

**П.В. Селивёрстов \***ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,  
кафедра внутренних болезней и нефрологии, г. Санкт-Петербург

# НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

## Резюме

НАЖБП является актуальной проблемой всемирного здравоохранения. Несмотря на многочисленные новые методы диагностики и лекарственные средства, внедряемые в медицину в последние годы, по-прежнему остаётся много нерешённых вопросов этиопатогенеза, диагностики, лечения и профилактики НАЖБП. С одной стороны, НАЖБП — самостоятельная нозологическая единица, а с другой стороны, является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основной целью терапии должна быть профилактика прогрессирования болезни печени и снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений. В этой связи актуальным является поиск новых средств для терапии НАЖБП, чему было посвящено наше исследование.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, Гепазард Актив.

## Abstract

Non alcoholic hepatic diseases (NAHD) is actual problem in the world medical services. Despite to many new methods of diagnosis and new pharmaceutical remedies, there are a lot of questions in many aspects of pathogenesis, diagnosis, treatment and prophylaxis of this diseases. First of all, NAHD is nosological form of disease, and from the other hand, in fact NAHD is real risk factor occur in cardiovascular diseases. Main optimal goal in this situation in therapy NAHD must be prophylaxis in hepatic pathology and decreasing the level of risk cardiovascular complications. According to this general position it is actual issues to find optimal parameters in treatment with new pharmaceutical remedies for NAHD, what was our main goal in this publication with discussions.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, Hepaguard Active.

ДН — дыхательная недостаточность, ЖД — жировая дистрофия, ЖГ — жировой гепатоз, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ХЗП — хронические заболевания печени, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦР — цирроз печени, ЭФЛ — эссенциальные фосфолипиды.

Согласно данным ВОЗ, за последние 20 лет во всем мире наметилась отчётливая тенденция к росту числа заболеваний печени. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн человек, страдающих той или иной печёночной патологией. В целом в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих заболеваниями печени, что в 100 раз превышает распространённость ВИЧ-инфекции [1, 7, 8].

Печень в организме человека выполняет ряд важнейших функций для поддержания нормальной жизнедеятельности, в т.ч. метаболическую, о которой мы поговорим более подробно [14, 22]. Метаболическая роль печени заключается в обмене белков, липидов, углеводов, пигмента, ферментов, биологически активных веществ и микроэлементов [21, 22].

Существует ряд механизмов, способствующих нарушению метаболической функции печени, которые подразделяются на: а) первичные, обусловленные эндогенными факторами, с наличием генных мутаций; б) вторичные, возникающие в результате действия экзо- и эндогенных ксенобиотиков. В свою очередь

они влияют на функции гепатоцита, нарушая обмен билирубина, жёлчных кислот, белка, аминокислот, глико- и липопротеидов, порфирина, меди, железа, мукополисахаридов, углеводов и липидов [3, 22, 29].

Наибольшее практическое значение, в виду широкого распространения, имеют метаболические поражения печени, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит накоплению липидов в гепатоците и усилению процессов их свободнорадикального окисления с накоплением продуктов ПОЛ и развитием некрозов печёночных клеток — НАЖБП [4, 29].

В настоящее время в МКБ-10 отсутствует единый код НАЖБП, в полной мере отражающий полноту диагноза, равно как и общепринятые российские стандарты диагностики и терапии этого заболевания. НАЖБП — это хроническое заболевание, объединяющее клинико-морфологические изменения в органе у лиц, не употребляющих алкоголь в чрезмерном количестве, а именно, не более 40 г в перерасчёте на этанол в сутки для мужчин и не более 20 г — для женщин [14].

\* Контакты. E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru. Телефон: (495) 665-62-50

В последние годы наблюдается увеличение распространённости НАЖБП в экономически развитых странах пропорционально увеличению количества людей с избыточной массой тела и СД. Но всё чаще появляются сообщения об увеличении количества случаев НАЖБП у лиц без СД, с нормальными массой тела и нормальным уровнем сывороточных липидов. НАЖБП выявляется во всех возрастных группах населения, включая детей. Среди всех заболеваний печени около 70% приходится именно на долю НАЖБП [24, 28, 32]. Однако истинная распространённость заболевания неизвестна, поскольку большая часть пациентов за медицинской помощью не обращаются или обращаются, но по поводу жалоб, не связанных с заболеванием желудочно-кишечного тракта. [24, 28, 32].

В России, по данным исследования, направленного на выявление распространённости НАЖБП и её клинических форм, прошедшего в 2007 г. и охватившего 30754 человек, НАЖБП выявлена у 27% пациентов, обратившихся к терапевту в поликлинику, причём у 80,3% заболевание регистрировалось на стадии стеатоза, у 16,8% — на стадии стеатогепатита и у 2,9% — на стадии ЦР.

Ещё в 1839 г. австрийский патологоанатом Карл фон Рокитанский писал: «Накопление жира в печени может стать первичным агентом, в результате которого развивается гранулярной формы цирроз печени...». На сегодняшний день понятие НАЖБП представляет собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую:

- стеатоз печени, избыточное накопление триглицеридов в цитоплазме гепатоцитов (более 5% от массы печени);
- НАСГ, хроническое диффузное поражение печени, некротоспалительные изменения которого ведут к формированию фиброза;
- фиброз печени, разрастание соединительной ткани без изменения её структуры;
- ЦР, необратимое замещение паренхиматозной ткани печени фиброзной соединительной тканью с формированием особой узловой анатомической структуры [9, 20, 40].

На стадии стеатоза НАЖБП характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением. А вот НАСГ зачастую длительное время остаётся нераспознанным и в отсутствие адекватного лечения в 50% случаев прогрессирует и может приводить к развитию фиброза и ЦР. Существуют данные, свидетельствующие о том, что в общей популяции у каждого третьего пациента с НАСГ отмечается его прогрессирование до стадии ЦР [18, 31].

Факторы, способствующие прогрессированию НАЖБП, подразделяются на первичные и вторичные. К первичным относится малоподвижный образ жизни; метаболический синдром, СД 2 типа, висцер-

альное ожирение, дислипидемия. Среди вторичных факторов выделяют применение лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, бруфен, антибиотики); нарушение питания (голодание, резкое сокращение или увеличение калорийности пищи, чрезмерное потребление углеводов, парентеральное питание, недостаток белков и эссенциальных микронутриентов); нарушение процессов пищеварения и всасывания (хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта с секреторной недостаточностью пищеварительных ферментов); болезни обмена (Вильсона–Коновалова, Вебера–Крисчена, подагра); гипотиреоз; беременность; кислородную недостаточность (на фоне анемии, ХСН, и ДН); СИБР и/или дисбиоз кишечника [5, 13, 36].

В основе стеатоза лежит дисбаланс между потреблением и утилизацией липидов. Накопление жира в клетках печени может быть следствием: повышения поступления СЖК в печень; снижения скорости  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях; избыточного их синтеза; снижения синтеза или секреции ЛОНП [18, 32].

Механизмами трансформации стеатоза в стеатогепатит являются: повышение продукции TNF- $\alpha$  жировой тканью, увеличение концентрации СЖК, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов, активация цитохрома P450, повышение ПОД, накопление реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) с образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков, а также эндотоксемия на фоне кишечного дисбиоза [2, 12, 19, 21, 22]. Так, у больных ХЗП с нарушением микробиоценоза кишечника наблюдается усугубление морфологических изменений структуры печени в виде дистрофии гепатоцитов и гистологической активностью процесса; выраженности фибротических изменений; активизации мононуклеаров синусоидов; нарушения процессов синтеза и тока жёлчи. Бактериальные токсины патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника вызывают сенситизацию жировой печени к воздействию TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, что приводит к некрозу гепатоцитов и фиброзу [12, 19, 30, 33].

Для НАЖБП характерно бессимптомное течение, и в большинстве случаев она выявляется случайно при обследовании по поводу проявлений других заболеваний: ожирение, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, СД 2 типа, ЖКБ, при выявлении повышенных уровней печёночных трансаминаз, гепатомегалии, признаков портальной гипертензии [34, 35].

На стадии стеатоза жалобы, как правило, отсутствуют. На стадии стеатогепатита жалобы носят неспецифический характер: слабость, утомляемость, дискомфорт и тяжесть в правой подреберье без чёткой связи с приёмом пищи, а их интенсивность не коррелирует со степенью активности процесса. На

стадии фиброза клинические проявления опосредованы возникновением спленомегалии (анемии, лейкопении, тромбоцитопении), развитием портальной гипертензии, что затрудняет диагностику. Периодически могут наступать кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, и подобное состояние часто рассматривают как проявление ЦР. А вот уже на стадии ЦР появляются симптомы, указывающие на развитие печёчно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, которые проявляются увеличением живота в размерах, отёками, расширением вен пищевода и желудка, умеренной желтухой, повышенной кровоточивостью и т.д. [27, 31, 44].

Алгоритм диагностики НАЖБП включает: тщательный опрос пациента и, по возможности, его родственников для исключения злоупотребления алкоголем; определение маркёров вирусного и аутоиммунного гепатита, а также показатели, исключающие нарушения обмена меди и железа [18].

Рекомендации по ведению таких пациентов могут различаться в зависимости от тяжести проявлений НАЖБП, наличия факторов риска, а также сопутствующих заболеваний и состояний [12, 18].

*Лабораторные методы диагностики.* Показатели биохимического анализа крови у пациентов со стеатозом печени, как правило, не превышают нормальных границ. Тем не менее нормальные показатели трансаминаз не исключают вероятность существования некровоспалительных изменений в печени. При НАСГ отмечается повышение показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, гамма-глобулинов), но активность АЛТ и АСТ не превышает верхнюю границу нормы более чем в 4–5 раз, а уровень АЛТ доминирует над уровнем АСТ. При наличии фиброза имеет место изменение сывороточных маркёров: гиалуриновой кислоты, проколлагена III типа. Отмечается повышение активности ЩФ, ГГТП и билирубина. При трансформации фиброза в ЦР наблюдается преобладание АСТ над АЛТ, и это соотношение составляет менее 2, снижение уровня общего белка, альбумина, холестерина, холинэстеразы и протромбинового индекса, повышение уровня билирубина и тромбоцитопения. Также спутником больных НАЖБП является дислипидемия [18, 27, 31, 44].

К сожалению, но изменения лабораторных показателей, в том числе повышение активности аминотрансфераз, являются неспецифичными и не обеспечивают этиологического диагноза. Для верификации степени выраженности некровоспалительных изменений, активности стеатоза и стадии фиброза печени у больных НАЖБП был разработан неинвазивный диагностический тест «ФиброМакс», включающий в себя оценку активности процесса, определение стадии фиброза и тяжести заболевания стеатозом и стеатогепатитом [23, 36].

*Инструментальные методы диагностики.* Наибольшее распространение в диагностике НАЖБП, в виду своей доступности, получило УЗИ. УЗИ может быть единственным методом, позволяющим заподозрить стеатоз печени, особенно при наличии у больного факторов риска развития НАЖБП, таких как ожирение, гиперлипидемия, СД. Как правило, при УЗИ печени в подавляющем проценте случаев выявляется гепатомегалия. Ультразвуковая картина гепатоза характеризуется дистальным затуханием эхосигнала; диффузной гиперэхогенностью печени; увеличением эхогенности печени по сравнению с почками; нечёткостью сосудистого рисунка [15].

Согласно предложенной С.С. Бацковым в 1995 г. классификации ЖГ по данным УЗИ, выделяют четыре степени стеатоза. Эта методика основана на эхографических признаках, включающих: наличие гепатомегалии и спленомегалии, визуализацию печёчных вен, дистальное затухание звука, оценку гиперэхогенности паренхимы печени, визуализацию диафрагмального контура, оценки ангиоархитектоники печёчных вен, расширение диаметра воротной вены [18].

Другим диагностическим методом для выявления фиброза является эластометрия или Фиброскан — методика, основанная на определении скорости распространения в ткани печени упругой волны, характеризующейся низкой частотой и малой амплитудой. Ультразвуковые сигналы измеряют скорость распространения упругой волны в печени, которая прямо пропорциональна жёсткости среды. Чем больше плотность печени, тем ниже эластичность и выше скорость распространения волны. Расчёт эластичности выражается точным физическим параметром — кПа. К недостаткам этой методики относится отсутствие возможности оценки выраженности некровоспалительного процесса; неинформативность у пациентов с избытком подкожного жирового слоя; возможное искажение значения результатов у пациентов в стадии биохимической ремиссии, с острым воспалением и с острым гепатитом; трудности оценки состояния на ранних стадиях фиброза из-за отсутствия критериев [36].

При КТ-исследовании определяется снижение рентгеноплотности печени до 3–5 ед (при норме 50–75 ед); рентгеноплотность печени при стеатозе меньше Рг-плотности селезёнки; визуализация внутрипечёчных сосудов, воротной и нижней полой вен как более плотных структур по сравнению с печёчной тканью; пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной Рг-контрастности, что является характерным признаком для очаговой жировой дистрофии.

*Морфологическое исследование печени.* О переходе стеатоза печени в НАСГ нельзя в полной мере судить на основании жалоб, результатов лабораторных иссле-

дований и данных методов лучевой диагностики. Это можно сделать только с помощью гистологического исследования. Большинство исследователей сходятся в том, что для установления диагноза в типичных случаях (изменение печёночных проб, наличие факторов риска НАЖБП — ультразвуковое выявление стеатоза) проведения биопсии не требуется, но биопсия может быть необходима для установления альтернативного диагноза [40].

Характерной гистологической картиной при НАЖБП является жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная), воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), фиброз (преимущественно перивенулярный), дополнительные признаки (тельца Маллори, фокальные центролобулярные некрозы, отложение железа). В нормальной печени содержание жира не превышает 1,5% её массы, и он не обнаруживается при обычном гистологическом исследовании. Мелкие капли жира в гепатоцитах могут выявляться при световой микроскопии, если его количество возрастает до 2–3%, что расценивается как патологическое состояние — стеатоз печени. В настоящее время основными показаниями для биопсии являются определение стадии болезни и оценка прогноза. Клиническое обоснование оценки фиброза необходимо, поскольку: выраженный фиброз влияет на эффективность курса лечения, и его выявление может потребовать продления сроков терапии и увеличения доз препаратов; определение стадии и риска прогрессирования фиброза необходимо для больных, у которых на фоне лечения развиваются нежелательные эффекты терапии, что определяет дальнейшую лечебную тактику; наличие фиброза на фоне стеатогепатита позволяет обосновать назначение лекарственной терапии; возможность обратного развития фиброза на фоне лечения является основным критерием эффективности лекарственной терапии. Пациенты с выраженным фиброзом являются группой риска для развития ЦР, рака и печёночной недостаточности [40, 44].

Терапия НАЖБП направлена в первую очередь на факторы, способствующие её развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений. Поэтому основными задачами лечения пациентов с НАЖБП являются: уменьшение выраженности стеатоза и предотвращение прогрессирования заболевания в стеатогепатит, фиброз и ЦР, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [14, 21, 22]. На сегодняшний день в России отсутствуют общепринятые стандарты терапии НАЖБП, в связи с чем при выборе препаратов необходимо учитывать этиологию процесса и ведущие патогенетические механизмы повреждения гепатоцитов, степень активности заболевания, уровень мезенхимально-воспалительных реакций, наличие внутрипечёночного холестаза, выраженность фиброза [34]. В лечении НАЖБП широко используют гепатопротекторы, которые, в зависимости от

химической структуры и происхождения, подразделяются на следующие группы:

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши, в первую очередь силимарин (Карсил, Гепабене и др.).
2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений (Хофитол, ЛИВ-52 и др.).
3. Органопрепараты животного происхождения (Прогепар, Гепатосан).
4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (Гепатагид Актив, Фосфоглив и др.).
5. Препараты разных групп: аминокислоты и их производные (Метадоксил, Орнитин), УДХК (Урсофальк) [46, 25, 26].

Поскольку в большинстве случаев НАЖБП характеризуется благоприятным течением, необходимость активного лечения возникает только при прогрессировании болезни и высоком риске развития осложнений. В связи с этим основной целью терапии является профилактика прогрессирования болезни, для чего необходимо контролировать массу тела, соблюдать диетические рекомендации, вести активный образ жизни, отказаться от вредных привычек, контролировать уровень глюкозы в крови, корректировать липидный профиль и кишечный микробиоценоз; кроме того, потребуется проведение адекватной терапии сопутствующих заболеваний и отмена гепатотоксичных препаратов. Ещё в позапрошлом веке о важности профилактических мер Николай Иванович Пирогов говорил: «Фунт профилактики стоит пуда лечения». В наши дни, в подтверждении слов классика, в проспективных исследованиях показано, что только лишь изменение образа жизни пациентов с НАЖБП уже способствует снижению смертности от ССО на 40%, что сопоставимо с эффективностью медикаментозной коррекции [48, 40].

Особое значение в комплексе лечебно-профилактических мероприятий приобретает включение специализированных продуктов питания и/или БАД, лекарственных препаратов, которые восполняют дефицит основных (эссенциальных) питательных веществ, способствуют восстановлению целостности мембран гепатоцита и обладают антиоксидантным потенциалом [7, 48]. В этой связи оправдано применение комбинированной БАД Гепатагид Актив (Евразийский патент № ЕА19268 от 28.02.2014), в составе которой ЭФЛ, витамин Е и L-карнитин. Главным действующим ингредиентом Гепатагид Актив являются ЭФЛ. Эти биологически активные соединения оказывают нормализующее действие на метаболизм клеточных липидов и белков, а также дезинтоксикационную функцию печени, восстанавливают клеточные ферментные системы, сохраняют клеточную структуру печёночной паренхимы и тормозят развитие фиброза. Одним из механизмов действия ЭФЛ является восстановление дефицита фосфолипидов клеточной





## Гепагард **АКТИВ**<sup>®</sup> с L-карнитином

- способствует защите печени от лишнего жира
- способствует снижению уровня холестерина
- улучшает функции печени

[hepaguard.ru](http://hepaguard.ru)



Реклама. БАД. СоГР № RU.77.99.11.003.E.012482.08.12 от 13.08.2012

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

стенки, стабилизация мембран гепатоцитов, уменьшение цитолиза и нормализация функции печени. Кроме того, ЭФЛ оказывают антиоксидантный эффект за счёт участия фосфолипидов в реакциях перекисного окисления [3, 4]. Гепатотропный эффект ЭФЛ хорошо известен. Клинические исследования разного уровня доказательности, проведённые учёными многих стран, свидетельствуют о том, что лечение препаратами ЭФЛ способствует регрессу процесса жирового перерождения печёночной паренхимы и предотвращают окисление жира в печени. Поскольку жировое перерождение печёночной паренхимы при НАЖБП инициирует мезенхимально-воспалительную реакцию и дальнейшее развитие фиброза, то использование препаратов, которые эти процессы ингибируют, патогенетически является обоснованным и оправданным. Известно, что при проведении лечения препаратами ЭФЛ стабилизируются физико-химические свойства жёлчи, осуществляется позитивное воздействие на уровень липидов в плазме крови, что способствует замедлению прогрессирования патологии печени [17, 18].

Вторым компонентом Гепегард Актив является витамин Е. Витамин Е является антигипоксантом, что объясняет его способность стабилизировать митохондриальную мембрану и экономить потребление кислорода клетками. Также он обладает иммуномодулирующим эффектом, способствующим укреплению иммунзащитных сил организма. Токоферол проявляет выраженные нейропротективные, антиканцерогенные и гиполипидемические свойства. Витамин Е также обладает некоторым эстрогеноподобным действием — увеличивает фертильность, снижает проявления депрессивных расстройств. Нужно помнить о том, что витамин Е принимает активное участие в работе мышечной системы, а при беременности, высоких физических нагрузках, у курильщиков, при хронических заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта потребность в витамине Е возрастает [18].

Третьим составляющим Гепегард Актив выступает L-карнитин, который является важным компонентом для большинства клеток организма человека. Его основная функция заключается в доставке жирных кислот в гепатоцит. L-карнитин активирует распад жиров, тем самым защищает печень от жировой инфильтрации, обеспечивая липотропный эффект. Также он участвует в дезинтоксикационных процессах в печени, способствует выведению токсинов из клетки. Происходит это после транспорта жирных кислот через оболочку митохондрии, а затем молекула L-карнитина захватывает продукты разложения и выводит их из митохондрий. Такая функция детоксикации, выполняемая L-карнитином, позволяет митохондриям продолжать выработку энергии с максимальной эффективностью, поскольку при накоплении продуктов разложения расщепление жирных кислот в митохондриях функция детоксикации

нарушается. Карнитин является основным питательным веществом, увеличивающим способность организма к сжиганию жира, способствует повышению мужской фертильности, выносливости при физических и умственных нагрузках, что связано с участием L-карнитина в метаболизме фосфолипидов за счёт поддержания оптимального их соотношения, в том числе благодаря присутствию ЭФЛ в составе препарата. Недостаток карнитина также является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Среди множества положительных эффектов для сердца, карнитин обеспечивает увеличение притока крови и повышение уровней липопротеидов высокой плотности, одновременно снижая концентрацию липопротеидов низкой плотности. Особенно L-карнитин полезен людям с ХЗП в результате действия токсических, вирусных и невирусных факторов [18].

В нашем исследовании, проведённом на базе кафедры внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова под руководством д.м.н. профессора В.Г. Радченко, изучалась клиническая эффективность и безопасность БАД к пище Гепегард Актив у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. В ходе исследования было показано положительное влияние Гепегард Актив на клинические проявления заболевания печени. Одним из наиболее важных результатов явилось благоприятное влияние изучаемого препарата на субъективные клинические проявления. Основные жалобы, которые предъявляли пациенты до лечения, были на дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, тошноту, нарушение стула с преобладанием запоров. После курса терапии отмечается отчётливая положительная динамика по частоте выявления вышеперечисленных жалоб.

Данные клинического анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ) и биохимического анализа крови (общий белок, амилаза, общий билирубин, глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), за исключением липидного спектра, как до, так и после лечения были в пределах нормальных значений. На фоне проводимой терапии отмечалась отчётливая тенденция к снижению показателей липидограммы. Так, отмечалось статистически значимое снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также наблюдалась тенденция к снижению липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности.

На фоне проводимой терапии БАД Гепегард Актив, по данным ФиброМакс-теста, включающего в себя оценку активности процесса, фиброза, стеатоза, метаболических нарушений, также отмечалась положительная динамика по всем показателям. Считаем необходимым отметить, что для оценки влияния терапии на структуру печени, даже альтернативными биопсии методами, 3-месячного курса наблюдения недостаточно для констатации результата.

При количественном определении представителей основных бактериальных групп в кале методом ПЦР у подавляющего большинства пациентов имел место микробный дисбаланс (дисбиоз толстой кишки), выражающийся, прежде всего, в существенном снижении доли бактероидов (бактериальной группы с высокоразвитым гликобиомом). Как было показано, уменьшение доли бактероидов в микробиоте толстой кишки является характерным для пациентов с избыточным весом и ожирением, а снижение веса на фоне низкокалорийных диет сопровождается достоверным увеличением количества бактероидов, что в свою очередь может служить косвенным критерием эффективности проводимой терапии. Повышение доли бактероидов у таких пациентов ассоциируется с улучшением регуляции энергетического обмена и снижением риска развития метаболического синдрома.

После курса терапии отмечалось достоверное увеличение доли бактероидов с 11,3 до 47,6% общего количества микроорганизмов ( $p < 0,0001$ ), что демонстрирует способность препарата восстанавливать нарушенный микробный баланс в толстой кишке, связанный с избыточной массой тела и риском развития системных нарушений метаболизма. Увеличение количества бактероидов при этом не нарушало баланс анаэробных представителей микробиоты кишечника. Так, например, доля одного из важнейших представителей фирмикутов (*Firmicutes*) *Faecalibacterium prausnitzii* не только не снижалась, но даже имела тенденцию к повышению с 0,9 до 1,7%.

На фоне проводимой терапии все пациенты отмечали снижение изначально повышенной массы тела. Так, на основании результатов биоимпедансного анализа компонентного состава организма выявлено значимое снижение индекса массы тела, в среднем на 10,7%, и количества жировой ткани в организме пациентов на 20,6%, отмечался рост активной клеточной массы на 8,6%, что свидетельствует нормализации обмена веществ. На основании данных УЗИ гепатобилиарной системы отмечалась положительная динамика регрессии признаков жировой инфильтрации печени, что указывает на гепатопротективный эффект исследуемого препарата.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 после проведённого лечения выявлялось достоверное улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF), снижение интенсивности болевого синдрома (BP), повышение жизненной активности (VT), улучшение социального функционирования (SF) и психического здоровья (MH), за счёт изменения которых отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP),

и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья (GH).

Оценка безопасности проводилась на всём этапе наблюдения и, по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования, серьёзных нежелательных явлений у пациентов, находящихся под наблюдением, зарегистрировано не было. Приверженность пациентов лечению в среднем составила 98% за 90 дней приёма Гепатард Актив.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности БАД к пище Гепатард Актив, назначаемой пациентам с НАЖБП на стадии стеатоза. Терапия БАД Гепатард Актив способствует положительной динамике симптомов заболевания, улучшая состояние печени, нормализации липидного спектра, снижению избыточной массы тела, повышению качества жизни пациентов, тем самым обеспечивая профилактику прогрессирования заболевания.

## Заключение

Вопросы диагностики, лечения и профилактики НАЖБП по сей день остаются актуальной задачей для всемирного здравоохранения. Отсутствие общепринятых стандартов для этого заболевания обуславливает интерес врачей различных специальностей к поиску решения этой проблемы, поскольку клинические проявления НАЖБП выходят за рамки гепатологии, становясь междисциплинарной проблемой. Появление современных инновационных фармацевтических препаратов открывает новые возможности для лечения и профилактики заболеваний печени различной этиологии.



## Список литературы

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2005. С. 205–216.
2. Буевров А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2009. № 1. С. 3–9.
3. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома // Российские медицинские вести. 2010. № 2. С. 72–78.
4. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему // Лечащий врач. 2010. Т. 5, № 5. С. 57–61.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В., Егорова Е.Г., Хомерики С.Г. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 3. С. 69–77.



6. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения // М.: Анахарсис. 2009. 184 с.
7. Минушкин О.Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами // Consilium medicum. 2001. С. 9–11.
8. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // Российские медицинские вести. 2010. № 15(1). С. 41–46.
9. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования её ткани // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. 2007. Т. 17, № 1. С. 90.
10. Передерий В.Г. Ожирение: междисциплинарный вызов медицине XXI века / В.Г. Передерий // Здоров'я України. 2010. № 10. С. 22–24.
11. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / Под ред. акад. В.С. Савельева. М.: МАКС Пресс, 2006. С. 9.
12. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме и их коррекция пробиотиком Хилак-форте // РМЖ. 2002. Т. 10, № 4. С. 77–89.
13. Полунина Т.Е. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2009. № 1. С. 14–19.
14. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
15. Просолонко К.О. Аналіз ультрасонографічних особливостей варіантів неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому // Сучасна гастроентерологія. 2008. № 5. С. 61–65.
16. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей. Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003, 1046 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. «Рук. для практикующих врачей». Т. 4).
17. Сергеева С.А., Озерова И.Н. Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов эссенциале форте и эссливер форте // Фармация. 2001. № 3. С. 32–34.
18. Селивёрстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии // Медицинский альманах. 2014. № 1. С. 38–40.
19. Селивёрстов П.В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных хроническими заболеваниями печени: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. 23 с.
20. Щёкина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени // Consilium medicum. 2009. Т. 11, № 8. С. 37–39.
21. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П., Волошейникова Т.В. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // Качество жизни. Медицина. 2004. № 2(5). С. 53–59.
22. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // РМЖ. 2003. Т. 11, № 5. С. 291–296.
23. Dixon J.B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. P. 91–100.
24. Almeida A.M., Cotrim H.P., Barbosa D.B. et al. Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14, № 3(9). P. 1415–1418.
25. Bellentani S. Immunomodulating and antiapoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 17. P. 137–140.
26. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 3. P. 318–328.
27. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., Croce L.S., Brandi G., Sasso F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132. P. 112–117.
28. Bugianesi E., Gastaldello A., Vanni E. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // Diabetologia. 2005. Vol. 48. P. 634–642.
29. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101, № 44. P. 15718–15723.
30. Browning J., Szczepaniak L., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J., Cohen J. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. 2004. Vol. 40. P. 1387–1395.
31. Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men // Gut. 2009. Vol. 58. P. 1419–1425.
32. DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // Mayo Clin. Proc. 2008. Vol. 83, № 4. P. 460–469.
33. Farrell G.C., Chitturi S., Lau G. et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Executive summary // J. of Gastroent. Hepatol. 2007. Vol. 22. P. 775–777.
34. Festi D., Colecchia A., Sacco T., Bondi M., Roda E., Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // Obes. Rev. 2004. Vol. 5, № 1. P. 27–42.
35. Kim H.J., Lee K.E., Kim D.J., Kim S.K., Ahn C.W., Lim S.K. et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. P. 2169–2175.
36. Lee R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients // Hum. Pathol. 1989. 20:594–8. 2000; 6. P. 998–1003.
37. Marrero J.A., Fontana R.J., Su G.L., Conjeevaram H.S., Emick D.M., Lok A.S. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States // Hepatology. 2002. Vol. 36. P. 1349–1354.
38. Misra Vijay Laxmi, Khashab Mouen, Chalasani Naga. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk // Current Gastroenterology Reports. 2009. Vol. 11. P. 50–55.
39. Ryan C.K., Johnson L.A., Germin B.I., Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation // Liver Transpl. 2002. Vol. 8. P. 1114–1122.
40. Sahai A., Malladi P., Melin-Aldana H. et al. Progress in understanding the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2005. Vol. 41, № 1. P. 204–206.
41. Schwenzer N., Springer F., Schraml C., Stefan N., Machann J., Schick F. Noninvasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance // J. Hepatol. 2009. Vol. 51, № 3. P. 433–445.
42. Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alpha in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. 2001. Vol. 48. P. 206–211.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.