

Использование комбинированных препаратов в лечении неалкогольной жировой болезни печени

А.Н.Казюлин^{✉1}, В.А.Шестаков¹, С.М.Бабина²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ОАО РЖД. 107174, Россия, Москва, ул. Новая Басманная, д. 2

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в развитых странах составляет 10–40%. В разнообразных региональных и международных рекомендациях по медикаментозному лечению отсутствует единое мнение об эффективности и безопасности использования тех или иных лекарственных препаратов при НАЖБП. Возможно, это объясняется региональными особенностями с преобладанием в патогенезе НАЖБП разных факторов, перечисленных в теории «множественных параллельных ударов», различиями в дизайне рандомизированных клинических исследованиях, анализ которых является основой данных рекомендаций. Использование эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) при заболеваниях печени, и в частности НАЖБП, является патогенетически обоснованным. Однако ЭФЛ являются нестойкой субстанцией, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации с увеличением уровня пероксидов липидов, являющихся активными оксидантами, и, следовательно, усилением оксидативного стресса. Соответственно, актуальным явилось совершенствование данной лекарственной формы посредством предложения инновационных решений. Эффективным решением данной проблемы стало создание отечественного комбинированного гепатопротектора биологически активной добавки Гепагард Актив®, одна капсула которого содержит 222 мг ЭФЛ, 93 мг L-карнитина и 1,25 мг токоферола ацетата (витамин Е). Все эти 3 биологически активных вещества действуют синергично, оказывая мембранопротекторное, липотропное, гиполипидемическое и гипохолестеринемическое действие. По данным лабораторно-инструментальных исследований, его действие проявляется в уменьшении выраженности стеатоза, а при неалкогольном стеатогепатите – и в редукции некрвоспалительных процессов и фиброза печени. Препарат способствует нормализации массы тела, липидного профиля, имеет пребиотическое действие, снижает инсулинорезистентность, что является механизмами воздействия на проявления не только НАЖБП, но и других компонентов метаболического синдрома, имеет хорошую переносимость.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин, витамин Е.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

Для цитирования: Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Использование комбинированных препаратов в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 13–18.

The use of combined drugs in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

A.N.Kazyulin^{✉1}, V.A.Shestakov¹, S.M.Babina²

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Russian Railways. 107174, Russian Federation, Moscow, ul. Novaia Basmannaia, d. 2

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is 10–40% in developed countries. In various regional and international guidelines for drug treatment there is no consensus on the effectiveness and safety of the use of certain drugs in NAFLD. Perhaps this is due to regional characteristics with the prevalence of NAFLD in the pathogenesis of a variety of factors listed in the theory of «multiple parallel strokes», the differences in the design of randomized clinical trials, the analysis of which is the basis of these recommendations. The use of essential phospholipids (EPL) in diseases of the liver, and in particular NAFLD is pathogenetically substantiated. However EPL are unstable substance, as they may be involved in lipid peroxidation processes with increasing levels of lipid peroxides, oxidants are active, and hence, increased oxidative stress. Accordingly, the actual improvement was a given dosage form by offering innovative solutions. An effective solution to this problem was the creation of a domestic combined hepatoprotective BAA Hepaguard Active®, one capsule that contains 222 mg of EPL, 93 mg of L-carnitine and 1.25 mg of tocopherol acetate (vitamin E). All these three biologically active substances act synergistically, providing of membrane, lipotropic, lipid-lowering and cholesterol-lowering effect. According to laboratory and instrumental studies, its effect is to reduce the severity of steatosis and nonalcoholic steatohepatitis with – and in the reduction of necroinflammatory and fibrosis of the liver. The drug helps normalize body weight, lipid profile, has a prebiotic effect, reduces the insulin resistance that is mechanisms not only impact on the manifestation of NAFLD, but also other components of the metabolic syndrome, has good portability.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, essential phospholipids, L-carnitine, vitamin E.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

For citation: Kazyulin A.N., Shestakov V.A., Babina S.M. The use of combined drugs in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 13–18.

Актуальность вопроса

В последние четверть века возрастающее внимание медицинской общественности к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обусловлено прежде всего данными эпидемиологических исследований, свидетельствующими о неуклонном росте ее частоты во всех странах среди разных групп населения, включая подростков и детей, что делает изучение патогенетических механизмов НАЖБП, отработки тактики диагностики и лечения данной патологии не только медицинской, но и социальной проблемой.

Эпидемиология НАЖБП

Распространенность НАЖБП в развитых странах составляет 10–40% [1–3], причем в некоторых этнических группах, например среди испаноязычных лиц, она достигает 45% [2], а в странах Азии – только 15% [4]. Частота неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) составляет 2–6% [1, 2, 4, 6],

по данным морфологического исследования печени в странах Западной Европы она составляет 7–9%, в то время как в Японии – только 1,2% [7, 8]. Данные обследования больших когорт населения с криптогенным циррозом печени, с анализом сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволяют предполагать, что до 60–80% случаев причины развития цирроза печени «неясной этиологии» является НАСГ [2].

Как мы указывали, НАЖБП встречается во всех возрастных группах. Так, в США у 20% молодых людей, рассматриваемых как потенциальные доноры для трансплантации печени, имели признаки гистологически подтвержденной НАЖБП [1, 9]. При проведении аутопсии жертв автокатастроф у 2,7% лиц с нормальной массой тела выявлялся НАСГ [1, 9]. Крайне тревожным фактом являются данные, что у 2,6–4% детей с нормальной массой тела и 20–74% детей и подростков с ожирением имеется НАЖБП [1, 3, 9–13], что расценивают как дебют данного заболевания с много-

летним персистирующим течением и возможным прогрессированием в зрелом возрасте по мере увеличения выраженности проявлений метаболического синдрома [10, 13]. В то же время не вызывает сомнения, что независимо от пола НАЖБП чаще выявляется у лиц 40–60 лет [1, 14].

Результаты Всероссийского проспективного многоцентрового исследования по изучению распространенности НАЖБП в России DIREG L01903, проведенного в 2007–2008 гг., свидетельствуют, что из более 30 147 пациентов в возрасте 18–80 лет из 16 российских городов, обратившихся в поликлиники к врачам общей практики по разным поводам, у 27% выявлена НАЖБП в соответствии с критериями, использованными в итальянском исследовании Dionysos [15]. Из них неалкогольный стеатоз регистрировался у 80,3%; стеатогепатит – у 16,8%; цирроз печени – в 2,9% случаев. Наибольшая частота заболевания выявлялась в возрастной группе 50–59 лет и составляла 31,1%. Крайне печальным фактом является то, что о наличии у них НАЖБП знал только 1% обследованных [2, 3, 10, 16–19].

В 2013–2014 гг. было проведено более масштабное исследование DIREG 2, включившее 50 145 человек, обратившихся к врачам первого приема по поводу разных жалоб, в ряде случаев не связанных с патологией печени. Стеатоз печени был выявлен у 37,3%; НАСГ – у 24,4% [3]. Наихудшие результаты были у петербуржцев: стеатоз печени по данным трансабдоминального ультразвукового исследования был у 57,2%, в целом частота НАЖБП среди жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области была 49,1%.

Определение НАЖБП

По мнению японских авторов, «НАЖБП относится к избыточному накоплению жира в печени и появляется почти во все случаях, касающихся инсулинорезистентности» [3]. В соответствии с мнением российских авторов НАЖБП – самостоятельная нозологическая единица, при которой возможно повышение активности ферментов в крови и характерны морфологические изменения в биоптатах печени, подобные таковым при алкогольном гепатите. В то же время пациенты с НАСГ не употребляют алкоголь в гепатотоксичных количествах [3, 14, 15, 20].

Современное представление о патогенезе НАЖБП

Постулируется, что основным патогенетическим звеном, запускающим развитие НАЖБП, являются процессы перекисного окисления липидов и жировое повреждение гепатоцитов. В 1998 г. британские исследователи C.Day, O.James для объяснения патогенеза НАЖБП предложили теорию «двух ударов», рассматривая в качестве «первого удара» стеатоз, а «второго удара» – стеатогепатит [21]. В настоящее время накопленные данные позволили разработать теорию «множественных параллельных ударов», в соответствии с которой патогенез НАЖБП является результатом воздействия на ткань печени разнообразных факторов (свободных жирных кислот, цитокинов, адипокинов, липополисахарида бактерий) на фоне оксидативного стресса [10, 22].

Необходимость поиска новых путей лекарственного воздействия на больных НАЖБП

В разнообразных региональных и международных рекомендациях по медикаментозному лечению отсутствует единое мнение об эффективности и безопасности использования тех или иных лекарственных препаратов при НАЖБП. Возможно, это объясняется региональными особенностями с преобладанием в патогенезе НАЖБП разных факторов, перечисленных в теории «множественных параллельных ударов», различиями в дизайне рандомизированных клинических исследований, анализ которых является основой данных рекомендаций. Данное состояние вопроса опреде-

ляет в качестве одного из путей решения целесообразность разработки новых комбинированных лекарственных препаратов, между отдельными компонентами которых имеются синергидные и аддитивные эффекты.

В соответствии с этим в настоящее время был создан ряд новых препаратов, в частности, на основе эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) с использованием новых технологий, комбинаций ЭФЛ с другими лекарственными средствами. ЭФЛ применяются в клинике с 1939 г. и наиболее хорошо изучены. До настоящего момента опубликованы результаты 25 экспериментов *in vitro* и 144 – *in vivo* на 40 видах моделей (химическая и лекарственная интоксикация, развивающаяся при контакте с четыреххлористым углеродом, хроническом потреблении этилового спирта, органических растворителей, парацетамола, тетрациклина и индометацина) и 8 биологических видах животных (в том числе у бабуинов), а также результаты 242 клинических исследований при заболеваниях печени, в числе которых 46 исследований с односторонним маскированием и 21 двойное слепое [23].

В целом цитопротективные свойства ЭФЛ представляются следующими [19, 24–28]:

- 1) защищают мембрану от повреждений;
- 2) восстанавливают и сохраняют поврежденные мембранные структуры клетки за счет встраиваемых молекул в мембраны и заполнения щелей в них;
- 3) тормозят синтез провоспалительных цитокинов;
- 4) обеспечивают антиоксидантные свойства мембран;
- 5) обеспечивают функционирование транспортных систем гепатоцита;
- 6) обеспечивают текучесть мембран;
- 7) имеют иммунорегулирующие свойства (регулируют продукцию антител к алкогольному гиалину и другим неоантигенам);
- 8) улучшают метаболизм нейтральных жиров и холестерина (ХС);
- 9) имеют гипогликемический эффект (повышают чувствительность инсулиновых рецепторов);
- 10) нормализуют белковый обмен;
- 11) защищают митохондриальные и микросомальные энзимы от повреждения алкоголем или токсинами;
- 12) замедляют синтез коллагена и повышают активность коллагеназы (торможение фиброгенеза);
- 13) влияют на клеточный цикл и клеточную дифференциацию;
- 14) участвуют в синтезе простагландинов;
- 15) влияют на агрегацию эритроцитов и тромбоцитов;
- 16) являются эмульгаторами желчи, обеспечивая ее нормальное коллоидное состояние и увеличивая толерантность к пищевым нагрузкам;
- 17) способствуют уменьшению и исчезновению жировой инфильтрации гепатоцитов;
- 18) благодаря описанным эффектам нормализуют функции печени и ферментную активность гепатоцитов.

Соответственно, использование ЭФЛ при заболеваниях печени, и в частности НАЖБП, является патогенетически обоснованным. На специальном симпозиуме, посвященном стеатогепатиту, проведенном в рамках Digestive Disease Week в мае 2011 г. в Чикаго, S.Argo в качестве ведущих гепатопротекторов для лечения НАСГ назвал ЭФЛ и урсодезоксихолевую кислоту [5].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом 6-месячном исследовании пациентов с жировой инфильтрацией печени в сочетании с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) выявлено улучшение гистологической картины печени в 46,7% случаев в группе пациентов, получающих ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут [30]. В японском исследовании назначение ЭФЛ больным НАСГ в течение 12 мес приводило с 4 нед лечения к существенному снижению уровня аспартаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы

(АЛТ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) [31].

Показано, что у пациентов с метаболическим синдромом, СД 2 и НАСГ длительное назначение 1,5–2 г/сут ЭФЛ и метформина на фоне гипокалорийной диеты способствует уменьшению выраженности стеатоза, воспаления в печени, активности АСТ и АЛТ, нормализации липидного спектра [32–34].

В российском рандомизированном проспективном слепом клиническом исследовании наблюдались 215 больных НАСГ и СД 2 с неосложненным течением, контролируемым диетой и приемом метформина. Отмечены достоверное снижение активности АЛТ, АСТ, γ -глутамилтрансферазы и значительное улучшение эхоструктуры печени после 6 мес терапии ЭФЛ. В группе длительного исследования (7 лет) выявлялось замедление процессов фиброгенеза на основании оценки гистологической картины печени и показателей Фибромакста [35].

В другом отечественном исследовании применяли комбинацию гипокалорийной диеты, фосфатидилхолина в дозе 300 мг 4 раза в день и метформина в дозе 850 мг 2 раза в день в течение 60 дней для лечения пациентов с НАСГ. Был получен отчетливый эффект, выраженный в снижении уровня АЛТ и нормализации показателей липидного обмена [36].

Первое в России наблюдательное широкомасштабное многоцентровое исследование оценки практики назначения ЭФЛ, выполненное в соответствии с современными международными стандартами, показало высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и хороший профиль безопасности при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и длительности приема до 12 нед [37].

Однако ЭФЛ являются нестойкой субстанцией, которая разрушается под воздействием кислорода и влаги воздуха, соответственно, следует согласиться с мнением, что не стоит переоценивать собственные антиоксидантные свойства ЭФЛ, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации с увеличением уровня пероксидов липидов, являющихся активными оксидантами, и, следовательно, усилением оксидативного стресса [25, 38]. Необходимо отметить, что повреждение мембраны гепатоцитов развивается при любом печеночном повреждении, однако реализуется оно через сложные механизмы – путем взаимодействия с циркулирующими иммунными комплексами, аутоантителами, поражений гепатоцитов на уровне клеточных орга-

нелл, нарушений циркуляции транспортных белков и т.д. Именно поэтому часто невозможно достичь стабилизации морфологического и функционального состояния печени, только укрепляя мембраны гепатоцитов за счет поставки извне избытка ФЛ, которые, как было показано, сами подвержены пероксидации [25, 27, 38, 39].

Соответственно, актуальным явилось совершенствование сочетания ЭФЛ с другими активными веществами посредством предложения инновационных решений. Эффективным решением данной проблемы стало создание отечественного комбинированного гепатопротектора биологически активной добавки (БАД) Гепагард Актив® (евразийский патент №019268 от 28.02.2014), 1 капсула которого содержит 222 мг ЭФЛ, 93 мг L-карнитина и 1,25 мг токоферола ацетата (ви-

тамин Е). Все эти биологически активные вещества действуют синергично, оказывая мембранопротекторное, липотропное, гиполипидемическое и гипохолестеринемическое действие. Ранее мы описывали свойства ЭФЛ, далее мы остановимся на механизмах действия двух других компонентов гепатопротектора и путях их синергизма.

L-карнитин (левокарнитин) является кофактором метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности кофермента А, а также играет важную роль в энергетическом обмене, осуществляя перенос длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий для последующего их окисления, и тем самым снижает накопление жира в тканях. Затем молекула L-карнитина захватывает про-

дукты разложения жирных кислот и выводит их из митохондрий, оказывая детоксицирующее действие, что позволяет митохондриям продолжать выработку энергии с максимальной эффективностью. L-карнитин оказывает анаболическое действие, снижает основной обмен, замедляет распад белковых и углеводных молекул, способствует проникновению через мембраны митохондрий и последующему расщеплению длинноцепочечных жирных кислот (например, пальмитиновой) с образованием ацетилкофремент-А. Карнитин является основным питательным веществом, увеличивающим способность организма к метаболизации жира, способствует повышению выносливости при физических и умственных нагрузках, что связано с участием L-карнитина в метаболизме ФЛ за счет поддержания оптимального их соотношения, в том числе присутствия ЭФЛ в составе препарата, что обеспечивает их синергизм. L-карнитин увеличивает запасы гликогена в печени и мышцах, способствует более экономному его использованию; оказывает нейротрофическое действие, тормозит развитие апоптоза, ограничивает зону поражения и восстанавливает структуру нервной ткани. Карнитин содействует снижению уровня триглицеридов (ТГ), общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови [40–45].

Токоферолы усиливают антиоксидантные свойства ФЛ, препятствуют перекисидации ЭФЛ, увеличивая их стойкость к оксидативному влиянию [46]. Соответственно, исходя из патогенетических особенностей развития НАЖБП, в большинстве рекомендаций постулируется, что антиоксиданты являются неотъемлемым компонентом лечения данной патологии. В двух клинических исследованиях назначение витамина Е в дозе 800 МЕ/сут больным с верифицированным по данным биопсии НАСГ в течение 24 нед и 6 мес соответственно способствовало достоверному снижению активности АСТ и АЛТ, уменьшению выраженности стеатоза и некровоспалительной активности [47, 48].

Результаты двух представительных исследований, включивших 213 взрослых (PIVENS) и 155 детей (TONIC) с НАЖБП, продемонстрировавшие, что применение витамина Е в дозе 300–800 мг/сут в течение 12 мес способствует уменьшению выраженности стеатоза, воспаления и фиброза печени [49–51], позволили рекомендовать витамин Е в дозе 800 МЕ в день пациентам с НАСГ в качестве терапии 1-й линии.

Необходимо отметить еще один механизм действия средства Гепатард Актив®. Известно, что разные нарушения функционального состояния печени способствуют развитию билиарной недостаточности, это неизбежно приводит к снижению бактерицидности содержимого двенадцатиперстной кишки с развитием синдрома избыточного бактериального роста и контаминацией патогенной и условно патогенной флорой с развитием эндотоксемии. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке приводит к снижению содержания и активности кишечных ферментов, нарушению процессов пищеварения и всасывания, развитию воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника и нарушению кровотока, в результате чего нарушается барьерная функция кишечника. Повреждение кишечного слизистого барьера приводит к транслокации эндотоксина из кишечника в ближайшие лимфатические узлы и кровотока, что способствует развитию эндогенной интоксикации. При поступлении токсических соединений даже незначительная дисфункция печени приводит к нарушению ее детоксикационной функции, вследствие чего часть из них может попадать непосредственно в кровь. Поступление в печень бактериальных липополисахаридов способствует активации клеток Купфера с избыточной продукцией провоспалительных гепатотоксических цитокинов – интерлей-

кина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли α , хемокинов. Под влиянием цитокинов происходит нарушение процессов окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий с последующим нарастанием количества реактивных форм кислорода в митохондриях. Реактивные формы кислорода индуцируют перекисное окисление липидов клеточных мембран, дегенерацию и некроз гепатоцитов, способствуя развитию воспалительной клеточной инфильтрации [52–54]. Соответственно, патология печени и нарушения микробиоты кишечника связаны между собой по типу «порочного круга», разорвать который может уменьшение билиарной дисфункции за счет нормализации морфофункционального состояния печени. Данный эффект выявлен при использовании гепатопротектора Гепатард Актив®, что подтверждено патентом «Способ лечения больных дисбактериозом кишечника» RU 2 571 495 С1 от 23.09.2014.

Эффективность и безопасность применения гепатопротектора у больных НАЖБП отмечена рядом исследований.

В исследовании, проведенном Л.А.Звенигородской в ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, 25 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с НАЖБП получали БАД Гепатард Актив® курсом в течение 3 мес. К концу курсового приема наблюдались отчетливая тенденция к нормализации показателей липидограммы, статистически значимое снижение уровня ОХС и ЛПНП, липопротеидов очень низкой плотности, ТГ и коэффициента атерогенности, уровня АЛТ, АСТ и ГГТП [45].

В рандомизированном клиническом исследовании на базе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России приняли участие 58 пациенток с ожирением 1-й степени, т.е. находящихся в группе риска по развитию НАЖБП, и были рандомизированы на основную группу и группу сравнения. В обеих группах были рекомендованы низкокалорийная диета с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов и увеличение двигательной активности. Кроме того, больные основной группы получали Гепатард Актив® по 1 капсуле 3 раза в день во время еды. Продолжительность наблюдения составила 60 дней. К окончанию наблюдения в основной группе отмечено более выраженное снижение окружности талии, индекса массы тела. Показатели биомедицинского исследования выявили, что у пациенток основной группы статистически достоверно снизились процент жировой ткани и уровень висцерального жира, в то время как в группе сравнения отмечалась лишь недостоверная тенденция к изменению данных показателей. Кроме того, в основной группе отмечены достоверное снижение уровня ОХС, ЛПНП и ТГ, повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижение уровня лептина и иммунореактивного инсулина. В то же время в группе сравнения данные показатели не претерпели существенных изменений [55].

Как известно, на фоне НАЖБП при метаболическом синдроме инсулинорезистентность способствует развитию гиперсимпатикотонии, которая оказывает тормозящее влияние на сократительную функцию желчного пузыря, способствует гипертонусу сфинктера Одди, результатом которых является формирование билиарного сладжа. Следовательно, между этими состояниями гепатобилиарной системы имеется тесная связь. В соответствии с этим целью рандомизированного клинического исследования было изучение эффективности использования гепатопротектора Гепатард Актив® у данных пациентов.

На основании данных трансабдоминальной ультрасонографии в основной группе к окончанию наблюдения отмечены регрессия признаков жировой инфильтрации печени, нормализация сократительной способности желчного

пузыря, в контрольной группе данные признаки существенно не изменились. Билиарный сладж не регистрировался в основной группе у 84,6% испытуемых, в то время как в контрольной группе он сохранялся у 90,9% лиц [56].

В другом исследовании на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России 44 испытуемых с диагнозом НАЖБП рандомизированы на 2 группы, основную и контрольную. Обе группы наблюдались амбулаторно. Всем больным были даны диетические рекомендации, кроме того, пациенты основной группы принимали Гепатард Актив® по 1 капсуле 3 раза в день во время еды. Срок наблюдения составил 3 мес. К окончанию наблюдения в основной группе отмечено существенное снижение уровней ОХС, ЛПНП, ТГ, повышение содержания ЛПВП. В контрольной группе подобные показатели существенной динамики не претерпели. В основной группе, по данным Фибромакс-теста, отмечено уменьшение степени активности процесса, стеатоза, фиброза, метаболических нарушений. В данной группе отмечена нормализация микробиоценоза кишечника.

В процессе наблюдения и по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования ни в одном из описанных наблюдений серьезных нежелательных явлений у больных, получавших БАД Гепатард Актив®, зарегистрировано не было.

Заключение

На основании изложенного можно сделать вывод, что использование нового трехкомпонентного гепатопротектора БАД Гепатард Актив® является перспективным методом профилактики НАЖБП и применения его в качестве дополнения к основной терапии. Эффект от курсового применения БАД Гепатард Актив® проявляется в синергичном действии его компонентов, что влечет за собой уменьшение выраженности стеатоза. Кроме того, БАД Гепатард Актив® способствует нормализации массы тела, липидного профиля, имеет запатентованное пребиотическое действие, снижает инсулинорезистентность, что является механизмами воздействия не только на проявления НАЖБП, но и других компонентов метаболического синдрома. БАД Гепатард Актив® показал хорошую переносимость. Все эти эффекты позволяют рекомендовать данный гепатопротектор для использования в практике внутренних болезней.

Литература/References

- Mekhtieva S.N., Mekhtieva O.A. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2011; 2: 50–7. / Mekhtieva S.N., Mekhtieva O.A. Sovremennyy vzglad na perspektivy terapii nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. Effektivnaia farmakoterapiia. 2011; 2: 50–7. [in Russian]
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача «первого контакта». Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; 1: 3–9. / Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni v praktike vracha «pervogo kontakta». Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2012; 1: 3–9. [in Russian]
- Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. Фарматека. 2016; 2: 63–8. / Balukova E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: sovremennoe sostoianie problemy. Farmateka. 2016; 2: 63–8. [in Russian]
- Bellentani S, Scaglioni F, Marino M et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis 2010; 28: 155–61.
- Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2009; 13 (4): 511–31.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274–85.
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58: 593–608.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing

- ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011; 140: 124–31.
- Sanyal AJ. AGA technical review on non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123 (5): 1705–25.
- Бувверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с атерогенной дислипидемией: терапевтические возможности врача-интерниста. Рос. мед. вестн. 2014; XIX (3): 28–36. / Bueverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni u bol'nykh s aterogennoi dislipidemie: terapevticheskie vozmozhnosti vracha-internista. Ros. med. vesti. 2014; XIX (3): 28–36. [in Russian]
- Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346: 1221–31.
- Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. CMAJ 2005; 172 (7): 899–905.
- Braunersreuther V, Viviani GL, Mach F et al. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2012; 18 (8): 727–35.
- Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Бельева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. 2015; 37: 24–33. / Ermolova T.V., Ermolov S.Iu., Believa E.L. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: sovremennyy vzglad na problemu. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 37: 24–33. [in Russian]
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. М., 2006; с. 288–91. / Nikitin I.G., Storozhakov G.I. Nealkogol'nyi steatogepatit. Ratsional'naia farmakoterapiia zabolevanii organov pishchevarenii. Pod red. V.T.Ivashkina, T.L.Lapinoi. M., 2006; с. 288–91. [in Russian]
- Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска). Врач. 2010; 9: 2–6. / Tsukanov V.V., Tonkikh Iu.L., Kasparov E.V. i dr. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni u vzroslogo gorodskogo naseleniia Rossii (rasprostranennost' i faktory riska). Vrach. 2010; 9: 2–6. [in Russian]
- Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В. и др. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. Фарматека. 2011; 12: 12–5. / Maev I.V., Tsukanov V.V., Lukicheva E.V. i dr. Rasprostranennost', patogenez i printsipy lecheniia nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. Farmateka. 2011; 12: 12–5. [in Russian]
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования – наблюдения DIREG L01903). Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 4: 32–8. / Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni v Rossii (Rezultaty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniia – nabliudeniia DIREG L01903). Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 4: 32–8. [in Russian]
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей. Под ред. В.Т.Ивашкина. М., 2015. / Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei. Pod red. V.T.Ivashkina. M., 2015. [in Russian]
- Пальцев А.И., Шараров И.В., Горбунова Е.Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: возрастные особенности, новое в патогенетической терапии. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2009; 8: 19–25. / Pal'tsev A.I., Sharapov I.V., Gorbunova E.N. i dr. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: vozzrastnye osobennosti, novoe v patogeneticheskoi terapii. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2009; 8: 19–25. [in Russian]
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology 1998; 114: 842–5.
- Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology 2010; 52 (5): 1836–46.
- Gundermann K-J, Kreutzfeldt Ch, Schumacher R. Дилинолеилфосфатидилхоллин – основной ингредиент Эссенциале. Consilium Medicum. 2010; 12 (8): 8–6. / Gundermann K-J, Kreutzfeldt Ch, Schumacher R. Dilinoleoilfosfatidilkhollin – osnovnoi ingredient Essentsiale. Consilium Medicum. 2010; 12 (8): 8–6. [in Russian]
- Маев И.В., Выючнова Е.С., Бабина С.М. Применение фосфоглива в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом. Рос. мед. вестн. 2009; 14 (4): 20–8. / Maev I.V., V'uchnova E.S., Babina S.M. Primenenie fosfogliiva v lechenii bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom. Ros. med. vesti. 2009; 14 (4): 20–8. [in Russian]
- Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. / Okovityi S.V., Bezborodkina N.N., Uleichik S.G., Shulenin S.N. Gepatoprotektory. M.: GEOTAR-Media. 2010. [in Russian]
- Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Рос. мед. вестн. 2010; 2:

- 72–8. / Drapkina O.M., Gatsolaeva D.S., Ivashkin V.T. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma. Ros. med. vesti. 2010; 2: 72–8. [in Russian]
27. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. / Morozov S.V., Kucheriavii Yu.A. Gepatoprotektory v klinicheskoi praktike: ratsional'nye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. M.: 4TE Art, 2011. [in Russian]
28. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. Lekarstvennyye porazheniia pecheni: ucheb. posobie dlia vrachei. M.: Forte Print, 2012. [in Russian]
29. Della Corte C, Alisi A, Iorio R et al. Expert opinion on current therapies for nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Opin Pharmacother* 2011; 12: 1901–11.
30. Gonciarz W et al. Randomised placebo-controlled double-blind trial on “essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Chir Digest* 1988; 17 (1): 61–5.
31. Ohbayashi H. Twelve-month chronic administration of polyenylphosphatidylcholine (EPL) for improving hepatic function of fatty liver patients. *Prog Med* 2004; 24: 1751–6.
32. Ma X, Zhao J, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerate its regression. *J Hepatol* 1996; 24: 604–13.
33. Sun C et al. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Focus* 2008; 23 (17): 1272–3. Article No.: 1004-583X (2008) 17-1272-02
34. Yin D, Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q* 2000; 15: 277–8. Article No.: 100820341 (2000) 04-20277202.
35. Sas E, Grinevich V, Efimov O et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatol* 2013; 58: S549 (EASL).
36. Tsukanov VV, Tonkikh JL, Bronnicova EP. Increase of phosphatidylcholine in blood serum was associated with clinical dynamics in patients with NASH as a result of treatment with polyunsaturated phosphatidylcholine and metformin. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl.): S347.
37. Сас Е.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В. и др. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015; 1: 9–17. / Sas E.I., Blinov D.V., Zimovina U.V. i dr. Charakteristika patsientov, poluchaiushchikh lechenie essentsial'nymi fosfolipidami v usloviakh real'noi klinicheskoi praktiki. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2015; 1: 9–17. [in Russian]
38. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. ФГУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова». М., 2010. / Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. Lekarstvennyye porazheniia pecheni. Uchebno-metodicheskoe posobie. Institut usovershenstvovaniia vrachei. FGU «NMKhTs im. N.I.Pirogova». M., 2010. [in Russian]
39. Казюлин А.Н., Бабина С.М. Использование препаратов, произведенных по новым технологиям, в лечении неалкогольного стеатогепатита. *Фарматека*. 2014; 14 (287): 47–52. / Kaziulin A.N., Babina S.M. Ispol'zovanie preparatov, proizvedennykh po novym tekhnologiim, v lechenii nealkogol'nogo steatogepatita. *Farmateka*. 2014; 14 (287): 47–52. [in Russian]
40. Ефимова Е.В., Гуськова Т.А., Копелевич В.М., Гунар В.И. Ацетил-L-карнитин: биологические свойства и клиническое применение (обзор). *Химико-фармацевтический журн.* 2002; 36 (3): 3–7. / Efimova E.V., Gus'kova T.A., Kopelevich V.M., Gunar V.I. Atsetil-L-karnitin: biologicheskie svoistva i klinicheskoe primenenie... (obzor). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurn.* 2002; 36 (3): 3–7. [in Russian]
41. Копелевич В.М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению. *Укр. био-хим. журн.* 2005; 77 (4): 30–50. / Kopelevich V.M. Vitaminopodobnye soedineniia L-karnitin i atsetil-L-karnitin: ot biokhimicheskikh issledovaniy k meditsinskomu primeneniiu. *Ukr. biokhim. zhurn.* 2005; 77 (4): 30–50. [in Russian]
42. Губергриц Н.Б., Голубова О.А., Лукашевич Г.М. L-карнитин: от биохимических свойств к клиническому применению. *Сучасна гастроентерологія*. 2012; 2 (64): 114–20. / Gubergrits N.B., Golubova O.A., Lukashevich G.M. L-karnitin: ot biokhimicheskikh svoistv k klinicheskomu primeneniiu. *Suchasna gastroenterologiya*. 2012; 2 (64): 114–20. [in Russian]
43. Пахомова И.Г., Успенский Ю.П. Почему нужно лечить неалкогольную жировую болезнь печени? *Мед. совет*. 2013; 10: 89–93. / Pakhomova I.G., Uspenskii Yu.P. Pochemu nuzhno lechit' nealkogol'niu zhirovuiu bolezni' pecheni? *Med. sovet*. 2013; 10: 89–93. [in Russian]
44. Антоненко О.М. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в амбулаторной практике. *Мед. совет*. 2013; 1: 38–44. / Antonenko O.M. Lechenie nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni v ambulatornoi praktike. *Med. sovet*. 2013; 1: 38–44. [in Russian]
45. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 2: 14–21. / Zvenigorodskaya L.A. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: evoliutsiia predstavlenii. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2015; 2: 14–21. [in Russian]
46. Маев И.В., Казюлин А.Н., Белый П.А. Витамины. М.: МЕДпресс-информ, 2011. / Maev I.V., Kaziulin A.N., Belyi P.A. Vitaminy. M.: MEDpress-inform, 2011. [in Russian]
47. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Intern Med* 2007; 37 (4): 229–35.
48. Yakaryilmaz F, Guliter S, Ozenirler S et al. Vitamin E treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A six-month, open-label study of sixteen patients. *Curr Ther Res Exp* 2004; 65 (3): 266–77.
49. Athinarayanan S, Wei R, Zhang M et al. Genetic Polymorphism of Cytochrome P450 4F2, Vitamin E Level and Histological Response in Adults and Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Who Participated in PIVENS and TONIC Clinical Trials. *PLoS One* 2014; 9 (4): e95366.
50. Pacana T, Sanyal AJ. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15 (6): 641–8.
51. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38 (2): 10. 1111/apt. 12352.
52. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоза и неалкогольный стеатогепатит. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2004; 3: 20–7. / Bogomolov P.O., Shul'pekova Yu.O. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: steatoza i nealkogol'nyi steatogepatit. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2004; 3: 20–7. [in Russian]
53. Cesaro C, Tiso A, Del Prete A. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (6): 431–8.
54. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита. *Поликлиника*. 2014; Спецвып. 1: 18–21. / Kaziulin A.N., Shestakov V.A., Babina S.M. Rol' endotoksemii v patogeneze nealkogol'nogo steatogepatita. *Poliklinika*. 2014; Spetsvyp. 1: 18–21. [in Russian]
55. Несина И.А., Люткевич А.А. Гепаргид Актив: оценка эффективности в группе риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 16: 6–10. / Nesina I.A., Liutkevich A.A. Gepargid Aktiv: otsenka effektivnosti v grupe riska po razvitiuu nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2015; 16: 6–10. [in Russian]
56. Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии. *Учебно-методические рекомендации*. СПб., 2016. / Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: novye vozmozhnosti terapii. *Uchebno-metodicheskie rekomendatsii*. SPb., 2016. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казюлин Александр Нисонович – акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО ИГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru

Шестаков Вячеслав Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО ИГМСУ им. А.И.Евдокимова

Бабина Светлана Михайловна – врач гастроэнтерологического отделения НКЦ ОАО РЖД