

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – многофакторное заболевание. В связи с этим лечение НАЖБП включает в себя применение лекарственных средств из разных групп: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, статины, S-аденозилметионин, урсодезоксихолевую кислоту, эссенциальные фосфолипиды, метадоксин, глицирризиновую кислоту, препараты растительного происхождения, витамин Е и некоторые другие. В частности, оправданно использование средства (гепатопротектора) Гепагард Актив®, обладающего высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью при его использовании.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, БАД Гепагард Актив®.

R.G. Myazin, PhD in medicine, Volgograd State Medical University
MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multifactorial disease. Therefore, the treatment of NAFLD involves the use of drugs from different groups: omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins, S-adenosylmethionine, ursodeoxycholic acid, essential phospholipids, metadoxine, glycyrrhizic acid, herbal products, vitamin E and some others. In particular, the use of Hepaguard Active®, which has a high safety profile and good tolerability for use, is justified.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, biologically active additive Hepaguard Active®.

Сегодня заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в мире у взрослого населения регистрируется на уровне от 20 до 33% в разных странах [1–3]. В Российской Федерации частота НАЖБП составляет 27%, что выводит ее на первое место среди заболеваний печени – 71,6%. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом (МС) [4–7].

НАЖБП – это самостоятельная нозологическая единица, включающая в себя спектр клинко-морфологических изменений паренхимы печени: стеатоз (жировая дистрофия), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (ЦП) [2, 7].

Единого механизма развития НАЖБП не существует, так как заболевание является сложным многофакторным процессом. В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах. Происходит повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот, повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени [7]. В прогрессировании НАЖБП важную роль играет активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) с одновременной депрессией ферментов антиоксидантной защиты печени (АОЗ). Развитие воспаления на фоне стеатоза (или оксидативный стресс) при переходе НАЖБП в стадию НАСГ ведет к повреждению мембран гепатоцитов и избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов. Следовательно, обеспечение стабилизации мембран и применение антиоксидантов выглядит логичным у пациентов с НАСГ [7–10]. В качестве патогенетического звена рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена – лептина, адипонектина [11].

В последние годы изучается проблема наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП и быстрым темпом прогрессирования фиброза печени [12, 13]. К развитию характерных изменений в печени могут приводить и токсические воздействия: прием лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, НПВП, некоторых антибиотиков), влияние химических веществ (мышьяка, тетрахлорида углерода, хлороформа, свинца, фосфора, тетрахлорэтана и др.). Кроме того, в патогенезе НАЖБП играет роль быстрое уменьшение массы тела, синдром мальабсорбции, длительное парентеральное питание [14].

НАЖБП нередко протекает бессимптомно и диагностируется случайно. В клинической картине на первый план выходят симптомы метаболического синдрома: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия. Часть пациентов имеет неспецифические жалобы на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подреберья без связи с приемом пищи.

В тех случаях, когда НАЖБП приводит к развитию ЦП, появляются симптомы, которые служат проявлением печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, энцефалопатия [15].

Диагностика НАЖБП зачастую выявляет ожирение у больных. При стеатозе и НАСГ печень умеренно увеличена. При выраженном фиброзе печень плотная, на стадии цирроза выявляются телеангиоэктазии, спленомегалия, асцит [16].

В биохимическом анализе крови может быть выявлено повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТП, ЩФ и билирубина. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значе-

ний более чем в 2 раза, однако нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени [17]. Уровни ГГТП и ЩФ повышены не более чем в два раза. Иногда выявляется повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции в 1,5–2 раза. У пациентов с ЦП, наряду с описанными выше изменениями, при нарушении синтетической функции печени выявляется снижение уровня альбумина и удлинение протромбинового времени, повышение уровня общего билирубина. Повышенное содержание триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) является характерным проявлением МС при НАЖБП [17].

Единого механизма развития НАЖБП не существует, так как заболевание является сложным многофакторным процессом. В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах

К ультразвуковым признакам НАЖБП относят диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, а также нечеткость сосудистого рисунка. В диагностике НАЖБП также применяют компьютерную и магнитно-резонансную томографию (КТ и МРТ) [7].

Для диагностики НАЖБП проводится биопсия печени. Шкала активности НАЖБП (NAS, 2005) в баллах от 0 до 8 с высокой достоверностью подтверждает наличие НАЖБП, позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени.

К неинвазивным способам диагностики НАЖБП относят тесты ФиброМакс, ФиброМетр, а также эластометрию печени. Данные методы позволяют с высокой долей достоверности дифференцировать стадии фиброза печени между собой (F0–F4) [7].

В процессе диагностики НАЖБП следует исключить другие причины поражения печени – алкогольную болезнь печени, инфицирование вирусами гепатита В и С, аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз, наследственный гемохроматоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина, лекарственное поражение печени, болезнь Вильсона – Коновалова [7].

Для успешного лечения НАЖБП рекомендована модификация образа жизни пациента и прежде всего – постепенное снижение массы тела, сбалансированная диета, терапия с ограничением жиров и углеводов и адекватные физические нагрузки [8].

Развитие стеатоза и стеатогепатита является мульти-модальным процессом, поэтому сегодня исследуется сразу несколько перспективных схем лечения, таких как лечение тиазолидиндионами (ТЗД), применение римонобанта, который может иметь плеiotропные эффекты в лечении НАЖБП. Предлагается использовать витамин Е в

дозе 400 мг в сутки однократно, поскольку есть доказательства, что он может улучшить гистологию печени. Рассматривается возможность лечения пиоглиситазоном больных, у которых НАСГ подтвержден биопсией. В настоящее время изучаются свойства нового потенциально высокоэффективного препарата GFT505 – двойного агониста рецепторов PPAR α и δ [8].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты являются препаратами первой линии для лечения повышенного уровня триглицеридов у пациентов с НАСГ, однако считать их препаратами выбора для терапии НАЖБП/НАСГ до получения данных рандомизированных клинических исследований преждевременно [7].

Статины рекомендуется назначать с целью коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП/НАСГ, однако данные клинических исследований о влиянии статинов на НАЖБП не получены [7].

S-аденозилметионин образуется из метионина в процессе АТФ-зависимой реакции, катализируемой метионин-аденозилтрансферазой, и участвует в процессах трансметилирования в организме. S-аденозилметионин обычно применяется в дозе 400 мг 2 раза/сут [18]. Антиоксидантное действие S-аденозилметионина служит обоснованием для его применения при НАЖБП, однако убедительных данных о его клинически значимом долгосрочном положительном влиянии на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ в настоящее время не получено [7].

Доказана эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении НАЖБП, в частности НАСГ. Прием урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–30 мг/кг массы тела ежедневно в течение 24–48 недель приводит к достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз [19]. Однако убедительных данных о положительном влиянии УДХК на некровоспалительные изменения и фиброз печени, а также на долгосрочный прогноз пациентов с НАЖБП не получено [7].

НАЖБ нередко протекает бессимптомно и диагностируется случайно. В клинической картине на первый план выходят симптомы метаболического синдрома: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия

Эссенциальные фосфолипиды обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием и способны восстанавливать целостность клеточных мембран. Их применение при НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижает уровень сывороточных трансаминаз. В зависимости от соотношения количеств линолевой и линоленовой кислот у препаратов эссенциальных фосфолипидов могут отмечаться дополнительные свойства (например, гиполипидемические) [9, 20]. Убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии эссенциальных фосфолипидов на течение НАСГ в настоящий момент пока не получено [7].

Метадоксин представляет собой синтетический препарат, который в настоящее время применяется у пациентов с алкогольной болезнью печени. Метадоксин повышает активность ферментов, участвующих в метаболизме этанола, восстанавливает соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот в плазме, уменьшает повреждающее действие свободных радикалов, способствует поддержанию нормального уровня АТФ и глутатиона в клетке, способствует восстановлению редокс-потенциала клеток. Кроме того, метадоксин способствует уменьшению накопления триглицеридов и жирных кислот в клетках печени, таким образом, оказывая влияние на процессы некроза и апоптоза гепатоцитов [21]. Убедительных данных о клинически значимом положительном влиянии метадоксина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено [7].

Глицирризиновая кислота ингибирует воспалительные реакции, а также уменьшает сосудистую проницаемость, обладает антипролиферативным и антикиноновым эффектами. Предположительный механизм ее противовоспалительного действия – ингибирование протеинкиназы С, блокирующей рецепторы лейкоцитов CD4+, что приводит к уменьшению воспалительного процесса. Противовоспалительное действие также связывают с ее псевдокортикоидным эффектом: глицирризиновая кислота ингибирует 11 β -оксистероиддегидрогеназу (катализирует переход кортизола в кортизон), что приводит к увеличению кортизола в крови и уменьшению иммуносупрессорного действия кортизона. Антиоксидантную активность глицирризина связывают с блокированием усиленного перекисного окисления липидов через фосфорилирование 5-липооксигеназы. Глицирризиновая кислота способна связываться с прооксидантом простагландином E₂ и инактивировать ферменты, инициирующие перекисное окисление липидов [22]. Однако убедительных данных о ее долгосрочном положительном влиянии на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ в настоящее время не получено [7].

Для успешного лечения НАЖБП рекомендована модификация образа жизни пациента и прежде всего – постепенное снижение массы тела. Целесообразно сочетание сбалансированной диетотерапии с ограничением жиров и углеводов и адекватных физических нагрузок

Препараты растительного происхождения также обладают возможной эффективностью в лечении НАЖБ. Проводилась оценка препаратов на основе расторопши, основными действующими компонентами которой являются силимарин и особенно силибинин. Имеются данные о противовоспалительных и антифибротических свойствах силибинина, что актуально в лечении неалкогольного стеатогепатита у пациентов с ожирением. В одном небольшом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с НАСГ получали препарат на основе растороп-

ши, и в этой группе было отмечено снижение суточных трансаминаз [23], однако убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии силибинина на течение НАСГ пока не получено [7].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты являются препаратами первой линии для лечения повышенного уровня триглицеридов у пациентов с НАСГ, однако считать их препаратами выбора для терапии НАЖБП/НАСГ до получения данных рандомизированных клинических исследований преждевременно

Таким образом, в настоящее время фармакотерапия НАЖБП активно разрабатывается и требует поиска современных и эффективных методов лечения.

Одним из метаболических средств, включающих в себя сразу несколько эффективных компонентов для лечения НАЖБП, является комбинированный гепатопротектор БАД Гепагард Актив®, обладающий хорошей переносимостью при его использовании. БАД к пище Гепагард Актив® включает в себя активные ингредиенты: эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин Е [24].

Эссенциальные фосфолипиды, входящие в состав средства Гепагард Актив®, необходимы для улучшения функционального состояния печени и поддержания ее детоксикационной функции.

Важную роль в нормализации функций печени играет содержащийся в БАД Гепагард Актив® L-карнитин. Он способствует катаболическим превращениям жирных кислот за счет активации митохондрий, где жиры окисляются в процессе β -оксидации, защищает печень от жировой инфильтрации и способствует усилению синтеза антиатерогенных липопротеидов высокой плотности.

Витамин Е, являясь антиоксидантом, взаимодействует с эссенциальными фосфолипидами, защищая мембраны гепатоцитов от повреждающего действия свободных радикалов, что позволяет сохранить целостность печеночных клеток.

В ряде проведенных клинических исследований было установлено, что композиция активных веществ, содержащаяся в БАД Гепагард Актив® (фосфолипиды, L-карнитин, витамин Е), эффективно сочетает фармакодинамические эффекты фосфолипидов с витамином Е и липотропное действие L-карнитина. БАД Гепагард Актив® обладает мембрано-протекторным и липотропным действием [25, 26].

БАД Гепагард Актив® назначалась пациентам с НАЖБП и дисбактериозом кишечника, у которых после курсового приема отмечалось улучшение функции печени за счет повышения ее белково-синтетической функции, нормализации липидного профиля и уменьшения выраженности астеновегетативного синдрома. При этом у пациентов была отмечена нормализация микрофлоры кишечника по результатам бактериологического исследования и при количественном определении представителей основных бактериальных групп в кале методом ПЦР, что позволило

предположить наличие у гепатопротектора Гепегард Актив® нормализующего действия на состояние кишечного микробиоценоза и пребиотического эффекта [27].

Областью применения БАД к пище Гепегард Актив® является его использование в комплексной терапии с целью [24]:

- уменьшения жировой дистрофии печени;
- снижения уровня триглицеридов и общего холестерина;
- защиты клеточных мембран от продуктов перекисного окисления липидов;
- активизации антиоксидантной системы печени;
- повышения детоксикационной функции печени;
- поддержания функциональной деятельности нервной системы;
- нарушения микробиоценоза кишечника на фоне ожирения.

БАД к пище Гепегард Актив® применяется у взрослых пациентов по 1 капсуле 3 раза в день во время приема пищи. Продолжительность курса применения составляет от 1 до 3 месяцев и более.

Л-карнитин способствует катаболическим превращениям жирных кислот за счет транспорта жирных кислот в митохондрии

В заключение следует подчеркнуть, что использование БАД Гепегард Актив® в комплексной терапии НАЖБП, наряду с другими группами рекомендованных средств, позволяет устранить проявления этого распространенного заболевания и избежать его прогрессирования при регулярном профилактическом использовании.



ЛИТЕРАТУРА

1. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015. 313 (22): 2263–73.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012. 142 (7): 1592–1609.
3. Ratzliff V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *Journal of Hepatology*. 2015. 62 (1 Suppl): S65–75.
4. Feldstein AE et al. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2006; 44: 27–33.
5. Hamaguchi M, Koima T, Takeda N et al. The metabolic syndromes a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 772–8.
6. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(5):1343–51.
7. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации (под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина). М.: РОПНП, 2015.
8. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Учебно-методическое пособие. М.: Медиа медука, 2014. 32 с.: ил.
9. Мязин Р.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии. Медицинский совет, 2014, 13. С. 18–20.
10. Мязин Р.Г. Гипохолит натрия в лечении больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Дисс. канд. мед. наук. Волгоград: ФГБОУ ВО ВолГМУ, 2006.
11. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2010; 1: 4–13.
12. Day CP, Anstee QM, Targher G. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. 10. 330–44.
13. Spalding KL, Arner E, Westermark PO. Dynamics of fat cell turnover in humans *Nature*. 2008. 453(7196), 5. 783–7.
14. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2012; 22(3): 38–48.
15. Mc Cullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH *Hepatology*. 2013. 58, 5. 1644–54.
16. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М-Вести, 2005. 536 с.
17. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades *World J. Hepatol.* 2014. 12, 6. 894–900.
18. Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, Dasarthy S, Gruca LL, Bennett C, Duenas C, Lopez R. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *ClinSci (Lond)*. 2011. 121, 4. 179–89.
19. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, Yue-fang Ye, Lin Zheng, Yi-da Yang, You-ming Li, Xi Jin. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review *BMC Gastroenterol.* 2013. 13. 140.
20. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии. 2010. 3. С. 3–11.
21. Feher J, Vali A, Blazovics A, Lengyel G. The Beneficial Effect of Metadoxine (Pyridoxine-pyrolidone-carboxylate) in the Treatment of Fatty Liver Diseases *J. Intern. Med. Res.* 2003. 31. 537–51.
22. Ming LJ, Yin AC. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid *Nat Prod Commun.* 2013. 8, 3. 415–18.
23. Ka SO, Kim KA, Kwon KD. Silibinin attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes through a potential upregulation of the insig pathway *Int. J. Mol. Med.* 2009. 23, 5. 633–37.
24. Гепегард Актив®. Официальная инструкция по применению. Энциклопедия РЛС. https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_41297.htm.
25. Отчет о НИР: Исследование эффективности биологически активной добавки к пище (БАД) «Гепегард Актив» в профилактике метаболических изменений и ожирения у лиц групп риска по развитию жирового гепатоза. 2014. <https://medi.ru/info/2818/>.
26. Несина И.А., Лютевич А.А. Гепегард Актив: оценка эффективности в группе риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2 (16). 2015.
27. Северно-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова. Отчет о НИР: новые свойства известного гепатопротектора. *Медицинский совет*, 9, 2016. С. 5.