



¹ Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет им.
И.П. Павлова, кафедра
госпитальной терапии

² ПолиКлиника
«Эксперт», Санкт-
Петербург

³ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет им.
И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени

К.м.н. Е.Н. ЗИНОВЬЕВА¹, д.м.н., проф. С.Н. МЕХТИЕВ^{1, 2},
к.м.н. О.А. МЕХТИЕВА³

Авторами проведено клиническое исследование с целью выяснения целесообразности назначения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (препарат Урдокса) как комплексного гепатопротекторного, гиполипидемического и эндотелиокорректирующего средства при лечении атерогенной дислипидемии с применением статинов на фоне неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Было показано, что использование УДХК (препарат Урдокса) совместно со статинами при наличии дислипидемии (ДЛП) снижает частоту развития лекарственного (статинового) гепатита, способствует нормализации функционального состояния сосудистой стенки на уровне эндотелия и улучшает метаболические процессы в ткани печени. Также УДХК (препарат Урдокса) уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из самых актуальных проблем современной гепатологии ввиду многофакторности патогенеза и неразрывной связи с метаболическим синдромом.

Считается общепризнанным, что печень играет важную роль в формировании дислипидемии, способствующей последующему развитию атеросклероза и значимо повышающей риск сердечно-сосудистых заболеваний [1]. При этом сама печень также может быть мишенью для нарушений липидного

обмена, являющихся одним из патогенетических этапов формирования НАЖБП.

Терапия статинами

Одним из базисных средств для коррекции нарушений липидного обмена являются статины. Однако эта терапия сопряжена с определенным риском гепатотоксичности, которая повышает вероятность прогрессирования НАЖБП за счет внешних факторов.

Исходя из этого, можно говорить о существовании дилеммы: с одной стороны, назначение статинов приводит к повреждению гепатоцитов,

а с другой – дислипидемия является одним из патогенетических факторов формирования НАЖБП. Поэтому проблема целесообразности применения и безопасности гиполипидемических лекарственных средств при НАЖБП чрезвычайно актуальна, так как препараты этой группы обеспечивают профилактику сердечно-сосудистых заболеваний в целом и снижение риска сердечно-сосудистых катастроф [2, 3]. При этом необходимо сопоставлять терапевтический эффект и риски гепатотоксичности, а также изучать непосредственное положительное воздействие препаратов на патологические процессы, происходящие в печени при данном обменном заболевании.

Механизм цитолитического синдрома при лечении статинами до настоящего времени до конца не изучен, что затрудняет разработку подходов к стандартизации терапии. В соответствии с одной из гипотез, в его основе лежит нарушение липидной структуры мембран гепатоцитов с последующим повышением их проницаемости и выходом ферментов в кровотоки. Рядом исследователей был предложен специфический термин – «статиновый трансаминит», характеризующий феномен повышения активности печеночных ферментов без проявлений гепатотоксичности.



Однако провести диагностическую грань между двумя этими явлениями на практике не представляется возможным [4, 5].

На сегодняшний день существуют 3 ведущие точки зрения в отношении применения статинов при НАЖБП. В соответствии с первой, особо важное значение имеет гепатотоксичность статинов, обусловленная их способностью стимулировать экспрессию печеных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и, соответственно, липогенез. Итогом вышеперечисленных процессов является прогрессирующее жировое инфильтрация органа [6, 7].

Вторая группа исследователей имеет в целом нейтральное мнение об относительной безопасности статинов для печени и допустимости их использования. Такая позиция основана на результатах научных исследований применения статинов у пациентов с НАЖБП как в стадии жирового гепатоза (ЖГ), так и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), протекающего с синдромом цитолиза. По данным проведенных исследований, при обеих указанных формах НАЖБП достоверных различий в активности трансаминаз при приеме статинов по сравнению с плацебо выявлено не было [8, 9]. Поэтому Национальная ассоциация по безопасности статинов США (The National Lipid Association Statin Safety) сделала заключение о том, что частота бессимптомного повышения уровня трансаминаз при использовании начальных или средних доз препаратов данной группы не превышает 1%. Эта частота может повышаться до 2–3% при применении высоких (более 80 мг/сут) доз любого статина [10]. Вместе с тем в ряде работ получены не столь оптимистичные результаты.

Третья точка зрения заключается в положительном воздействии статинов на течение НАЖБП, что позволяет рассматривать данный вариант терапии как целесообразный для лечения этой формы заболевания [11, 12]. Так, наиболее крупное исследование применения аторвастатина, включившее пациентов с НАЖБП, – GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary-

heart-disease Evaluation study, 2010 г.) – позволило сделать выводы о том, что статины улучшают лабораторные показатели у пациентов с НАЖБП.

Наиболее выраженный эффект использования статинов в отношении нормализации лабораторных показателей был отмечен у лиц с изолированной формой НАЖБП при исключении алкогольного и других этиологических факторов поражения печени.

С учетом имеющейся совокупности фактов и результатов исследований, в 2006 г. Национальной ассоциацией по безопасности статинов США были разработаны и опубликованы Рекомендации экспертов по оценке побочного действия статинов на печень [10], суть которых сводится к следующему:

1. Во время стандартного общего обследования больных, включая лиц, уже принимающих статины, необходимо оценивать уровень печеночных трансаминаз. В случае выявления отклонений в результатах анализов требуется провести дополнительное обследование для определения причины выявленных нарушений.
2. До момента внесения изменений в рекомендации по применению статинов, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), считается целесообразным определение активности трансаминаз до начала лечения, через 12 недель после начала лечения, а также после увеличения дозы препарата и затем периодически. Однако целесообразность динамической оценки биохимических показателей функции печени не доказана, и рассматривается необходимость изменения существующих рекомендаций FDA.
3. Врачи должны настороженно относиться к жалобам больных, принимающих статины, на появление желтухи, общего недомогания, повышенной утомляемости, сонливости и связанных с ними симптомов, которые могут быть следствием возможного негативного влияния терапии

на печень. Кроме того, проявления токсического поражения печени включают гепатомегалию, увеличение уровня непрямого билирубина и повышение протромбинового времени (наряду с повышением активности печеночных трансаминаз).

При лечении атерогенной дислипидемии с применением статинов на фоне неалкогольной жировой болезни печени в качестве вспомогательной терапии целесообразно назначение урсодеззоксихолевой кислоты (препарат Урдокса) как комплексного гепатопротекторного, гиполипидемического и эндотелиокорригирующего средства.

4. Наиболее информативным биохимическим показателем для выявления клинически значимого повреждения печени считается оценка фракций билирубина, которые в отсутствие обструкции желчевыводящих путей служат более точным прогностическим фактором повреждения печени по сравнению с изолированным повышением активности трансаминаз.
5. При обнаружении врачом признаков клинически значимого повреждения печени у больных, применяющих статины, терапия данными лекарственными средствами должна быть прекращена. Следует предпринять попытки установления причины повреждения печени, и при наличии показаний больной должен быть направлен на консультацию к гастроэнтерологу или гепатологу.
6. При изолированном повышении активности трансаминаз в 1–3 раза по сравнению с верхней



Таблица 1. Динамика биохимических показателей в крови у больных 1-й группы на фоне комбинированного лечения аторвастатином, эссенциальными фосфолипидами и Урдоксой

Показатель, верхняя граница нормы	До лечения		Через 3 месяца от начала лечения		Через 6 месяцев от начала лечения	
	1а подгруппа	1б подгруппа	1а подгруппа	1б подгруппа	1а подгруппа	1б подгруппа
АЛТ, до 45 Ед/л	32,5 ± 1,77	33,4 ± 1,90	30,7 ± 1,64	46,6 ± 2,39	32,8 ± 1,81	48,9 ± 3,1
АСТ, до 35 Ед/л	27,9 ± 1,58	26,9 ± 1,79	26,5 ± 1,44	30,5 ± 2,73	31,4 ± 1,99	39,2 ± 2,16
ГГТП, до 55 Ед/л	33,7 ± 2,33	33,5 ± 2,15	29,35 ± 2,09	45,7 ± 2,91	30,6 ± 2,03	59,3 ± 2,54
ЩФ, до 120 Ед/л	112,1 ± 4,77	115,1 ± 3,91	114,3 ± 4,99	108 ± 4,47	119,4 ± 3,38	105,3 ± 4,94
Общий билирубин, до 21,0 мкмоль/л	20,1 ± 1,34	16,9 ± 1,11	19,2 ± 2,29	18,4 ± 2,29	20,1 ± 2,52	18,7 ± 1,33
Общий холестерин, до 5,2 ммоль/л	7,8 ± 0,91	7,4 ± 0,78	5,1 ± 0,31	6,5 ± 0,97	4,3 ± 1,24	6,0 ± 0,12*
Триглицериды, до 1,7 ммоль/л	2,8 ± 0,33	3,1 ± 0,45	2,0 ± 0,51	2,7 ± 0,44	1,4 ± 0,39	2,2 ± 0,12

* $p < 0,05$ – различия между показателями в 1а подгруппе и 1б подгруппе статистически значимы.

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

границей нормы в отсутствие клинических проявлений нет необходимости в прекращении приема статинов.

- При изолированном повышении активности трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы при обычном обследовании больного, которому назначаются статины, анализ должен быть повторен, и в случае сохранения повышенного уровня печеночных ферментов следует исключить какую-либо другую причину повышения активности трансаминаз. При этом, в зависимости от клинических данных, следует учитывать возможность продолжения приема статина, снижения его дозы или прекращения этого варианта лечения.
- По мнению экспертов в отношении побочного действия статинов на печень, применение статинов может быть безопасно у больных с компенсированными циррозами печени, хроническими заболеваниями печени, жировым гепатозом неалкогольного генеза или неалкогольным стеатогепатитом. В настоящий момент рассматривается возможность включения в схемы терапии больных с дислипидемией и НАЖБП на стадии ЖГ всех препаратов из группы статинов (ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин, флувастатин). Наиболее распространенными из них являются ловастатин в дозе 20–40 мг в сутки,

симвастатин в дозе 10–40 мг в сутки (максимальная доза 80 мг), аторвастатин в дозе 10–40 мг в сутки (максимальная доза 80 мг), флувастатин 40–80 мг в сутки [13].

Максимальный гиполипидемический эффект наступает через 2–3 недели от начала лечения, а значит, дальнейшая коррекция дозы статина в сторону повышения возможна в данном временном интервале. Важным направлением исследований является оценка плеiotропных эффектов статинов, то есть результатов терапии, направленной на снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, динамическую оценку которого целесообразно проводить не ранее чем через 6–9 месяцев от начала лечения. При этом, с учетом имеющихся возможностей негативного воздействия препаратов из группы статинов на печень, необходимость такой длительной терапии диктует важность регулярного контроля уровня билирубина и активности трансаминаз [14].

В этой связи поиск адекватных и не противоречащих друг другу схем комплексной терапии является чрезвычайно актуальным.

Так, для профилактики проявлений гепатотоксического воздействия статинов у пациентов с НАЖБП, наряду с применением классических препаратов эссенциальных фосфолипидов, целесообразно проведение курсового лечения препаратами урсодезокси-холевой кислоты (УДХК), которые рассматриваются большинством

специалистов как средства патогенетической коррекции дисметаболического процесса, а также как наиболее эффективные гепатопротекторы с гиполипидемическими свойствами [15, 16, 17].

Современный фармацевтический рынок постоянно обновляется за счет разработки новых дженериков, в том числе из группы УДХК. Препарат Урдокса (ЗАО «Фармпроект») представляет собой наиболее качественный препарат УДХК с доказанной биоэквивалентностью эталонному препарату.

Как отмечалось ранее, УДХК (препарат Урдокса) может применяться в качестве дополнительной гиполипидемической терапии у больных с НАЖБП. Многочисленные механизмы действия УДХК включают благоприятное влияние на липидный обмен, а также прямые и опосредованные гепатопротекторный, холеретический, холереологический и иммунокорректирующий эффекты. Высокая полярность УДХК способствует образованию нетоксичных смешанных мицелл с аполярными токсичными желчными кислотами, что снижает возможность их повреждающего воздействия на клеточные мембраны. Важно, что УДХК может образовывать двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта, что стабилизирует их и делает устойчивыми к воздействию токсичных мицелл. Уменьшая концент-



Таблица 2. Динамика биохимических показателей в крови у больных 2-й группы на фоне комбинированного лечения аторвастатином, эссенциальными фосфолипидами и Урдокса

Показатель, верхняя граница нормы	До лечения		Через 3 месяца от начала лечения		Через 6 месяцев от начала лечения	
	2а подгруппа	2б подгруппа	2а подгруппа	2б подгруппа	2а подгруппа	2б подгруппа
АЛТ, до 45 Ед/л	121,4 ± 6,12	126,6 ± 6,72	80,7 ± 7,11	121,3 ± 7,45	63,3 ± 5,39	115,7 ± 7,38*
АСТ, до 35 Ед/л	98,3 ± 6,27	100,9 ± 6,46	73,5 ± 6,49	90,5 ± 5,73	46,4 ± 6,69	62,2 ± 3,16*
ГГТП, до 55 Ед/л	114,6 ± 8,62	109,5 ± 7,58	89,4 ± 7,39	95,7 ± 8,91	61,5 ± 8,34	76,3 ± 5,54*
ЩФ, до 120 Ед/л	150,1 ± 7,77	145,1 ± 7,91	133,3 ± 6,59	147 ± 6,47	115,4 ± 6,18	135,3 ± 5,94*
Общий билирубин, до 21,0 мкмоль/л	35,9 ± 2,40	32,1 ± 3,16	24,2 ± 2,59	28,4 ± 2,29	17,1 ± 2,52	23,7 ± 1,33*
Общий холестерин, до 5,2 ммоль/л	7,9 ± 0,74	7,6 ± 0,83	5,6 ± 0,42	6,9 ± 0,77	4,8 ± 1,29	6,3 ± 0,52*
Триглицериды (до 1,7 ммоль/л)	4,1 ± 0,54	5,1 ± 0,77	2,2 ± 0,43	3,6 ± 0,74	1,9 ± 0,19	2,7 ± 0,26*

* $p < 0,05$ – различия между показателями во 2а подгруппе и 2б подгруппе статистически значимы.

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

рацию токсичных желчных кислот и насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его всасывания в кишечнике и стимулируя секрецию желчи, богатой бикарбонатами, УДХК эффективно устраняет как внутрипеченочный, так и внепеченочный варианты холестаза. Иммуномодулирующее действие препарата обусловлено угнетением экспрессии антигенов HLA I класса на мембранах гепатоцитов и HLA II класса – на холангиоцитах, а также нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов [18, 19]. Многокомпонентность действия УДХК реализуется в антифибротическом и антиапоптотическом эффектах.

Следует заметить, что одним из значимых факторов, приводящих к развитию сердечно-сосудистых осложнений на фоне дислипидемии, является эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая усугубляет состояние инсулинорезистентности и прочих метаболических расстройств. В этой связи важна оценка влияния различных терапевтических схем, включающих как статины, так и гепатопротекторы, на состояние эндотелия сосудов. Большинство специалистов, занимающихся данной проблемой, рассматривают ЭД как самостоятельное показание при терапии пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП.

Материалы и методы

Нами обследовано 196 пациентов (106 женщин и 90 мужчин) с метаболическим синдромом

и НАЖБП. Критерием отбора явилось наличие дислипидемии (ДЛП), то есть повышение уровня общего холестерина и триглицеридов, не корригируемое гиполипидемической диетой на протяжении 3 месяцев. Средний возраст больных составил $48,6 \pm 1,27$ года. В зависимости от стадии заболевания все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с ДЛП и НАЖБП на стадии ЖГ (100 человек, из них 52 женщины и 48 мужчин); 2-я группа – больные с ДЛП и НАЖБП на стадии НАСГ (96 человек, из них 46 женщин и 50 мужчин). Стадии НАЖБП определяли на основании данных объективного осмотра с расчетом индекса массы тела и определением антропометрических показателей, а также результатов лабораторно-инструментального обследования, включающего клинический и биохимический анализы крови, оценку инсулинорезистентности, ЭД (ультразвуковым методом), структуры печени (ультразвуковое исследование), проведение теста ФиброМакс.

В зависимости от назначаемой терапии методом случайной выборки пациенты обеих групп были разделены на 2 исследовательские подгруппы и 2 подгруппы сравнения; пациенты получали 6-месячный курс лечения с контролем через 3 и 6 месяцев от начала терапии. Так, в 1а подгруппе (пациенты с ДЛП и ЖГ) назначали аторвастатин в дозе 10 мг в сутки для коррекции

ДЛП совместно с эссенциальными фосфолипидами в стандартной дозировке в комбинации с УДХК (препаратом Урдокса) из расчета 15 мг/кг массы тела. В 1б подгруппе (пациенты с ДЛП и ЖГ) проводилась терапия статинами и эссенциальными фосфолипидами в аналогичных дозировках (подгруппа сравнения). Во 2а подгруппу вошли больные с ДЛП и НАСГ (показатели цитолиза не превышали 3 норм), получавшие статины, эссенциальные фосфолипиды и Урдоксу из расчета 17 мг/кг массы тела. В 2б подгруппе (пациенты с ДЛП и НАСГ) назначали комплекс аторвастатина в дозе 10 мг в сутки в комбинации с эссенциальными фосфолипидами (подгруппа сравнения).

Контролем служила сопоставимая по возрасту и полу группа из 20 добровольцев, не имеющих заболеваний печени.

Для оценки эффективности лечения оценивали динамику биохимических показателей синдромов цитолиза и холестаза, параметров дислипидемии (общий холестерин, триглицериды), а также ЭД.

Результаты и обсуждение

При оценке исходных биохимических показателей в плазме крови различий между группами выявлено не было, что доказывало их сопоставимость (табл. 1). Как видно из таблицы 1, наиболее выраженный положительный результат в виде отсутствия фор-



Таблица 3. Исходные показатели диаметра плечевой артерии (ПА), эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных жировым гепатозом и неалкогольным стеатогепатитом

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа
Диаметр ПА	3,6 ± 0,27	3,5 ± 0,25	2,7 ± 1,81*
ЭЗВД (% прироста диаметра ПА)	16,9 ± 2,11	15,1 ± 2,72	5,3 ± 2,62*

* $p < 0,05$ – различия между показателями в основной и контрольной группах статистически значимы.

Таблица 4. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных во 2-й группе

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	До лечения		Через 6 месяцев терапии	
		2а подгруппа	2б подгруппа	2а подгруппа	2б подгруппа
ЭЗВД (% прироста диаметра ПА)	16,9 ± 2,11	5,7 ± 2,74	6,1 ± 1,59	12,7 ± 2,41	9,3 ± 1,55*

* $p < 0,05$ – различия между показателями в основной подгруппе и подгруппе сравнения статистически значимы.

мирования синдрома цитолиза и более быстрой и значимой нормализации показателей липидного спектра при сопоставлении с данными подгруппы сравнения достигался при сочетанном применении аторвастатина, эссенциальных фосфолипидов и Урдоксы. Среди пациентов 1б подгруппы у 15% выявлялось нарастание активности трансаминаз, имевшее преходящий характер, что свидетельствовало об обратимости явления трансаминации на фоне гепатопротекторного действия эссенциальных фосфолипидов.

При динамическом наблюдении за пациентами 2-й группы получены аналогичные результаты (табл. 2).

Из результатов, приведенных в таблице 2, следует, что при длительной терапии статинами на фоне исходно имевшегося синдрома цитолиза для поддержания продолжительного гиполипидемического эффекта одновременного применения эссенциальных фосфолипидов недостаточно. В этих случаях эффективной оказалась только комбинированная терапия с применением Урдоксы, что способствовало достоверному уменьшению активности гепатита и улучшению показателей липидограммы.

При исследовании ЭД у пациентов обеих групп были зарегистрированы изменения показателей прироста диаметра плечевой артерии (ПА). При этом динамика наиболее важного параметра, отражающего функциональное состояние эндотелия, – эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) – носила достоверный характер только у пациентов с НАСГ (табл. 3, 4).

При оценке динамики прироста диаметра ПА до начала терапии и через 6 месяцев наиболее значимый результат был получен в подгруппе с применением Урдоксы в дозе 17 мг/кг массы тела, распределенной на 3 приема в сутки, в течение 6 месяцев. Именно эта схема терапии способствовала коррекции ЭД в виде достоверного увеличения прироста диаметра ПА ($p < 0,005$), что отражало не только опосредованное вазодилатирующее действие препарата, но и улучшение дилатирующей функции сосудов за счет нормализации ЭЗВД (табл. 4). У пациентов 1-й группы различия по сравнению с контрольной группой носили недостоверный характер.

Заключение

Таким образом, комплексное лечение метаболического синдрома, включающего ДЛП и поражение печени в виде НАЖБП, должно

рассматривать аспекты не только патогенетического, но и прогностического действия лекарственных средств, а также учитывать наиболее значимые механизмы формирования системного патологического процесса. Исходное наличие НАЖБП у пациентов с ДЛП значительно ограничивает возможности проведения адекватной, длительной гиполипидемической терапии, что сопряжено с развитием гепатотоксичности и увеличением сердечно-сосудистого риска.

Прогрессирование НАЖБП до стадии НАСГ является одним из ведущих факторов развития ЭД, обуславливающей, в свою очередь, высокий риск сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с метаболическими нарушениями и ДЛП.

Применение эссенциальных фосфолипидов является недостаточным для лечения и профилактики нарушений функции печени у больных с сочетанием метаболического синдрома и НАЖБП, особенно на стадии НАСГ.

При лечении атерогенной ДЛП с применением статинов на фоне НАЖБП в качестве вспомогательной терапии целесообразно назначение УДХК (препарат Урдокса) как комплексного гепатопротекторного, гиполипидемического и эндотелиокорректирующего средства. Использование УДХК (препарат Урдокса), являющейся ведущим патогенетическим средством терапии НАЖБП, совместно со статинами при наличии ДЛП снижает частоту развития симптоматического трансаминатов, лекарственного (статинового) гепатита, способствует более выраженному сочетанному гиполипидемическому эффекту, а также нормализации функционального состояния сосудистой стенки на уровне эндотелия. Указанное воздействие УДХК (препарат Урдокса) улучшает метаболические процессы не только в ткани печени, но и организм в целом, уменьшая риск сердечно-сосудистых осложнений и значимо изменяя негативный прогноз пациентов этой категории. ●

Литература
→ С. 61