокому уровню инсулина в крови. Гиперинсулинизм, сопровождающий ожирение, СД 2-го типа и МС являются патогенетическими факторами, поскольку инсулин стимулирует синтез СЖК, ТГ, а также снижает  $\beta$ -окисление СЖК и эвакуацию липидов из печени. Такой патогенез соответствует первичному варианту НАЖБП.

Предполагается, что «первым толчком» при первичном варианте НАСГ является накопление СЖК в гепатоците. СЖК являются высокорекреативным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Этот процесс с образованием активных радикалов приводит к повреждению митохондрий и клеточных мембран.

Возникло понимание, что только избыточное накопление в печени СЖК является необходимым, но недостаточ-

ным для возникновения «оксидантного стресса». Появилось представление о «втором толчке», приводящем к НАСГ. Индукторами, дополнительными факторами «второго толчка» рассматривают воздействие лекарств, дефицит в пище антиоксидантов, гормональный дисбаланс. Со «вторым толчком» возникло положение о вторичном варианте НАЖБП.

Список заболеваний и ситуаций, при котором возникают «вторичные» НАЖБП и НАСГ, весьма широк и включает: синдром нарушенного всасывания, особенно при операциях по поводу ожирения, интенсивное снижение массы тела, длительное, несбалансированное парентеральное питание, болезни накопления [4].

Морфологическим критерием НАЖБП являются результаты пункционной биопсии печени (ПБП): стеатоз или стеатогепатит, фиброз и цирроз [4]. Показано, что ПБП, проводимая по поводу верификации причины диффузной патологии печени, выявляет НАЖБП в 7–9% [5].

Исследование биоптата позволяет определить степень фиброза (от  $F_1$  до  $F_3$ ), наличие ЦП ( $F_4$ ), характер воспаления, степень стеатоза. При этом количество жира, главным образом ТГ, составляет более 5% сухого вещества органа [5]. ЖДП определяют также как стеатоз печени, гепатостеатоз, жировой гепатоз, жирная печень (fat liver). Представлена такая градация: при вовлечении в стеатоз менее 30% гепатоцитов – легкая, средняя – до 60% и тяжелая – более 60% [6].

Клиническая практика показывает, что  $\frac{1}{3}$  пациентов отказывается от процедуры. Следует учитывать, что возможности исследования не безграничны и во многом зависят от диагностической ценности биоптата, представляющего лишь определенный участок паренхимы органа

и поэтому трактовка патоморфологических данных может быть достаточно условна [7].

В настоящее время активно в медицинскую практику входят неинвазивные методы определения степени фиброза органа при НАЖБП. Метаанализ [8] показал, что эластографический метод Fibroscan высокочувствителен и специфичен для идентификации фиброза, но возможны ограничения при высоком индексе массы тела (ИМТ) – ожирении [9, 10]. НАЖБП весьма часто ассоциирована с нарушениями липидного и углеводного обмена. Показано, что более 80% больных НАЖБП имеют повышенный ИМТ, а ожирение диагностируют у 30–40%. Примерно у 50% выявляют инсулинорезистентность, а у 20–30% – диабет 2-го типа. При исследовании липидного спектра крови у 80% определена гиперлипидемия. Высокие цифры артериального давления (АД) были у 30–60% обследованных. Сопоставление с критериями метаболического синдрома (МС) позволяет говорить о связи НАЖБП и МС. Отмечено, что и у 50% мальчиков с ожирением выявлена НАЖБП [11].

Эти данные согласуются с результатами исследований, показавших, что инсулинорезистентность при НАЖБП сопровождается повышением в крови лептина и адипонектина [12]. Возможно, это одно из объяснений нарушения пищевого поведения больных НАЖБП. Круг возможных факторов, способствующих возникновению и прогрессированию НАЖБП, весьма широк. Так, есть предположение, что изменения микробиоты кишечника, наблюдаемые при ожирении, МС и СД, приводят к нарушению метаболизма печени [13, 14]. В этой связи обсуждается роль мяса и жира в диете европейцев и американцев как фактора, влияющего на микробный пейзаж кишечника [15]. С дисбиозом связывают поступление в печень провоспалительных интерлейкинов [16]. Изменение микрофлоры кишечника может приводить к повышению продукции этанола и поступлению его в печень.

Распространенность НАЖБП – 17–51% [17], однако эти данные не являются абсолютными, т. к. в эпидемиологических работах на всегда выдержаны диагностические критерии. Видимо, с этим связан тот факт, что показатели заболеваемости НАЖБП, основанные на изучении госпитализированных больных, значительно превышают результаты в общей популяции [18].

Риск смерти при НАЖБП, обусловленной патологией печени, ассоциирован главным образом с возрастом, инсулинорезистентностью, степенью воспаления и фиброза, выявленными при биопсии. НАСТ развивается у 10% пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза в течение 10 лет. ЦП диагностируют в дальнейшем у 5–25% больных НАСГ. Негативный прогноз: 30–50% страдающих ЦП умирают в течение 10 лет [19]. Фиброз и НАСГ являются риском возникновения гепатоцеллюлярной карциномы [20]. У больных со стеатозом без воспаления и фиброза ЦП развивается в 1–3%.

Проблемы патологии печени, вызванные алкоголем, остаются весьма актуальными. Алкогольная болезнь печени (АБП) – это различные морфологические формы поражения печени, возникающие при употреблении гепатоток-

сичных доз алкоголя и обусловленные этим клинические проявления. Выделяют три основных формы АБП – жировая дистрофия, алкогольный гепатит и цирроз печени.

О распространенности АБП можно косвенно судить по статистическим данным, которые отражают размер среднего ежегодного употребления алкоголя и масштаб медицинских последствий. Эксперты полагают, что в России 13,5 млн человек больны алкоголизмом, алкогольными психозами и другими тяжелыми болезнями, вызванными последствиями алкогольной интоксикации. Употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах 1/3 мужчин трудоспособного возраста [21]. Среднее потребление алкоголя, включая пиво, за период 1956–2012 г. составило 13,4 л на человека в год, размах 10,2–18,0. При расчете потребления с 15 лет – 18,1 л, размах 13,6–23,6 л [22].

Известно, что в России высокий уровень среднедушевого потребления алкоголя сочетается с положительной алкогольной установкой, традициями, «северным типом употребления» (крепкие напитки, большие дозы), низким качеством алкоголя. Алкоголизация населения в РФ – тяжелая социальная и медицинская проблема [23, 24].

В России ежегодно от АБП умирают около 14 тыс. человек, а вклад алкоголизма в общую смертность составляет от 11,9 до 23,4% [21]. АБП отличает высокая распространенность и зависимость от количества употребленного алкоголя, типа пьянства и длительности алкоголизации [25].

Как видно из *таблицы*, прослежена прямая зависимость характера поражения печени от дозы ежедневно употребляемого алкоголя [26]. Следует отметить, что тип напитка значения не имеет, важным является количество спирта [27].

**Таблица. Оценка гепатотоксичности количества ежедневного потребления алкоголя взрослым мужским населением [6]**

Уровень потребления	Ежедневные дозы алкоголя (г)	Характер гепатопатии
Относительно безопасный	Менее 30	Отсутствует
Рискованный	30–60	Стеатоз
Опасный	60–80	Стеатогепатит
Очень опасный	80–160	Цирроз у 6–8%
Циррогенный	160 и более	Цирроз у 9–15%

При АБП самым частым проявлением поражения печени является жировая дистрофия печени (ЖДП) – патология, вызванная нарушением метаболизма липидов в гепатоците, приводящим к накоплению жира в печени.

Гистологическое исследование позволяет диагностировать ЖДП при выявлении гепатоцитов, в цитоплазме которых имеются жировые включения – крупнокапельные или мелкокапельные. При крупнокапельной ЖДП размер жировых вакуолей превышает или соответствует диаметру ядра клетки. Как правило, такие гепатоциты расположены в третьей и второй зоне [21, 28].

Изначально ЖДП была выявлена и тщательно изучена у лиц, длительно и регулярно употреблявших алкоголь в гепатотоксичных дозах. Механизмы накопления липидов в гепатоцитах тесно связаны и обусловлены метаболизмом алкоголя в организме.

Пероральная поступивший алкоголь окисляется до ацетальдегида при участии фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ), 10–15% алкоголя окисляется в слизистой желудка, 80–85% – в печени, 5% выделяется с мочой в неизменном виде. Ацетальдегид, образовавшийся в цитозоле, весьма токсичен. Его патогенный эффект зависит от количества образовавшегося ацетальдегида, а это обусловлено объемом поступившего алкоголя и скоростью его окисления. Темп окисления этанола прямо связан с активностью имеющихся у индивидуума изоферментов АДГ. Ацетальдегид при участии альдегиддегидрогеназы (Алд ДГ) трансформируется в ацетил-Ко А, далее либо в ацетат, с последующим метаболизмом до углекислого газа и воды, либо, включаясь в цикл лимонной кислоты, трансформируется в другие соединения, в т. ч. и жирные кислоты [29].

Алкогольная жировая дистрофия печени (АЖДП) не является застывшей структурой. Прекращение приема алкоголя без воздействия других гепатотоксических факторов приводит к полной морфологической нормализации гепатоцита.

При продолжающейся алкоголизации следующим этапом прогрессирования алкогольного повреждения печени является алкогольный гепатит (АГ). Микроскопическое исследование выявляет некроз гепатоцитов. Особенностью некроза гепатоцитов на фоне АЖДП является формирование мелких гранул либо из одних макрофагов, либо, что чаще, инфильтрат носит смешанный характер. Этот вариант определяют как «липогранулема». Внутридольковые некрозы и липогранулемы рассматривают как первые признаки стеатогепатита, а нарастание их количества и увеличение размера, как усиление активности и ухудшение прогноза [21].

Всегда внимание при алкогольном гепатите привлекают тельца Мэллори (алкогольный гиалин). Они образованы скоплением органелл, промежуточных филаментов и состоят из цитокератиновых белков. Выявление алкогольного гиалина говорит о разрушении гепатоцита. [30] Алкогольный стеатогепатит (АСГ) рассматривают как предшественник алкогольного цирроза.

Патогенез накопления триглицеридов в печени при жировой дистрофии любой этиологии включает следующие основные звенья [31]:

- увеличение поступления СЖК;
- повышение синтеза липидов в митохондриях гепатоцитов;
- снижение активности β-окисления липидов в митохондриях гепатоцитов;
- замедление элиминации ТГ из печени.

В генезе каждой этиологической формы АЖДП имеет преобладание отдельных из основных механизмов. Алкоголь в ткани печени как органический растворитель может повреждать мембраны клеток и митохондрий, но

ведущим фактором развития АЖДП считают высокую и длительную концентрацию в ткани печени ацетальдегида и ассоциированное с этим высокое содержание НАДН. При этом интенсифицируется периферический липолиз и повышается захват печенью жирных кислот. При воздействии ацетальдегида увеличивается синтез ТГ в митохондриях печени, снижается β-окисление жирных кислот, а также снижается формирование липопротеинов и их выход из печени. Увеличение в гепатоците количества и размеров жировых включений приводит к фатальному нарушению метаболизма печеночной клетки и ее гибели т. е. к стеатонекрозу [21, 28].

В генезе АСГ участвуют и другие последствия токсических эффектов ацетальдегида. Основным звеном служит запуск при его участии перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ приводит к увеличению потребности в кислороде в печеночной дольке, развитию гипоксии, особенно в центростремительной зоне, что приводит к дальнейшему некрозу гепатоцитов. Наблюдается также истощение содержания глутатиона. Важным в понимании патогенеза является эффект связывания ацетальдегида с фосфолипидами, что приводит к разрушению клеточной мембраны и мембран митохондрий. Ацетальдегид сенсibiliзирует Т-клетки, увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов, повреждает микротрубочки цитоскелета и нарушает репаративные процессы в ядре гепатоцита.

Ацетальдегид увеличивает экспрессию гена коллагена, активирует клетки Ито, что, суммируясь с воспалительными последствиями некроза гепатоцитов, является основой развития фиброза и цирроза печени.

Можно предположить, что на фоне истощения антиоксидантной защиты при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) «толчком» к «оксидантному стрессу» может служить алкогольный эксцесс, особенно с употреблением жирной пищи.

Анализируя патогенез АБП и НАЖБП, можно отметить общность ряда звеньев. Это прежде всего активация ПОЛ, окислительный стресс, поражение фосфолипидов мембран митохондрий, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена. Также можно предположить «перекрест» предрасполагающих факторов ожирения, инсулинорезистентности, гиперлипидемии, нарушения кишечного пищеварения.

В разделении АЖБП и НАЖБП существует уязвимый момент – определение гепатотоксичной дозы алкоголя. В нашей стране, как и во всем мире, не может быть абсолютной безопасной дозы. Гепатотоксичность зависит от многих факторов, и, видимо, с этим связан разброс в количестве ежедневного безопасного приема – от 10 до 40 г. При употреблении 210 г в неделю мужчинами и 140 г – женщинами печень считается алкогольной [17].

На важный момент обратили внимание J.B. Schwimmer и соавт. [11] В США НАЖБП чаще встречается у мужчин. Это гендерное различие авторы объясняют не только тем, что у мужчин ИМТ больше, но и тем, что они употребляют алкоголя больше, чем сообщают. Больные, да и их родственники,

занижают количество выпиваемого в 3–4 раза. Получается, что этот важный критерий весьма зыбок. Но, возможно, это и не так трагично, т. к. и при АЖБП, и при НАЖБП отказ от алкоголя является важнейшей позицией [17].

Схожие моменты просматриваются при анализе питания. Так, у трети больных АЖБП отмечают повышенный ИМП. [32] Это можно объяснить добавочными «алкогольными» калориями (1,0 этанола – 7 ккал), стимулированием кислотопродукции алкоголем, приводящее к повышению аппетита. Неконтролируемое потребление пищи под воздействием алкоголя, острых, соленых закусок с избытком животных жиров. Особенно данный феномен проявляется при потреблении пива.

При ХАИ отмечено нарушение липидного обмена, проявляющееся в повышении в крови содержания ТГ и холестерина (ХС). Гиперлипидемия особенно высока при интенсивном алкогольном эксцессе и алкогольном абстинентном синдроме (ААС) [33].

Исследование уровня инсулина в крови при алкоголизме продемонстрировало его повышение, степень повышения четко была ассоциирована с характером поражения печени. Выявлено, что при алкогольной болезни у лиц с повышенной массой тела ИМТ был существенно повышен. Исследование С-пептида подтвердило наличие истинного гиперинсулинизма при АЖДП и АСГ [33].

Избыточное развитие жировой ткани, особенно интраабдоминальной, может способствовать прогрессированию АЖБП вследствие высокого уровня продукции в ней свободных радикалов, фактора некроза опухоли и лептина.

При АЖБП можно выяснить, что доза употребленного алкоголя оказывается больше планируемой, что имеется постоянное желание выпить, прослеживается безуспешность осуществления отказа от приема алкоголя даже в неподходящих ситуациях. Особого внимания заслуживают дефекты социальной и профессиональной деятельности, изменение толерантности, похмельный синдром. При НАЖБП целесообразно попросить пациента составить ретроспективный пищевой дневник.

Объективными маркерами ХАИ служат результаты лабораторных исследований:

- повышение активности в крови Г-ГТ;
- повышение содержания в крови IgA;
- увеличение среднего объема эритроцитов;
- повышение в крови активности АСТ, превышающее АЛТ;
- повышение содержания в крови углеводдефицитного трансферрина.

При НАЖБП и АЖБП пациенты чаще предъявляют жалобы, обусловленные сопутствующей патологией, т. к. сами НАЖБП и АЖБП не имеют специфических клинических признаков. Следует отметить, что в группах больных НАСГ и АСГ имеется различие в излагаемых жалобах и клинических данных. Пациенты с АСГ реже испытывают боли в правом подреберье (или меньше жалуются на них). Астенические жалобы встречаются чаще у лиц с АСГ.

При АЖБП могут быть жалобы, входящие в «синдром выходного дня», при НАЖДП жалобы обусловлены чаще всего дискинезией желчного пузыря и функциональной диспепсией.

Лабораторные показатели цитолиза при АСГ чаще и интенсивнее отражают выраженность активности гепатита.

Лабораторные показатели цитолиза при АСГ зависят от времени, прошедшего с момента употребления алкоголя, но четко уровень ГТТ при АСГ заметно выше, чем при НАСГ. Значимое снижение активности ГТТ в период госпитализации подтверждает алкогольный генез.

Течение и прогноз и НАСГ и АСГ во многом определяют наличие общих факторов прогрессирования, таких как высокая степень ожирения, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, высокая активность печеночных ферментов крови, пожилой возраст, неполноценность питания. Сложение этиологических факторов позволяет назвать ЖДП и стеатогепатит патологией «сочетанного генеза» [34].

Прогрессирование АСГ зависит от длительности ХАИ, количества употребляемого алкоголя, типа употребления, характера питания. Прогноз при АСГ значительно хуже.

Общие звенья патогенеза позволяют обсуждать и общие позиции в подходах к лечению АБП и НАЖБП. В литературе рекомендации имеют нозологичное разграничение. При четкой нозологической принадлежности так и при смешанном генезе терапию начинают с модификации образа жизни. Так, авторитетные рекомендации включают [17]:

- полный отказ от приема алкоголя,
- снижение массы тела при ожирении,
- диету с ограничением жиров и углеводов,
- адекватные физические нагрузки,
- нормализацию показателей углеводного, липидного и пуринового обмена,
- нормализацию микробиоценоза кишечника.

Следует обратить внимание, что акцент сделан на первом тезисе. Отказ от алкоголя способствует снижению веса. Известно, что употребление 4 и более рюмок алкоголя ежедневно увеличивает риск ожирения на 45%.

Поскольку ожирение и инсулинорезистентность – важные факторы развития НАЖДП и НАСГ, основной задачей терапии является уменьшение калорий в диете за счет главным образом жиров и углеводов, увеличение физической нагрузки. Снижение массы тела индивидуализировано. Общими принципами – снижение массы тела медленное (1,5–2 кг/мес), резко ограничивают прием простых углеводов, насыщенных жиров. Диета должна включать достаточное количество пищевых растительных волокон (30–40 г/сут), целесообразно использовать пшеничные отруби, семена льна.

Лечение алкогольной болезни печени включает следующее: отказ от алкоголя, увеличение белка в диете (1,0–1,5 г/кг), увеличение ненасыщенных жирных кислот, применение эссенциальных фосфолипидов, применение средств растительного происхождения, содержащих флавоноиды, препаратов урсодезоксихолиевой кислоты, адеметионин, колхицин.

Отказ от приема алкоголя – важный фактор лечения. Считается, что  $1/3$  снижает дозу спиртного, а  $1/3$  продолжает употреблять в привычном объеме. Прекращают пить, как правило, лица с невысокой толерантностью, с отсут-

ствием или слабым синдромом похмелья, мнительные (кодирование!) и лица с высоким социальным статусом.

Эффективность препаратов, применяемых при лечении НАЖБП, является актуальной, широко обсуждаемой темой. От препарата для лечения НАЖБП ожидают уменьшения выраженности воспаления в печени и позитивного воздействия на поврежденные гепатоциты. При этом он должен обладать антифибротическим действием, препятствуя формированию цирроза печени или замедляя его прогрессирование. Патогенетически обоснованы попытки использования препаратов, увеличивающих чувствительность тканей к инсулину.

В комплекс терапии НАЖБП включено воздействие на инсулинорезистентность. Метформин – препарат из группы бигуанидов, повышающий чувствительность периферических тканей к инсулину являлся объектом ряда исследований. В исследование TONIC было включено 173 ребенка от 8 до 17 лет с диагнозом НАЖБП. Пациенты были рандомизированы на три группы: получавшие метформин, витамин Е и плацебо. После 96 недель наблюдения не отмечено достоверного влияния метформина на уровень трансаминаз и гистологическую картину [35].

Метформин не входит в рекомендации по лечению НАЖБП [36]. По данным систематических анализов небольшого числа исследований убедительных доказательств в поддержку использования антиоксидантов [37], пробиотиков [38] не получено. Авторы, анализируя различные рекомендации, констатируют, что антиоксиданты, антифибротические агенты (витамин Е) и пентоксифиллин не одобрены для лечения НАСГ из-за недостаточной доказательной базы.

Также не считается доказанной эффективность снижения веса при помощи модификации образа жизни или орлистата [39] и хирургических методов лечения ожирения [40].

Дискутабельным остается вопрос об использовании в лечении НАЖБП препаратов УДХК. Авторы кохрановского обзора (2007) полагают, что имеющиеся данные недостаточны для того, чтобы считать препараты УДХК эффективными в лечении этой болезни [41]. В более позднем систематическом обзоре (12 исследований, 6 из которых опубликованы на китайском языке), увидевшем свет в 2013 г., доводов о пользе применения препаратов УДХК получено больше, однако авторы по-прежнему с осторожностью высказываются о роли этих препаратов в лечении НАЖБП [42].

Данные о влиянии УДХК на гистологические изменения противоречивы: несмотря на обнадеживающие результаты китайских авторов [43, цит. по 42], в позднее опубликованном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании использование высоких доз УДХК (23–28 мг/кг/сут) на протяжении 18 месяцев не сопровождалось значимым улучшением гистологической картины, а также лабораторных показателей, за исключением уровня ГГТ [44].

Ряд авторов рассматривают НАЖБП в качестве печеночного проявления метаболического синдрома, в связи с чем выдвигается гипотеза о том, что нормализация липидного обмена может положительно влиять на состо-

яние печени. В открытом рандомизированном исследовании продемонстрировано, что в группе пациентов, принимавших аторвостатин в дозе 20 мг/сут на протяжении 54 недель (63 человека), к концу срока наблюдения биохимические и ультразвуковые признаки поражения печени исчезли в 67% наблюдений, что было достоверно больше, чем среди пациентов, получавших фенофибрат в дозе 200 мг/сут (61 человек) [45].

В другом небольшом (16 наблюдений) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании прием симвастатина в течение года не сопровождался достоверным уменьшением уровня трансаминаз и выраженности гистологических изменений в печени по сравнению с плацебо, несмотря на улучшение показателей липидного обмена [46].

Применение статинов у пациентов с НАЖБП может сопровождаться уменьшением уровня трансаминаз и ГГТ, улучшением ультразвуковой картины, однако об их влиянии на гистологические изменения в печени и выживаемость пациентов с НАЖБП убедительных данных нет. Применение статинов у пациентов с НАЖБП может быть оправдано при сочетании с сахарным диабетом, гиперлипидемией, метаболическим синдромом, при которых эффективность их применения доказана [47].

Пациенты с НАЖБП в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа имеют не только клинические и лабораторные признаки более выраженного поражения печени, но и более выраженные гистологические изменения в печени (дистрофия гепатоцитов и фиброз) [48, 49].

Важным является использование препаратов с гепатопротективным и антиоксидантным эффектом. Важнейшим патогенетически обоснованным, хорошо себя зарекомендовавшим средством, направленным на терапию основных повреждающих звеньев, являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).

ЭФЛ – это фосфатидилхолин, в состав которого входят полиненасыщенные жирные кислоты, главным образом линолевая (около 70%), а также линоленовая и олеиновая. Фосфатидилхолин, содержащий большое количество полиненасыщенных жирных кислот, также обозначают термином «полиенилфосфатидилхолин (РРС)». Здоровый человек получает полиненасыщенные жирные кислоты с пищей, главным образом из растительных масел.

В промышленных целях для создания лекарственных препаратов РРС экстрагируют из соевых бобов. В составе РРС имеет главное значение и составляет 50% 1,2-диглицероилфосфатидилхолин (DLPC). Именно это вещество обладает наиболее высокой биодоступностью и выступает как активный ингредиент лекарственных препаратов ЭФЛ. [50]

Механизм их действия многогранен и складывается из нескольких основных компонентов, таких как [51]:

- мембранопротективное действие: поддержание нормальной текучести и репарации мембран гепатоцитов за счет восстановления их фосфолипидного состава путем встраивания экзогенных молекул фосфолипидов в поврежденные клеточные мембраны;
- антиоксидантный эффект: уменьшение окислительного стресса за счет предотвращения окисления липидов в гепатоцитах;

- подавление процессов воспаления и фиброобразования в паренхиме печени посредством уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1β);
- защита митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения;
- усиление детоксикационного, экскреторного и обменного потенциала гепатоцитов;
- антифибротический эффект: препятствие развитию фиброза и ускорение его обратного развития за счет замедления синтеза коллагена, повышения активности коллагеназы, а также подавления трансформации звездчатых клеток печени в продуцирующие коллаген миофибробласты.

Также в механизме лечебного эффекта эссенциальных фосфолипидов рассматривают [52]:

- интенсификацию восстановления целостности мембраны гепатоцитов за счет усиления синтеза эндогенных фосфолипидов;
- активацию мембранных ферментов;
- уменьшение трансформации клеток Ито в миофибринобластоподобных клетках;
- снижение активности апоптоза;
- обратное развитие ЖДП;
- нормализацию системного липидного обмена.

О.М. Драпкина, В.И. Ивашкин полагают, что применение ЭФЛ можно рассматривать как самостоятельное направление лечения при НАЖБП.

Эссенциальные фосфолипиды убедительно занимают ведущую позицию в группе гастропротекторов. Широкий патогенетический спектр лечебного действия, достоверные положительные результаты клинического применения позволили эссенциальным фосфолипидам занять в России место ведущих гепатопротекторов.

Позитивное влияние на метаболизм клеточных мембран и митохондрий [53–55], антиоксидантный эффект, нормализующее воздействие на липидный обмен является залогом успешного применения эссенциальных фосфолипидов при АЖБП и НАЖБП, учитывая «перекрест»

патогенеза [56, 57]. Более того, доказано, что содержание фосфатидилхолина у пациентов с НАЖБП достоверно снижено по сравнению со здоровыми [58].

Продемонстрирована эффективность ЭФ у пациентов с НАЖБП при длительном приеме. Больные получали 24 недели по 1 800 мг/сут, после чего доза уменьшалась до 900 мг/сут, такая терапия продолжалась еще 48 недель. Результатом явилось достоверное уменьшение уровня АСТ и АЛТ, при этом отмечено умеренное улучшение ультразвуковой картины, а также уменьшение плотности печени по данным ультразвуковой эластометрии (в среднем на 3,1 кПа). Эффективность ЭФ продемонстрирована не только в группе пациентов с НАЖБП, но и при ее сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и смешанной гиперлипидемией [59].

Успешный результат отмечен при сочетании НАЖБП с метаболическим синдромом, при котором риск сердечно-сосудистых осложнений весьма высок, особенно у женщин в период менопаузы.

Рекомендуемая продолжительность применения эссенциальных фосфолипидов: не менее 1 месяца (капсулы), по 1 капсуле 3 раза в день во время еды.

Таким образом, алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – это заболевания, в патогенезе которых много общего. В этом кроется объяснение тому факту, что неотъемлемым звеном терапии патологии печени токсического и метаболического генеза являются эссенциальные фосфолипиды как патогенетически обоснованное, высокоэффективное средство. Эссенциальные фосфолипиды доказали свою эффективность при различных поражениях печени как во многих клинических исследованиях, так и в повседневной практике. Во многом отвечая современным требованиям к гепатопротекторам, эссенциальные фосфолипиды, представленные на российском рынке, можно рекомендовать как гепатопротекторы выбора в терапии алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ob Bj. Nonalcoholic statohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 1980, 55: 434-8.
2. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium medicum: гастроэнтерология*, 2012, 1: 35-40. / Polunina T.E., Maev I.V. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnostics, therapy. *Consilium medicum: gastroenterologia*, 2012, 1: 35-40.
3. Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat. *J. Hepatol.*, 2006, 44: 253-261.
4. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? *PMJ*, 2011, 11: 1038-1046. / Vovk E.I. Therapy of non-alcoholic fatty liver disease in therapist practice: What? When? Where? *RMZ*, 2011, 11: 1038-1046.
5. Павлов Ч., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологические исследования ее ткани. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2007, 1: 90-95. / Pavlov C., Zolotarevsky V.B., Ivashkin V.T. Structure of liver chronic diseases by data of biopsy and morphological studies of its tissue. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2007, 1: 90-95.
6. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *J. Transplantation*, 1993, 55: 807-13.
7. Вельков В.В. Неинвазивные биомаркеры фиброза. До свидания, биопсия? *Клинико-лабораторный консилуум*, 2009, 30: 34-44. / Velkov V.V. Non-invasive fibrosis biomarkers. Good bye, biopsy? *Kliniko-laboratory consilium*, 2009, 30: 34-44.
8. Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine*, 2011, 43: 617-49.
9. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, 2012, 142: 711-725.
10. Tuyama AC, Chang CY. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*, 2012, 4: 266-80.
11. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, and Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*, 2005, 115: 561-5.
12. Marra F. NASH: are genes blowing the hits? *J Hepatol*, 2004 May, 40: 853-6.
13. Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15718-23.
14. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 11070-11075.
15. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*, 2009, 1: 6-14.
16. Henaoui-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, 2012 Feb 1, 482(7384): 179-85.
17. Минущин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии:

- современные рекомендации. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 41: 38-46. / Minishkin O.N., Maslovsky L.V. Therapy of fatty liver disease of various etiology: modern recommendations. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2013, 41: 38-46.
18. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2005, 129: 113-21.
  19. McCullough AJ. Pathophysiology of non alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(1): S17-S29.
  20. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 126: 460-8.
  21. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии. *Consilium medicum: гастроэнтерология*, 2012, 1: 27-34. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. Alcoholic liver disease: mechanisms of development, morphologic manifestations, differential diagnostics and pathogenetic approaches to therapy. *Consilium medicum: gastroenterologia*, 2012, 1: 27-34.
  22. Немцов А.В., Шельгин К.В. Потребление алкоголя в России: 1956–2012. Сообщение 2. *Вопросы наркологии*, 2015, 5. / Nemtsov A.V., Shelygin K.V. Alcohol consumption in Russia: 1956-2012. Message 2. *Voprosy narkologii*, 2015, 5.
  23. Моисеев В.С. проблемы диагностики и лечения алкоголь-ассоциированной патологии. Лекции для практикующих врачей. XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2004. С. 370-381. / Moiseev V.S. Problems of diagnostics and therapy of alcohol-associated pathology. Lectures for practicing doctors. XI Russian National Congress "Man and Drug", M., 2004. P.370-381.
  24. Костюкевич О.И. Алкогольное поражение печени: социальное звучание, клинические последствия и аспекты патогенетической терапии, *РМЖ*, 2007, 2: 62-67. / Kostyukevich O.I. Alcoholic liver lesion: social meaning, clinical consequences and aspects of pathogenetic therapy, *RMZ*, 2007, 2: 62-67.
  25. Махов В.М. Диагностика и лечение алкоголь-зависимой патологии органов пищеварения. М., 2005. 24 с. / Makhov V.M. Diagnostics and therapy of alcohol-dependent pathology of the digestive tract organs. M., 2005. 24 p.
  26. Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии и гепатологии*, 2003, 2: 13-20. / Khazanov A.I. Important problem of modern society – alcoholic liver disease. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii i Hepatologii*, 2003, 2: 13-20.
  27. Gronback M, Jeksen MK, Lohansen D et al. Intake of beer, wine and spirit and risk of heavy drinking and alcoholic cirrhosis. *Biol. Res*, 2004, 37(2): 195-200.
  28. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое рук. Перевод с англ. Под ред. З.Т. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: Гэотар-Мед, 2002. 859 с. / Sherlok S., Duli J., Liver and biliary tracts disease: practical guidance. Translation from Engl. Ed. by Z.T. Aprosina, N.A. Mukhin. M.: Geotar-Med, 2002. 859 p.
  29. Маер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. М.: Гэотар-Мед, 2004. С. 720. / Maer K.P. Hepatitis and consequences of hepatitis: Transl. from Germ. M.: Geotar-Med, 2004. P.720
  30. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. М.: «МЕДпресс-информ», 2009. 199 с. / Gerok V., Blyum H.E. Liver and biliary system diseases. M.: MEDpress-inform, 2009. 199 p.
  31. Моисеев С.В. Поражение внутренних органов при алкогольной болезни. *Врач*, 2004, 9: 15-18. / Moiseev S.V. Visceral injuries at alcoholic disease. *Vrach*, 2004, 9: 15-18.
  32. Захарченко В.М. Пищевое поведение, ожирение и алкоголь Сборник материалов к 1-му Междисциплинарному научному конгрессу «Человек и алкоголь – 2007». СПб.: Реноме, 2007: 44-52. / Zakharchenko V.M. Nutritional conduct, obesity and alcohol. Information package to 1<sup>st</sup> Interdisciplinary Scientific Congress "Man and Alcohol – 2007". SPb: Renome, 2007: 44-52.
  33. Махов В.М., Гитель Е.П., Угрюмова Л.Н. Оценка гормонопродуцирующей функции поджелудочной железы при хроническом алкоголизме. *Лабораторное дело*, 1987, 1: 16-21. / Makhov V.M., Gitel E.P., Ugryumova L.N. Evaluation of hormone-producing function of the pancreatic gland in chronic alcoholism. *Laboratornoye Delo*, 1987, 1: 16-21.
  34. Драпкина О.М. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза. *Consilium medicum (приложение гастроэнтерология)*, 2009, 2: 3-5. / Drapkina O.M. Application of essential phospholipids in complex therapy of steatohepatitis of combined genesis. *Consilium medicum (appendix Gastroenterologia)*, 2009, 2: 3-5.
  35. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, 305: 1659-1668.
  36. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, 55: 2005-2023.
  37. Lirussi F, Azzalini L, Orlando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1. Art. No.: CD004996. DOI: 10.1002/14651858.CD004996.pub3.
  38. Lirussi F, Mastropasqua E, Orlando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1. Art. No.: CD005165. DOI: 10.1002/14651858.CD005165.pub2.
  39. Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, Issue 6. Art. No.: CD003619. DOI: 10.1002/14651858.CD003619.pub3.
  40. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Issue 1. Art. No.: CD007340. DOI: 10.1002/14651858.CD007340.pub2.
  41. Orlando R, Azzalini L, Orlando S, Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1. Art. No.: CD005160. DOI: 10.1002/14651858.CD005160.pub2.
  42. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*, 2013 Sep 23, 13: 140.
  43. Hong-juan Z. Effect of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis. *Med Innov China*, 2010, 7(32): 85-86.
  44. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, Zeuzem S, Hein J, Berg T. High-dose Ursodeoxycholic acid therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*, 2010, 52(2): 472-479.
  45. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Gioulame OI, Liberopoulos EN, Karagiannis A et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Current Medical Research and Opinion*, 2006, 22(5): 873-83.
  46. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomised placebo controlled trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2009, 43(10): 990-4.
  47. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, Issue 12. Art. No.: CD008623. DOI: 10.1002/14651858.CD008623.pub2.
  48. Puchakayala BK, Verma S, Kanwar P, Hart J, Sanivarapu RR, Mohanty SR. Histopathological differences utilizing the nonalcoholic fatty liver disease activity score criteria in diabetic (type 2 diabetes mellitus) and non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*, 2015 Nov 8, 7(25): 2610-8.
  49. Boon-Bee Goh G, Pagadala MR, Dasarathy J et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clinical*, 2015, 3: 141-145.
  50. Schumacher K. Дилнолеоилфосфатидил-холин – основной элемент Эссенциале? *Consilium medicum. Гастроэнтерология*, 2010, 8: 3-7. / Shumacher K. Dilinoleophosphatidylcholine – the main component of Essentiale? *Consilium medicum. Gastroenterologia*, 2010, 8: 3-7.
  51. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2002, 2: 28-31. / Gundermann K. Most recent data about mechanisms of action and clinical effectiveness of essential phospholipids. *Klin. Perspektivy Gastroenterologii, gepatologii*, 2002, 2: 28-31.
  52. Ивашкин В.Т., Федоскина Е.А., Маевская М.В. и соавт. Сфера применения эссенциальных фосфолипидов. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2008, 5: 3-8. / Ivashkin V.T., Fedoskina E.A., Maevskaya M.V. et al. Sphere of application of essential phospholipids. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2008, 5: 3-8.
  53. Вялов С.С. Жировая болезнь печени: особенности патогенеза, диагностика и терапевтический потенциал. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*, 2014, 8: 72-77. / Vyalov S.S. Fatty liver disease: peculiarities of pathogenesis, diagnostics and therapeutic potential. *Consilium medicum. Gastroenterologia*, 2014, 8: 72-77.
  54. Курилович С.А., Кручинина М.В., Громов А.А. и др. Обоснование применения эссенциальных фосфолипидов при хронических заболеваниях печени: динамика электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 11: 46-52. / Kurilovich S.A., Kruchinina M.V., Gromov A.A. et al. Justification of essential phospholipids application in chronic liver diseases: dynamics of electric and visco-elastic erythrocyte parameters. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*, 2010, 11: 46-52.
  55. Delaunay J. Molecular basis of red cell membrane disorders. *Acta Haematol*, 2002, 108: 210-218.
  56. Буеверов А.О., Ешау В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза. *Клин. перспект. гастроэнтерол. и гепатол.*, 2008, 1: 17-22. / Bueverov A.O., Eshau V.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Essential phospholipids in a complex therapy of combined genesis steatohepatitis. *Klin. Perspekt. Gastroenterol. i Gepatol.*, 2008, 1: 17-22.
  57. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*, 2015. 08: 20-27. / Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Modern and perspective approaches to diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*, 2015. 08: 20-27.
  58. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при НАЖБП. *РЖГТ*, 2012, 1: 45-56. / Shulpekova Y.O. Pathogenetic lipid meaning for NAFLD. *RZGG*, 2012, 1: 45-56.
  59. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaberi MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol*, 2015 Sep-Dec, 16(3-4): 99-104.