

## Эссенциальные фосфолипиды в лечении жирового гепатоза



**Гундерманн Карл-Йозеф (Gundermann Karl-Josef) — доктор биологических наук, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии Фармакологического института Щецинского медицинского университета (Польша). Научный сотрудник отделения трансплантологии в хирургической клинике Боннского университета (Германия).**

21–22 апреля 2016 г. в Ижевске в Доме дружбы народов прошла XXIII Межрегиональная научно-практическая конференция Российского научного медицинского общества терапевтов, приуроченная к 135-летию со дня рождения выдающегося отечественного врача и ученого В. Ф. Зеленина. В рамках конференции прозвучали 80 докладов и сообщений по самому широкому спектру вопросов. Мероприятие посетил и выступил на нем профессор Карл-Йозеф Гундерманн (Германия).

По всему миру примерно у 30% населения в тот или иной период жизни возникает ожирение печени, которое, согласно данным литературы, в 30% случаев переходит в стадию так называемого неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) — состояния в общем-то обратимого. Тем не менее приблизительно у 20% пациентов стеатогепатит переходит в стадию фиброза, затем в цирроз с формированием печеночной недостаточности и возможным развитием гепатоцеллюлярной карциномы в дальнейшем.

Из-за риска прогрессии заболевания и потенциальных осложнений нужно начинать терапию ожирения печени немедленно. Согласно данным международных публикаций, избыточный вес, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа являются основными факторами риска повышения распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Говоря о России, стоит упомянуть об исследованиях, проведенных академиком Владимиром Трофимовичем Ивашкиным, результаты последнего из них были опубликованы в прошлом году (табл. 1).

Основные факторы риска развития НАЖБП — гиперлипидемия, абдоминальное ожирение, ожирение и наличие сахарного диабета 2 типа. Они едины для всего мира и для России. Развитие НАЖБП сопряжено с повышенным уровнем триглицеридов. Но очень часто из виду упускают, что одновременно снижается уровень фосфатидилхолинов в мембранах клеток печени. Поэтому, снижая уровень триглицеридов, нужно повышать концентрацию фосфатидилхолинов.

Как мы диагностируем НАЖБП? Пациенты могут предъявлять субъективные жалобы, связанные с нарушением пищеварения, может быть выявлено увеличение печени при физикальном осмотре, или картина стеатоза может быть обнаружена при УЗИ. Для дифференциальной диагностики необходимы дополнительные исследования. Сегодня мы все чаще говорим об ожирении печени как о проявлении метаболического синдрома (избыточная масса тела или абдоминальное ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия и гипертония). Конечно, диагноз НАЖБП ставится методом исключения. Это значит, что нужно исключить вторичные причины, например вирусный гепатит или алкогольную болезнь печени (АБП). Если говорить о специфическом маркере НАСГ, то самым перспективным на сегодняшний день является цитокератин 18.

Наиболее распространенная шкала активности НАЖБП в настоящее время — Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score. Это алгоритм расчета коэффициента фиброза, включающий такие параметры, как возраст, ИМТ, соотношение АСТ/АЛТ, тромбоциты. Группу риска составляют мужчины старше 45 лет и женщины старше 50 лет, люди с ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> при наличии неблагоприятных факторов окружающей среды и при неправильных образе жизни и питания (например, если человек употребляет много напитков с высоким содержанием фруктозы).

Имеют значение и висцеральное ожирение, пониженный уровень ЛПВП, инсулинорезистентность и сахарный диабет. Кроме того, у некоторых пациентов может быть генетическая

Таблица 1

**Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в России по результатам исследования DIREG 2 [2]**

Регион	НАЖБП в целом	Неалкогольный стеатоз печени	Неалкогольный стеатогепатит	Цирроз печени
1. Юг России	19,7	15,6	3,9	0,2
2. Центральноевропейская часть	26,7	22,2	3,7	0,8
3. Волжский регион	30,3	24,9	4,2	1,2
4. Уральский регион	24,5	18,0	5,8	0,7
5. Сибирский регион	31,6	24,9	5,9	0,8
P <sub>1-3</sub>	< 0,001	< 0,001	0,5	< 0,001
P <sub>1-5</sub>	< 0,001	< 0,001	0,0003	0,002

предрасположенность к НАЖБП. Важны также гистологические признаки: полная дистрофия, фиброз, выявленный при биопсии. В общемировых практических стандартах говорится только о НАЖБП, но в реальной жизни чаще всего приходится сталкиваться с сочетанием заболеваний, например НАЖБП и АБП. Это значит, что необходимо проводить терапию одновременно двух патологий. Единственными стандартными рекомендациями, принятыми по всему миру, на сегодняшний день являются диета и физические упражнения.

Если говорить о медикаментозной терапии, то тиазолидиндионы снижают инсулинорезистентность, уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ), воспаление. Но НАЖБП в большинстве случаев предполагает долгосрочную терапию, а тиазолидиндионы не рекомендуются для длительного применения, поскольку при этом повышается риск кардиотоксичности и других побочных эффектов. Поэтому выбор тиазолидиндионов неверен.

Что можно сказать про урсодезоксихолевую кислоту (УДХК)? В первые годы после появления УДХК были проведены очень интересные исследования, которые продемонстрировали ее эффективность. Однако более поздние двойные слепые клинические исследования не подтвердили первые положительные результаты действия УДХК. В итоге она не рекомендуется для терапии НАЖБП ни Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени, ни Американской коллегией гастроэнтерологов.

Перейдем к эссенциальным фосфолипидам (ЭФЛ). Во многих странах этот термин не используют. В США, например, употребляют термин «полиенилфосфатидилхолин», в Китае — «полиенфосфатидилхолин». Кроме того, термин ЭФЛ больше не защищен патентом, поэтому любая компания может назвать свой препарат ЭФЛ, хотя на самом деле он не будет иметь ничего общего с теми ЭФЛ, о которых идет речь в данной статье. Под ЭФЛ мы подразумеваем фракцию очищенных экстрагированных соевых бобов со степенью очистки минимум 76% (табл. 2).

Сравнивая препараты, которые называются ЭФЛ, например Эссливер форте и Эссенциале форте, можно отметить значительную разницу между ними в коэффициенте очистки. Пациент может сказать: «Ну и что? Эссливер форте гораздо дешевле, я просто буду принимать больше таблеток». Но этот подход глубоко ошибочен, потому что при такой низкой степени очистки фосфатидилхолина кинетический эффект совершенно другой.

Что можно сказать по профилю безопасности ЭФЛ? Food and Drug Administration (FDA)<sup>1</sup> присвоила препарату Эссенциале форте статус общепризнанно безопасного. Это значит, что вещество не подлежит дорыночному рассмотрению и утверждению FDA, поскольку оно признано безопасным для использования в соответствии с предполагаемыми условиями применения квалифицированными специалистами. Отсутствует максимально переносимая доза, определенная экспертным советом FDA. Отмечено, что большинство пациентов переносят прием 40 г фосфатидилхолина (85%) в сутки без каких-либо побочных эффектов.

Нет никакого риска возникновения токсичности Эссенциале форте. Благодаря тщательному процессу очистки не остается соевого белка (или его количество меньше предела обнаружения, равного 0,4 мг/кг) и, соответственно, отсутствует риск развития аллергических реакций на сою.

На сегодняшний день известны 163 экспериментальных исследования с использованием 46 моделей, проведенных

на 8 различных видах животных, т. е. препарат очень хорошо изучен с фармакологической точки зрения.

Основные функции и значение ЭФЛ:

- являются высокоэнергетическими структурными и функциональными составляющими всех биологических мембран;
- влияют на клеточную дифференцировку, пролиферацию и регенерацию;
- поддерживают активность и активируют связанные с мембраной белки, такие как ферменты (например, цитохромоксидаза) и рецепторы (например, киназы);
- являются донором полиненасыщенных жирных кислот — исходного материала для эйкозаноидов;
- эмульгируют жир в ЖКТ и желчи;
- снижают повышенную агрегацию эритроцитов и тромбоцитов;
- влияют на иммунологические реакции на клеточном уровне;
- трансформируют нейтральный жир и холестерин в лучше метаболизируемые формы.

Основные доказанные механизмы действия ЭФЛ: снижение неестественного апоптоза и окислительного стресса, уменьшение перекисного окисления липидов, снижение накопления жира и активности воспаления в печеночной ткани, улучшение функционирования митохондрий и т. д. Кроме того, есть много данных, подтверждающих противотуморозный эффект ЭФЛ. На сегодняшний день имеется более 270 клинических исследований, в том числе включающих данные с гистологическим улучшением. В последнее время появились новые исследования, в которых рассматривается применение ЭФЛ при жировой инфильтрации печени, хронических гепатитах, токсическом поражении печени. На данный момент в них приняли участие 16 489 пациентов.

Основные виды терапии НАЖБП представлены в таблице 3. В будущем необходимо проведение сравнительных исследований различных видов комбинаторной терапии по гистологическим признакам.

Наиболее высокими уровнем доказательности и степенью рекомендации обладают физические упражнения и адекватная диета, терапия сахарного диабета 2 типа (при его наличии), статины (при ассоциированной с НАЖБП дислипидемии). Так как заболевания печени ассоциированы с повреждением гепатоцеллюлярной мембраны, а ЭФЛ эффективно восстанавливают саму мембрану и связанные с ней функции, то применение ЭФЛ также обязательно должно рассматри-

Таблица 2

**Процент содержания фосфатидилхолина в препаратах Эссенциале форте и Эссливер форте (по данным [1])**

Характеристики	Эссенциале форте	Эссливер форте*
Степень очистки фосфатидилхолина, %	76	29
Суточный объем чистых эссенциальных фосфолипидов, мг	1368	522

\* + витамины B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>.

<sup>1</sup> Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. — Примеч. ред.

Основные виды терапии неалкогольной жировой болезни печени [4]

Вид терапии	Результат улучшения	Уровень доказательности	Степень рекомендации
Снижение веса (физические упражнения)	гистологически/биохимически	1	A
Метформин (при сахарном диабете 2 типа)	биохимически	2	B
Статины (при дислипидемии)	визуализацией/биохимически	2	B
Эссенциальные фосфолипиды	гистологически/визуализацией/биохимически	2	B
Эзетимиб	гистологически/ биохимически	2	B
Витамин E	биохимически	2	B/C
Пентоксифиллин	гистологически/биохимически	3	B/C
Орлистат	гистологически/биохимически	3	B/C
Пиоглитазон	гистологически/биохимически	2	D
Экстракт плодов расторопши пятнистой	гистологически/биохимически	3	C
Пробукол	биохимически	3	C
Арабинозиды	гистологически/биохимически	3	C
Урсодезоксихолевая кислота	биохимически	3	C
Пробиотики	биохимически	3	C
S-аденозилметионин	биохимически	3	D
Бетаин	гистологически/биохимически	4	D
Агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида	гистологически/визуализацией/биохимически	—	—
$\alpha$ - и $\beta$ -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом	гистологически/визуализацией/биохимически	—	—
Обетихоловая кислота	гистологически	—	—

Рис. Эссенциальные фосфолипиды при алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени: систематический обзор двойных слепых исследований [3].

\* Клинические симптомы и биохимические переменные.

\*\* У 41 из 100 пациентов показаны наличие улучшения и ответа на терапию

1) Knüchel F. et al.: Med. Welt. 1979; 30: 411–416	n = 25/25
2) Schüller Pérez A. et al.: Med. Welt. 1985; 36: 517–521	n = 20/20
3) Gonciarz Z. et al.: Med. Chir. Digest. 1988; 17: 61–65	n = 15/15
4) Marios Z. et al.: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1990; 2: 351–355	n = 53/51
5) Li J. et al.: Infect. Dis. Information. 2000; 13: 180–182	n = 24/12
6) Lieber C. S. et al.: Clin. Exp. Res. 2003; 27: 1757–1764	n = 202/210
I. Влияние на общую клиническую эффективность*: 4 исследования (1–3, 5): $p = 0,03^{**}$	
II. Влияние на гистологию: 3 исследования (3, 4, 6): $p = 0,02$	
III. Влияние на смертность: 1 исследование (4): $p = 0,07$	

ваться для их лечения. Об этом свидетельствуют результаты субъективных, клинических, биохимических и гистологических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

- Василенко И. А., Долгова Г. В., Сорокоумова Г. М., Хайретдинова М. Н. и др. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов «Эссенциале Форте Н», «Фосфоглив», «Эссливер Форте» // Рус. мед. журн. 2013. № 13. С. 681–684.
- Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Труханов А. С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREC 2 //

Теперь скажем несколько слов об АБП. Конечно, главное — это воздержание пациента от алкоголя, прием поддерживающих препаратов. В США АБП является третьей по распространенности причиной пересадки печени. Так как ЭФЛ восстанавливают поврежденные мембраны, они должны назначаться для лечения и АБП, и НАЖБП (рис.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждения мембран гепатоцита представляют собой универсальный, но хорошо поддающийся лечению процесс, характеризующий все заболевания печени. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) высокой степени очистки, как в препарате Эссенциале форте, содержат оптимальные агенты для предотвращения повреждения и терапии уже поврежденных мембран гепатоцитов. ЭФЛ являются научно доказанным средством лечения заболеваний печени. Необходимые условия стабильной эффективности ЭФЛ: достаточная дозировка (1,8 г в сутки при пероральном приеме или 0,25–1,0 г внутривенно) и адекватная продолжительность терапии (минимум 3 месяца, 1–2 раза в год).

Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41.

- Hu G., Liu K., Zhao L. Polyunsaturated phosphatidylcholine (Essentiale) in the treatment of alcoholic liver disease and fatty liver disease, a systematic review (Chinese) // Liver. 2005. Vol. 10. N 1. P. 5–7.
- Singh S., Khera R., Allen A. M., Murad M. H. et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis // Hepatology. 2015. Vol. 62. N 5. P. 1417–1432. ■

Библиографическая ссылка:

Гундерманн К.-Й. Эссенциальные фосфолипиды в лечении жирового гепатоза // Доктор.Ру. 2016. № 10 (127). С. 42–45.