

17. Мишушкин О.Н., Ардатская М.Д., Иконников Н.С. Способ определения короткоцепочечных жирных кислот (фракции С2–С6 с изомерами) в различных биологических субстратах методом газожидкостной хроматографии. Медицинская технология. Регистрационное удостоверение №ФС-2006/030-у от 17.03.2006 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.
18. Захаренко С.М. Представление врачей о современных пробиотиках. *Cons. Med. Гастроэнтерология.* (Прил.). 2011; 8 (13): 51–6.
19. Калмыкова А.И., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Бгатов Н.П. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков. Новосибирск, 2007.
20. Sazawal SG, Hiremath U, Dbingra P et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374–82.
21. Floc'h MH, Madsen KK, Jenkins DJ et al. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 275–8.
22. Quigley EMM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 166–72.
23. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD005573.
24. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155–68.
25. Барышникова Н.В. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза кишечника и коррекция его нарушений у больных хроническим гастроудодитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2006.

Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии хронических заболеваний печени

А.С.Топорков

ГБУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Патология печени занимает ведущее место среди болезней органов пищеварения и вызывает необходимость постоянного поиска оптимальных путей решения данной проблемы. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 2 млрд человек страдают заболеваниями печени, что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. В странах СНГ ежегодно регистрируется более 500 тыс. таких пациентов. К настоящему времени недостаточно четко разработаны принципы диагностики и лечения хронических заболеваний печени. Существенно затрудняет диагностику отсутствие четких клинических особенностей в жалобах пациентов. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) одним из наиболее частых диагнозов, особенно на поликлиническом этапе, является жировая дистрофия печени (ЖДП) [1]. Ультразвуковая диагностика ЖДП не представляет сложностей и основывается на выявлении феномена умеренного или выраженного повышения эхогенности печени с зонами слияния эхо-сигналов («белая печень»).

Среди наиболее вероятных причин развития ЖДП – заболевания желудочно-кишечного и билиарного трактов, ожирение, обходной кишечный анастомоз, длительное парентеральное питание, сахарный диабет типа 2 (СД 2), синдром мальдигестии и мальабсорбции, глютеновая энтеропатия, болезнь Вильсона–Коновалова и другие генетически обусловленные заболевания, хроническая алкогольная интоксикация, некоторые лекарственные средства (ЛС), бактериальные инфекции, вирусы (в том числе и вирусы гепатита, особенно гепатита С), системные заболевания и ряд других болезней и состояний (строгое вегетарианство и пр.). Особенно закономерно ЖДП возникает при хронической алкогольной и другой интоксикации, при декомпенсированном СД, ожирении, белковой недостаточности, в том числе алиментарной, при отравлении разными токсическими соединениями (четырёххлористый углерод, фосфор и др.), при дефиците липотропных веществ, например обусловленном экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и др.

Одним из наиболее распространенных нарушений жирового обмена с избыточным накоплением жира в печени является повышенное образование кетоновых

тел в результате нарушенного метаболизма и накопления их в тканях при декомпенсированном СД 2. ЖДП нередко сочетается с дискинезиями желчного пузыря, особенно при наличии желчнокаменной болезни. В развитии ЖДП не исключается также генетическая предрасположенность [2–4].

Алкогольная болезнь печени: риски, клиническая картина, патогенез

Алкоголь является прямым гепатотоксичным агентом, определены его опасные и безопасные дозы. Вместе с тем прямой корреляции между степенью поражения печени и количеством принимаемого алкоголя не выявлено. В настоящее время большинство исследователей считают, что риск развития алкогольной болезни печени (АБП) значительно увеличивается при приеме более 80 г/сут (для женщин – более 20 г) чистого этанола на протяжении не менее 5 лет [5]. Точные механизмы АБП и, в частности, алкогольного стеатогепатита (АСГ) неизвестны, однако установлено, что важную роль играют избыточное накопление жира в печени, окислительный стресс и иммуноопосредованное повреждение печени [6]. Хроническое употребление алкоголя способствует снижению активности митохондриальных ферментов и разобщению окисления и фосфорилирования в электронно-транспортной цепи, вызывает разрушение клеточных мембран гепатоцитов с усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышением синтеза коллагена, а также дефицит белка, минералов и витаминов с проявлениями астении и полинейропатии. Активация цитокинов – важное звено печеночного фиброгенеза. Предполагается, что ускоренное прогрессирование АБП по сравнению с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) обусловлено более выраженным оксидативным стрессом вследствие дополнительного образования активных форм кислорода в микросомах под влиянием этанола.

Клиническая картина

Клиническая картина АБП разнообразна, предполагает латентный, желтушный, холестатический варианты и варьирует от бессимптомной гепатомегалии до развития печеночно-клеточной недостаточности [6–9]. Патогенетически в I стадии формирования АСГ

после всасывания алкоголя из желудочно-кишечного тракта в гепатоцитах при активном расходе естественного антиоксиданта глутатиона этанол окисляется до ацетальдегида (ААД) при помощи печеночной алкогольдегидрогеназы (АДГ). АДГ при участии следующего фермента цепи – ацетальдегиддегидрогеназы (АцДГ) метаболизируется до ацетата, который представляет собой жирную кислоту (ЖК), являющуюся предшественником триглицеридов. Система АДГ–АцДГ генетически детерминирована на метаболизм строго ограниченного количества этанола. В случаях регулярного поступления этанола в организм в большом количестве активизируются другие альтернативные пути его метаболизма, что приводит к избыточному накоплению ЖК в гепатоцитах с формированием I этапа заболевания – жирового гепатоза (ЖГ) [6, 7, 10].

Развитие II стадии формирования АСГ сопряжено с активацией альтернативных систем метаболизма этанола, и в первую очередь митохондриальной системы его окисления, цитохрома P-450, в особенности его изофермента CYP 2E1. Указанная система в норме также участвует в активном метаболизме примерно 10–15% поступающего этанола, однако в качестве резерва в организме заложена способность к активации этой системы, когда ее способности по обработке этанола возрастают в 8–10 раз. В результате активации CYP 2E1 этанол метаболизируется с образованием реактивных форм кислорода (супероксид-анион-радикал, H_2O_2 , синглетный кислород, гидроксил-радикал, алкоксил-радикал, пероксид-радикал, нитроксил-радикал), что приводит к большому расходу и истощению антиоксидантных систем печени, включающих глутатион, каталазу, супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу [6, 7, 10]. В дальнейшем супероксиды взаимодействуют с липидами, инициируя процессы их перекисного окисления. Следствием является синтез свободных радикалов (молекул водорода и кислорода с неспаренным электроном), усугубляющих оксидативный стресс, что морфологически соответствует проявлениям гепатита [6, 7, 10]. Активация данной системы обусловлена генетически запрограммированной реакцией организма на окисление избыточного жира в организме. Отсутствие при этом локализованной мишени провоцирует повреждение разных жировых компонентов клеток, в том числе фосфолипидного слоя мембран. Недостаток свободного пула фосфолипидов (ФЛ) в организме при повышенном расходе и окислении приводит к формированию их дефицита [6, 7, 10]. Причиной вовлечения в метаболизм этанола митохондриальной этанолюкисляющей системы являются продолжающееся поступление большего, чем может метаболизировать система АДГ–АцДГ, количества этанола, избыточное накопление ЖК в гепатоцитах, наличие антигенной и токсической атаки печени, присутствующей на фоне кишечного дисбиоза. В качестве элементов гепатотоксичности рассматриваются кишечный эндотоксин, всасывание которого значительно повышается на фоне приема алкоголя, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и токсичные продукты метаболизма ААД кишечной микрофлорой [6, 7, 10].

Течение АСГ С.Н.Мехтиев и соавт. условно разделили на 3 этапа. I этап – ранний, заключается в развитии ЖГ, который в большинстве случаев формируется на фоне имеющихся нарушений кишечного дисбиоза. Клинические проявления этого этапа, как правило, неспецифичны, за исключением наличия астеновегетативного синдрома. К возможным лабораторным признакам можно отнести повышение среднего объема эритроцитов и γ -глутамилтранспептидазы до 2 норм. При УЗИ выявляются гепатомегалия, умеренное или выраженное повышение эхогенности с наличием зон слияния эхо-сигналов, а при морфологическом исследовании печени – крупнокапельное ожирение гепатоцитов [6, 8].

II этап – формирование собственно АСГ на фоне ЖГ, когда накапливается большое количество ААД, вслед-

ствие чего истощаются запасы глутатиона, повреждаются мембраны гепатоцита, манифестирует ПОЛ, нарушается желчеотток. На этом этапе выявляются следующие синдромы разной степени выраженности: интоксикация, холестаз, астеновегетативные, диспепсические и целый ряд других проявлений. По данным лабораторного исследования выявляются макроциттарная анемия, лейкоцитоз, повышение иммуноглобулина А, биохимические синдромы цитолиза с преобладанием аспартатаминотрансферазы (АСТ) над аланинаминотрансферазой (АЛТ), холестаза. При морфологическом исследовании печени дополнительно к проявлениям ЖГ выявляются некротическое поражение гепатоцитов, тельца Мэллори, отек и нейтрофильная инфильтрация [6, 7, 10].

На III этапе проявляется развитие иммунных реакций и прогрессирование фиброгенеза печеночной ткани вследствие всего комплекса причин. Эта фаза болезни манифестирует, как правило, при длительном, более 5 лет, анамнезе регулярного употребления алкоголя. Среди клинических проявлений на данном этапе начинают преобладать признаки поражения других органов и систем, например нарушения внешне- и внутрисекреторной функции поджелудочной железы, что также затрудняет верификацию диагноза. Среди изменений лабораторных показателей в дополнение к ранее изложенным можно отметить нарушение белкового состава крови с преобладанием γ -глобулинов, появление или нарастание биохимических признаков иммунного воспаления. При морфологическом исследовании печени выявляется прогрессирование выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрации долек, перисинусоидального и периваскулярного фиброза сосудов с сохранением citoархитектоники печени; активность некротического процесса несколько снижена [6].

Неалкогольный стеатогепатит

Под НАСГ принято понимать гетерогенную группу патологических изменений в печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах [4, 11]. Термин НАСГ был предложен в 1980 г. J.Ludvig и соавт., которые опубликовали данные исследования биоптатов печени с типичной морфологической картиной алкогольного гепатита у больных, не злоупотребляющих алкоголем. Частота НАСГ при гистологическом исследовании варьирует в широких пределах в разных регионах: 20–30% в странах Западной Европы, 15% – в странах Азии и лишь 1,2% – в Японии, что подчеркивает важность фактора питания в генезе заболевания. По данным исследования DIREG L 01903, в Российской Федерации при обследовании 30 787 пациентов в условиях первичного звена здравоохранения неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) была выявлена у 26,1%, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась в 15% случаев. В возрастной группе от 48 лет – у 37,4%.

Наиболее распространенными факторами риска НАЖБП были наличие артериальной гипертензии, дислипидемия, гиперхолестеринемия, абдоминальное ожирение. При отсутствии адекватного лечения НАСГ трансформируется в 5–10% случаев в выраженный фиброз, в 13% – непосредственно в цирроз печени [3, 12]. Однако в связи с субклиническим течением НАСГ в подавляющем большинстве случаев его реальная распространенность в популяции неизвестна. По данным разных авторов, у пациентов с величиной индекса массы тела 30 кг/м^2 и более в 100% случаев выявляется стеатоз печени, а в 16–47% НАСГ. В соответствии с этиологическими факторами, приводящими к развитию НАСГ, выделяют первичный и вторичный НАСГ.

Первичный НАСГ формируется у пациентов с висцеральным ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью (ИР), СД 2 или нарушением толерантно-

сти к глюкозе, т.е. метаболическим синдромом. Вторичный НАСГ может сформироваться при голодании (в большей степени белковым), быстрым снижением массы тела, синдроме мальабсорбции, парентеральном питании, наложении межкишечных анастомозов, воздействии лекарств: антибиотиков (например, тетрациклинового ряда), амиодарона, метотрексата, стероидов, эстрогенов, тамоксифена, ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена и других, при врожденных метаболических заболеваниях (абеталипопротеинемия, семейный гепатостеатоз, болезни накопления гликогена, болезнь Вильсона–Коновалова, галактоземия и др.), а также при синдроме избыточного бактериального роста [4, 11].

УЗИ позволяет выявить признаки, характерные для ЖДП: гепатомегалию, наличие диффузной неоднородности паренхимы печени, зоны слияния эхо-сигналов, нечеткость сосудистого рисунка, наличие затухания ультразвукового сигнала. Однако указанные признаки не являются специфичными. Можно оценить степень выраженности ЖДП, но провести дифференциальный диагноз между стеатозом и стеатогепатитом не представляется возможным. Важную роль при оценке сонографических данных отводят выявлению признаков портальной гипертензии. Таким образом, с одной стороны, диагностировать НАСГ возможно лишь с учетом спектра клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, а с другой – именно метод УЗИ наиболее часто является первым методом диагностики НАСГ [12].

НАЖБП

Исследования последних лет, основанные на современных достижениях клинической медицины, доказали, что НАЖБП играет важную роль в формировании факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. С одной стороны, нарушение функционального состояния печени – один из наиболее важных факторов развития дислипидопротеинемии, поскольку изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой – печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии [12]. В ряде исследований подтверждена зависимость между толщиной интима-медиа сонной артерии и степенью гистологических изменений в печени [12]. Наличие НАЖБП при метаболическом синдроме обусловлено единым патогенезом, основные роли в котором играют висцеральное (абдоминальное) ожирение и ИР. Известно, что абдоминальная жировая ткань активно секретирует множество разных медиаторов, в том числе свободные жирные кислоты (СЖК), ФНО- α , фактор роста β_1 (TGF β_1), резистин, адипонектин, лептин, интерлейкин-6 и др. Например, ФНО- α активирует ингибитор каппа β -киназы (ИКК- β) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к нарушению связывания инсулина с рецептором. Кроме того, висцеральная жировая ткань высокочувствительна к липолитическому действию катехоламинов и обладает низкой чувствительностью к антилипидитическому действию инсулина. В отличие от подкожной жировой ткани висцеральная жировая ткань богаче кровоснабжается и иннервируется. Из висцеральной жировой ткани СЖК секретируются непосредственно в воротную вену. Избыток СЖК блокирует связывание инсулина гепатоцитами, что приводит к развитию ИР на уровне печени. Получены данные, что риск развития НАСГ у больных с метаболическим синдромом зависит от степени ИР. По результатам корреляционного анализа выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи между степенью ИР, уровнем инсулина, С-пептида и диагностическими маркерами НАСГ – АСТ и АЛТ ($r=0,26-0,42$; $p<0,05$) [3]. Поэтому возникают сложности в назначении гиполипидемических препаратов, в частности статинов, которые обладают известным гепатотоксическим эффектом и увеличение дозы которых может привести к развитию лекарственного гепатита на фоне НАЖБП. В случаях нераспознанного

стеатогепатита побочное действие ЛС может быть связано с нарушением метаболизма препарата в печени. Статины традиционно считаются безопасными препаратами, учитывая опыт применения у большого числа пациентов. Тем не менее одним из побочных действий этой группы препаратов является повышение уровня трансаминаз (гепатотоксический эффект), и в связи с этим статины противопоказаны при болезнях печени. Учитывая распространенность хронических заболеваний печени, предполагается, что значительное число пациентов не смогут принимать статины даже при наличии показаний к их применению и явном профилактическом эффекте. Кроме того, наличие самой атерогенной дислипидемии также приводит к изменениям функционального состояния печени. Поэтому терапия статинами должна применяться с учетом не только индивидуальной переносимости препаратов, но и с учетом стадии НАЖБП, а также под прикрытием гепатопротективной терапии [12].

Лекарственное поражение печени

Гепатотоксичность является наиболее частым и опасным побочным эффектом лекарственной терапии и, согласно мировой статистике, в структуре острых и хронических заболеваний печени составляет от 0,7 до 20% [13]. Известно, что только печень выводит из организма все липофильные субстанции, включая ЛС, путем биотрансформации их в водорастворимые, которые экскретируются разными органами выделения. Фармакокинетика ЛС включает четыре этапа: связывание препарата с белками плазмы, транспорт с током крови к печени, поглощение его гепатоцитами (печеночный клиренс) и экскрецию препарата или его метаболитов с мочой или желчью. Метаболизм ЛС в печеночной клетке является сложным и энергозатратным процессом. При поступлении препарата в гепатоцит в гладкой эндоплазматической сети с участием монооксигеназ, цитохром С-редуктазы и системы ферментов цитохрома Р-450 происходит его гидроксильрование или окисление с образованием токсических метаболитов (I фаза). Далее включаются механизмы биотрансформации метаболитов, а именно конъюгация их со многими эндогенными молекулами – глутатионом, глюкуронидами, сульфатами и другими, направленные на снижение их токсичности (II фаза). Следующим этапом являются активный трансцитозольный транспорт и экскреция образованных субстанций из печеночной клетки с участием белков-переносчиков, ферментов и помп, локализованных в цитоплазме, на базолатеральном и каналкулярном полюсе гепатоцита (III фаза). Нарушение кинетики ЛС на любом этапе его метаболизма может привести к развитию органных поражений, и в первую очередь печени. При метаболизме ЛС образуются гепатотоксические субстанции, как присущие данному препарату, так и идиосинкразического типа. В зависимости от действия данных токсинов на гепатоцит выделяются 2 группы патологических процессов:

1) иммунонезависимые токсические, обусловленные повреждающими эффектами лекарственных метаболитов, которые предсказуемы, дозозависимы и возникают в пределах нескольких дней от начала терапии;

2) иммуноопосредованные идиосинкразические, которые развиваются непредсказуемо в разные сроки (от 1 нед до 1 года и более) от начала приема ЛС в обычных терапевтических дозах.

Большинство ЛС вызывают идиосинкразические эффекты [13]. К предрасполагающим факторам развития лекарственных гепатопатий относят: наличие заболеваний печени с признаками печеночно-клеточной недостаточности, снижение печеночного кровотока, женский пол, полипрагмазию (употребление одновременно трех и более ЛС, включая средства альтернативной медицины), пожилой возраст, ожирение, снижение массы тела, прием алкоголя, беременность. В настоящее время известно более 1 тыс. ЛС, обладающих повреждающим действием на печень. Гепатотоксическим дей-

ствием обладают такие препараты, как метилдопа, противотуберкулезные средства (изониазид, рифампицин, пиразинамид и др.), фенитоин, вальпроат натрия, зидовудин, сульфаниламиды, нифедипин, галотан, парацетамол, гормональные контрацептивы, аллопуринол, азатиоприн, амиодарон и др. Поражение печени может развиваться через 5–90 сут после первого приема. Как правило, клинические проявления лекарственного гепатита маскируются симптомами основного заболевания, по поводу которого назначалось ЛС.

Помимо перечисленных факторов, для России критическим экологическим фактором, приводящим к развитию ЖДП, является загрязнение тяжелыми металлами и диоксинами. Попадая внутрь организма с воздухом и водой, диоксины или органические соединения свинца из автомобильных выхлопов включаются в энергогепатическую циркуляцию и накапливаются в наружных клеточных мембранах в органеллах клеток, разрушая их полиненасыщенные ФЛ и нарушая функциональное состояние мембран. Нарушается синтез гема и снижается активность микросомальных оксидаз, ответственных за окисление субстратов из окружающей среды и участвующих в окислении большого числа ЛС. В результате свинец вызывает митохондриальную цитопатию и снижение уровня метаболической активности гепатоцита по всем направлениям. Органические соли свинца также непосредственно нарушают детоксикацию ксенобиотиков, желчных кислот и продуктов ПОЛ, поскольку они истощают гепатоцит по содержанию глутатионпероксидазы и сульфотрансферазы. Особая роль соединений свинца в развитии НАЖБП состоит в его универсальной способности избирательно накапливать в печени холестерин и липиды, вызывая тем самым формирование НАСГ и билиарной недостаточности [14].

К гепатопатиям приводят не только профессиональные вредности, но и неоправданно широкое внедре-

ние в жизнь современного общества товаров бытовой химии. Предполагается, что на фоне сохраняющихся темпов химизации промышленности и быта в ближайшие 15–20 лет частота заболеваний печени возрастет еще на 30–50%. Поэтому можно с уверенностью утверждать, что поражения печени распространены более широко, чем выявляются в реальной практике.

Принципы терапии

Лечение ЖДП основывается на традиционных принципах с учетом зависимости от этиологического фактора, наличия фоновых заболеваний и факторов риска. Основными составляющими лечения являются режим и устранение провоцирующих факторов, в первую очередь алкоголя, сбалансированная диета, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов, коррекция метаболических нарушений, прежде всего гиперлипидемии и гипергликемии, использование пребиотиков и гепатопротекторов [2, 4]. В отношении отмены алкоголя перспективными для терапии следует рассматривать пациентов со строгой абстиненцией, так как в противном случае нельзя исключить продолжение потребления и вероятность взаимодействия лекарственных препаратов с этанолом. Сбалансированная диета при ЖДП (при исключении тугоплавких жиров и легкоусвояемых углеводов) предполагает ее насыщение белком в дозе не менее 1–1,5 г на 1 кг идеальной массы тела. Кроме этого, рекомендуются липотропные продукты, способствующие желчеоттоку (овсяная и гречневая крупы, изделия из творога, нежирные сорта рыбы), а также продукты, содержащие естественные пребиотики и витамины. Важен и суточный калораж пищи. В тех случаях, когда у пациента с АБП снижен аппетит и суточный калораж не превышает 1500–2000 ккал, вероятность летального исхода при повышении активности заболевания достоверно повышается [6]. Поэтому,

особенно в тяжелых случаях, вариантом базисного лечения следует рассматривать безопасные полиферментные препараты и варианты энтерального и парентерального питания. В плане отмены гепатотоксичных препаратов следует обращать внимание прежде всего на нестероидные противовоспалительные препараты, а также на все медленно метаболизирующиеся в печени ЛС. Гепатопротекторы в большинстве случаев используются при наличии ЖГ, небольшой активности гепатита (отсутствии значительного, менее 5 норм, повышения трансаминаз), при невысоком коэффициенте Меддрей (менее 32), отсутствии показаний к применению глюкокортикоидов. К имеющимся в арсенале врача средствам с указанным механизмом действия могут быть отнесены урсодеооксихолевая кислота, эссенциальные ФЛ (ЭФЛ), липоевая кислота, адеметионин, метадоксил, проливодные силимарина, препараты артишока и т.д. При этом ответа на вопрос, какой из них использовать первым, какой – вторым, какие комбинации наиболее оптимальны, в литературе нет [6].

Гепатопротекторы

Прогресс в области гепатологии в последние десятилетия (появление современных и эффективных схем лечения вирусных гепатитов, новых иммуносупрессоров, совершенствование оперативной техники, новые возможности трансплантации печени) и одновременно постоянное увеличение количества случаев заболеваний гепатобилиарной зоны объясняют растущий интерес к поиску новых и дальнейшему сравнительному изучению современных гепатопротекторов. Эти препараты, имеющие разную структуру и механизм действия, объединены общим свойством: избирательным действием в отношении печени [2]. Биохимический механизм непосредственного защитного действия большинства гепатопротекторов еще полностью не выяснен, но известно, что он включает следующие эффекты:

- мембраностабилизирующий (повышение активности и текучести мембран, уменьшение плотности в мозаичной модели мембран фосфолипидных элементов и нормализация их проницаемости, активация фосфолипидзависимых ферментов);
- антиоксидантный (ингибирование ПОЛ, в частности малонового диальдегида и супероксиддисмутазы, уменьшение доступа кислорода в клетку и снижение скорости синтеза свободных радикалов);
- антифибротический и регенераторный (повышение синтеза рибонуклеиновой кислоты и белка клетками);
- гиполлипидемический (преобразование нейтральных жиров и холестерина в легко метаболизирующиеся формы путем повышения активности липопротеинлипазы, усиления внутрисосудистого расщепления хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности, активации лецитинхолестеринацилтрансферазы, фермента этерификации холестерина липопротеидов высокой плотности) и гипогликемический (нормализация функции инсулинорецепторов).

ЭФЛ

Использование ЭФЛ в составе гепатопротекторов имеет уже сорокалетнюю историю. В качестве основного активного вещества выступает смесь ФЛ, выделяемая из соевых бобов и на 30–70% представленная фосфатидилхолином (ФХ). Другие ингредиенты: фосфатидилэтанолламин, лизофосфатидилхолин, фосфатидилинозит, триглицериды. Один из основных механизмов действия ФХ, обсуждаемый в литературе, – восстановление структуры мембран клеток печени, которые примерно на 75% (мембраны митохондрий – на 92%) состоят из ФХ, формирующего бислой. ФХ поддерживает нормальную текучесть и репарацию мембран, действует как антиоксидант, защищает мито-

хондриальные и микросомальные ферменты от повреждения, замедляет синтез коллагена и повышает активность коллагеназы [2, 12]. Нарушение функционирования биомембран может быть не только причиной, но и следствием развития патологических процессов. Полиненасыщенные ФЛ обладают способностью уменьшать жировые изменения печени, элиминировать свободные радикалы и подавлять активацию звездчатых клеток печени. Их также называют эссенциальными, что показывает их значение для организма как незаменимых факторов роста и развития, необходимых для функционирования всех без исключения клеток. Основное их назначение в том, что наряду с холестерином они являются структурной основой клеточных мембран и мембран органелл. ФЛ – это важные составляющие сурфактанта в альвеолах легких, липопротеидов плазмы крови и желчи. Они принимают участие в работе нервной системы – без них невозможно осуществление функции возбудимости и передачи нервных импульсов. ФЛ мембран тромбоцитов необходимы в процессе свертывания крови для остановки кровотечения. Гепатопротекторное действие ЭФЛ основывается на ингибировании процессов ПОЛ, в частности воздействия на супероксиддисмутазу и малоновый диальдегид, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени.

Показаниями для назначения ЭФЛ являются: ЖДП, гепатиты (в том числе вирусного генеза), циррозы печени, токсические поражения гепатобилиарного тракта (алкогольные, наркотические, лекарственные, радиационные) и поражения печени при разных метаболических нарушениях организма, псориаз. Особое внимание следует также уделить наличию факторов, способствующих прогрессированию патологических процессов в печени: ИР – основной независимый фактор риска развития фиброза, возраст старше 45 лет, индекс массы тела более 30 ЕД, соотношение аспарагиновой трансаминазы/аланиновой трансаминазы более 1, персистенция вируса гепатита С. Применение ЭФЛ начинают как можно раньше, при первых клинических проявлениях заболевания, изменении лабораторных критериев и/или появлении первых ультразвуковых признаков, сочетающихся с анамнестическими и субъективными данными. Кроме того, необходимо ежемесячно оценивать эффективность проводимой гепатопротективной терапии по следующим критериям: интенсивность тяжести в правом подреберье, выраженность астении, уровень ферментов, липидов и протеина в крови, ультразвуковые признаки [2].

Эссливер Форте

Одним из препаратов данной группы является Эссливер Форте («Штада»), содержащий ФХ, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол. Фосфолипидный состав Эссливер Форте обеспечивает гепатопротекторное действие. Эссливер Форте также содержит лечебные дозы витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂, токоферол и никотинамид. Витамин В₁ защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления, т.е. выступает в качестве антиоксиданта и иммуномодулятора. Витамин В₂ участвует в процессе регуляции высшей нервной деятельности. Витамин В₆ является коферментом для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен. Витамин В₁₂ обеспечивает образование фермента, необходимого для продукции липопротеида в миелоидной ткани. Токоферол является природным антиоксидантом, защищающим полиненасыщенные ЖК и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. Может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с ФЛ биологических мембран [2]. Подобные свойства позволяют рекомендовать Эссливер Форте в комплексном лечении болевой желчевыводящих путей [15].

Было изучено влияние Эссливера Форте на липидный спектр и систему глутатиона у пациентов с хрониче-

ческим некалькулезным холециститом (ХНХ) и постхолецистэктомическим синдромом. В результате выявлено значимое снижение уровня холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности в сыворотке крови, восстановленного глутатиона и активности глутатионредуктазы в плазме крови, увеличение их в эритроцитах: при ХНХ – содержания восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы, при постхолецистэктомическом синдроме – концентрации восстановленного глутатиона. Предполагается, что указанные обстоятельства свидетельствуют о снижении проницаемости мембран и повышении активности системы антиоксидативной защиты организма [16]. После лечения Эссливер Форте у больных ХНХ возрос объемный кровоток в воротной вене. При приеме препарата побочных реакций не обнаружено.

В литературе описано проведенное сравнительное многоцентровое исследование эффективности Эссливера Форте у больных с АБП в стадии ЖДП и гепатита. Были выявлены статистически и клинически значимое снижение выраженности астеновегетативного синдрома, нормализация уровня АЛТ, АСТ, альбумина, γ -глутаминтранспептидазы, глобулинов, общего белка, протромбина и щелочной фосфатазы, улучшение ультразвуковой картины (уменьшение размеров печени, снижение ее эхогенности и высоты «столба затухания звука» в печени). Также наблюдалась статистически значимая положительная динамика для глюкозы, общего билирубина и непрямой фракции билирубина, амилазы, отмечено восстановление белково-синтетической функции печени и синтеза факторов свертывания крови. Отмечено значимое улучшение оценки качества жизни [2, 15]. В исследовании А.О.Чернова (2004 г.) проведен сравнительный анализ степени выраженности побочных эффектов полихимиотерапии у 150 пациентов с разными формами туберкулеза органов дыхания на фоне применения Эссливер Форте, растительных гепатопротекторов флавоноидной структуры и без приема гепатопротекторов. Анализ полученных данных позволил автору сделать вывод о том, что применение Эссливер Форте у пациентов с легочным туберкулезом, получающих массивную антибактериальную терапию, позволяет значительно уменьшить количество и выраженность гепатотоксичных реакций, оптимизировать сроки и схемы полихимиотерапии, предотвратить развитие полирезистентности микобактерий туберкулеза [17].

Способ применения Эссливер Форте: ежедневно по 2 капсулы 2–3 раза в сутки во время еды, проглатывая целиком с достаточным количеством воды. Продолжительность лечения составляет не менее 3 мес. При необходимости срок лечения продлевается или курс лечения повторяется. При псориазе применяют в качестве средства вспомогательной терапии в течение 2 нед по 2 капсулы 3 раза в сутки [2]. Эссливер Форте обычно хорошо переносится больными, однако редко может отмечаться чувство дискомфорта в области эпигастрия.

Показания для назначения ЭФЛ, в том числе и для Эссливер Форте, не ограничиваются только заболеваниями печени вирусного (вирусные гепатиты и циррозы), токсического (алкоголь, яды, в том числе и грибные) и лекарственного происхождения, НАЖБП и НАСГ. ЭФЛ применяются также для нормализации нарушений обмена веществ при целом ряде заболеваний [8, 11]. Применение ЭФЛ входит в схемы терапии при радиационном синдроме, для коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с СД, ишемической болезнью сердца, у больных с некорректируемой диетой. ЭФЛ получили широкое применение для лечения токсикозов беременности, профилактики нарушений работы печени при беременности, особенно у женщин с избыточной массой тела, наличии сопутствующих заболеваний, при многоплодной беременности и пр. В качестве мембраностабилизаторов ЭФЛ применяются в комплексном лечении пневмонии. Не вызы-

вает сомнения, что гепатопротекция – общетерапевтическая проблема в практике не только гепатологов и гастроэнтерологов, но и кардиологов, эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, дерматологов и других специалистов.

Клинические исследования, проведенные с Эссливер Форте в России, еще раз доказывают высокую эффективность ЭФЛ, которые применяются в гепатологии уже более 50 лет и имеют большое число положительных клинических наблюдений. Опыт использования гепатопротективного комбинированного ЛС Эссливер Форте в клинической практике у больных с хроническими метаболическими заболеваниями печени показал, что препарат способствует замедлению трансформации гепатита любой этиологии в цирроз печени, нормализует липидный и углеводный профиль. За счет комплексного влияния на разные звенья патогенеза позволяет уменьшить число одновременно принимаемых препаратов, способствует повышению комплаентности терапии и улучшению качества жизни.

Литература

1. Ушкалова ЕА. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека. Гастроэнтерология*. 2003; 10 (73): 10–5.
2. Агаркова ЕВ. Применение Эссливера форте в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной зоны. *РМЖ*. 2008; 2: 68–71.
3. Корнеева ОН, Драпкина ОМ, Буеверов АО, Ивашкин ВТ. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005; 4: 24–27 10.
4. Мехтиев СН, Мехтиева ОА, Зиновьева ЕН. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах. Учебное пособие. СПб, 2011.
5. Лапшин АВ. Применение эссенциальных фосфолипидов в медикаментозной терапии алкогольной болезни печени. *Болезни органов пищеварения*. 2009; 2: 58–61.
6. Мехтиев СН, Гриневич ВБ, Кравчук ЮА и др. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения алкогольного стеатогепатита. *Cons. Med. Гастроэнтерология. (Прил.)*. 2008; 2.
7. Буеверов АО. Алкогольная болезнь печени. *Cons. Med.* 2002; 4 (9): 23–5.
8. Ильченко ЛЮ. Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2007; 6: 14–9.
9. Маевская МВ. Алкогольная болезнь печени. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001; 1: 34–6; 6: 256–8.
10. Буеверов АО. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002; 4: 21–5.
11. Маев ИВ, Дичева ДТ, Лебедева ЕГ, Зайцева ЕВ. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита. *Cons. Med. Гастроэнтерология. (Прил.)*. 2011; 1: 3–6.
12. Звенигородская ЛА, Черкашова ЕА, Нилова ТВ. Некоторые особенности лечения атерогенной дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *Cons. Med.* 2011; 5: 110–6.
13. Подымова СД. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени. *Cons. Med. Экстравыпуск*. 2001; с. 3–5.
14. Вовк ЕИ. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: что? где? когда? *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2011; 19 (17): 1038–47.
15. Василенко ИА, Долгова ГВ, Сорокоумова ГМ и др. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов «Эссенциале Форте Н», «Фосфоглив», «Эссливер Форте». *РМЖ*. 2010; 6: 352–5.
16. Козлова НМ, Тюрюмин ЯЛ и др. Эффективность применения Эссливера форте при болезнях желчевыводящей системы. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2004; 5.
17. Чернов АО. Опыт применения гепатопротектора Эссливер Форте для коррекции побочных эффектов противотуберкулезной терапии. *РМЖ*. 2004; 3: 12–4.
18. Полизанов ВА. Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эссливер Форте и Эссенциале Форте Н. *Фармакоэкономика*. 2009; 1: 7–11 17.
19. Сергеева СА, Озерова ИИ. Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов эссенциале форте и эссливер форте. *Фармация*. 2001; 3: 32–3.