

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ И МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Проф. Т. Д. ЗВЯГИНЦЕВА, С. В. ГЛУЩЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Освещены патогенетические механизмы действия L-карнитина при неалкогольной жировой болезни печени. Изложены данные о лечении больных неалкогольным стеатогепатитом с использованием препарата гепадиф в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, перекисное окисление липидов, цитокины, L-карнитин.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся ее хронических заболеваний. Кроме того, НАЖБП может быть компонентом заболеваний, ассоциированных с инсулинорезистентностью (метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, ожирение) [1, 2]. Согласно последним данным, распространенность НАЖБП в европейских странах составляет 46,0%, а неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – 12,2%. При циррозе печени, развившемся на фоне НАСГ, в 3,0% случаев возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы [3].

В связи с неуклонным ростом заболеваемости среди населения ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа проблема диагностики и лечения НАЖБП приобретает все большую актуальность. Терапия НАЖБП направлена в первую очередь на ликвидацию факторов, способствующих ее прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений. Поэтому основными задачами лечения пациентов с НАЖБП являются уменьшение выраженности стеатоза и стеатогепатита, предотвращение развития фиброза печени и печеночно-клеточной недостаточности [4].

В последние годы публикуется все больше данных о роли дисфункции митохондрий в возникновении и прогрессировании НАЖБП [5–7]. Основными биохимическими процессами, происходящими в митохондриях, являются: цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), β -окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование, нарушение любого из них может быть причиной митохондриальной недостаточности и нарушения энергетического баланса.

Учитывая, что НАЖБП представляет собой обменное заболевание с накоплением избыточного количества жира, лечебные мероприятия должны быть направлены на устранение повышенной эктопии жирных кислот в печени. С этой целью проводится коррекция карнитиновой не-

достаточности и назначаются препараты, содержащие L-карнитин [8, 9]. Поскольку L-карнитин синтезируется в основном в печени и почках из лизина и метионина при участии железа (Fe^{2+}), витаминов B_3 , B_6 , B_{12} , аскорбиновой и фолиевой кислот, ключевая роль в развитии карнитиновой недостаточности отводится нарушению синтеза и обмена метионина, недостатку витаминов группы B и фолиевой кислоты [10].

Доказано воздействие L-карнитина на уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и С-реактивного белка у больных НАСГ [11]. L-карнитин достоверно улучшает морфологическую картину по данным биопсии печени, что выразилось в уменьшении стеатоза, явлений паренхиматозного воспаления и гепатоцеллюлярного повреждения.

В некоторых исследованиях было обосновано применение антигипоксантов в комплексной терапии НАЖБП. При повреждении гепатоцитов происходит высвобождение радикалов кислорода, фиброгенных медиаторов и активация воспалительных клеток, что приводит к развитию тканевой гипоксии и формированию фиброза печени [12, 13]. В свою очередь, гипоксия обуславливает комплексную модификацию функций биологических мембран. В результате энергодефицита, активации на его фоне фосфолиполиза и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) повреждаются клеточные мембраны. Распад фосфолипидов и ингибирование их синтеза ведут к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот, усилению их ПОЛ за счет подавления активности антиоксидантных систем. Таким образом, развивается «порочный круг»: недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует ПОЛ, а активация свободнорадикальных процессов, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляет энергодефицит, приводя к липотоксическому стрессу и вызывая необратимые повреждения и гибель клетки [12, 14].

Цель работы — изучить в динамике влияние препарата «Гепадиф» в составе комплексной терапии на метаболические показатели, уровни провоспалительных цитокинов и ПОЛ у больных НАСГ.

Под нашим наблюдением находились 40 больных, у которых был диагностирован НАСГ. Возраст пациентов составлял от 23 до 67 лет. Среди них было 23 (57,5%) женщины и 17 (42,5%) мужчин.

У всех больных диагноз верифицирован с помощью ультрасонографии и клинико-лабораторных методов исследования. Для исключения вирусной этиологии поражения печени определяли маркеры гепатитов В и С методом полимеразно-цепной реакции. Критериями исключения служили употребление алкоголя или гепатотропных ядов в анамнезе. Функциональное состояние печени оценивали по уровню общего билирубина и его фракций (метод Эндрашика — Клеггорна — Гроффа), активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (с помощью фотоэлектрического колориметра КФК-2 по гидролизу *n*-нитрофенилфосфата), АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (унифицированный динитрофенилгидразинный метод Райтмана — Френкеля), тимоловой пробы (унифицированный метод), липидного профиля. В качестве маркеров липидного обмена изучали содержание ОХ (метод Илька), β-липопротеинов (β-ЛП), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в сыворотке крови (методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле). Коэффициент атерогенности вычисляли по формуле: (ОХ — ЛПВП) — 1. Образование метаболитов активных форм кислорода оценивали по содержанию активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-активных продуктов) в плазме крови. NO-метаболиты определяли в плазме крови с помощью реактива Грисса, ФНО-α и интерлейкин-6 (ИЛ-6) — методом ИФА (с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест», РФ).

Всем больным была назначена комплексная терапия: гепадиф в дозе 2 капсулы 3 раза в сут (457,2 мг карнитина), раствор для инфузий актовегин 10% (1000 мг) 250 мл в изотоническом растворе в течение 10 дн, с последующим переходом на прием препарата внутрь по 1 таблетке 3 раза в сут (600 мг), фолиевая кислота в дозе 1 таблетка 2 раза в сут (10 мг). Курс лечения — 1 мес.

Об эффективности применяемой схемы судили на основании динамики клинических симптомов и биохимических показателей печеночных проб в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, липидного профиля), определение ТБК-активных продуктов и NO в плазме крови, ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке крови.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel с применением *t*-критерия Стьюдента.

На момент госпитализации у 37 (92,5%) из 40 пациентов выявлен астеновегетативный синдром. Дискомфорт и тяжесть в правом подреберье

беспокоили 33 (82,5%) больных, у 38 (95%) из них определялось увеличение печени (на 1–3 см выступала из-под края реберной дуги). По данным лабораторных исследований у всех больных НАСГ установлен синдром цитолиза: повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови — АЛТ 104,68±6,26 Ед ($p < 0,001$); АСТ 94±4,5 Ед ($p < 0,001$). Средние значения показателей, отражающих функциональное состояние печени, — белковые фракции сыворотки крови, уровень билирубина и его фракций, ЩФ, тимоловой пробы — у пациентов не выходили за рамки физиологических показателей нормы. При анализе липидного профиля у всех больных отмечалось достоверное повышение показателей ОХ (5,95±0,95 ммоль/л; $p < 0,001$), β-ЛП (64,12±8,85 Ед; $p < 0,001$), ТГ (2,0±0,37 ммоль/л; $p < 0,001$), ЛПНП (4,54±0,79 ммоль/л; $p < 0,001$), ЛПОНП (0,53±0,16 ммоль/л; $p < 0,001$), коэффициента атерогенности (4,42±1,04 ммоль/л; $p < 0,001$). Уровень ЛПВП достоверно не отличался.

При определении у пациентов показателей провоспалительных цитокинов было выявлено повышение показателя ФНО-α (8,97±0,79 пг/мл; $p < 0,001$) и ИЛ-6 (19,85±2,51 пг/мл; $p < 0,001$). Изучая показатели ПОЛ, мы установили достоверное повышение уровня NO (158,58±35,9 мкмоль/л; $p < 0,001$) и ТБК-активных метаболитов (8,77±2,05 мкмоль/л; $p < 0,001$) в плазме крови.

После проведенного лечения астеновегетативный синдром наблюдался у 2 (5,0%) пациентов, дискомфорт и тяжесть в правом подреберье — у 3 (7,5%), а увеличение печени диагностировалось у 4 (10,0%) больных (печень выступала из-под края реберной дуги на 1–1,5 см).

На фоне проводимой терапии в биохимических показателях отмечена положительная динамика. Достоверно снизилась активность цитолитических ферментов печени ($p < 0,001$) по сравнению

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови до и после терапии

Показатель	До лечения	После лечения
АЛТ, Ед	104,68±6,26	30,65±3,85*
АСТ, Ед	94,94±4,5	29,8±3,79*
ОХ, ммоль/л	5,95±0,95	4,43±0,61*
β-ЛП, Ед	64,12±8,85	43,3±5,42*
ТГ, ммоль/л	2,0±0,37	1,08±0,35*
ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,2	1,46±0,3**
ЛПНП, ммоль/л	4,54±0,79	2,72±0,53*
ЛПОНП, ммоль/л	0,53±0,16	0,28±0,09*
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	4,42±1,04	2,21±0,64*

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ — достоверность различий до и после лечения.

Таблица 2

Показатели провоспалительных цитокинов и ПОЛ до и после терапии

Показатель	До лечения	После лечения
ФНО-α, пг/мл	8,97±0,79	1,99±0,31*
ИЛ-6, пг/мл	19,85±2,51	1,84±0,64*
ТБК, мкмоль/л	8,77±2,05	2,58±0,43*
НО, мкмоль/л	158,58±35,9	48,77±7,18*

* $p < 0,001$ – достоверность различий до и после лечения.

с исходными. Показатель АЛТ составлял 30,65±3,85 Ед, АСТ – 29,8±3,79 Ед (табл. 1). Показатели липидного обмена после проведения комплексной терапии были достоверно ниже, чем до лечения у всех пациентов. ОХ составил 4,43±0,61 ммоль/л ($p < 0,001$), β-ЛП – 43,3±5,42 Ед ($p < 0,001$), ТГ – 1,08±0,35 ммоль/л ($p < 0,001$), ЛПНП – 2,72±0,53 ммоль/л ($p < 0,001$), ЛПОНП – 0,28±0,09 ммоль/л ($p < 0,001$), коэффициент атерогенности – 2,21±0,64 ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ЛПВП при повторном определении достоверно повысился по сравнению с показателем до лечения (1,46±0,3 ммоль/л; $p < 0,05$). Нормализация показателей синдрома цитолиза и липидного профиля свидетельствует о липолитическом действии препарата «L-карнитин» и его влиянии на апоптоз гепатоцитов. Это подтверждается данными литературы об участии L-карнитина в транспорте длинноцепочечных жирных кислот в митохондриальный матрикс, внутриклеточной

регуляции метаболизма кофермента А и участия в обмене фосфолипидов, что способствует поддержанию жизнеспособности клетки и оказывает защитное действие при апоптозе [9].

При изучении показателей цитокинового профиля после лечения выявлено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов (табл. 2). Показатель ФНО-α составлял 1,99±0,31 пг/мл ($p < 0,001$), ИЛ-6 – 1,84±0,64 пг/мл ($p < 0,001$).

При анализе показателей ПОЛ после проведения комплексной терапии выявлено достоверное снижение уровней ТБК-активных метаболитов (2,58±0,43 мкмоль/л; $p < 0,001$) и НО (48,77±7,18 мкмоль/л; $p < 0,001$) в плазме крови у пациентов с НАСГ. Имеющиеся результаты согласуются с данными литературы о способности L-карнитина уменьшать действие липотоксического стресса путем повышения β-окисления свободных жирных кислот. L-карнитин снижает также уровни провоспалительных цитокинов и оказывает модулирующее действие на воспалительные реакции [11].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о влиянии на патогенетические звенья развития НАСГ комбинированного лечения с использованием препарата L-карнитин, антигипоксантов и фолиевой кислоты. Применение препаратов гепадиф, актовегин и фолиевой кислоты в составе комплексной терапии способствует улучшению самочувствия пациента, нормализации его биохимических показателей и предотвращает прогрессирование заболевания.

Список литературы

1. Мельниченко Г. А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа / Г. А. Мельниченко, А. Ю. Елисеева, М. В. Маевская // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 2012.— Т. 21, № 2.— С. 45–53.
2. Звягинцева Т. Д. Лечение хронических диффузных заболеваний печени: какие возможности открывает перед нами применение гепатопротекторов? // *Здоров'я України.*— 2009.— № 12/1.— С. 32–33.
3. Комшилова К. А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина, С. А. Бутрова // *Ожирение и метаболизм.*— 2011.— № 3.— С. 3–11.
4. Adams L. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / L. Adams, P. Angulo // *Postgraduate Med. J.*— 2006.— № 82.— P. 315–322.
5. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione / F. Caballero, A. Fernandez, N. Matias [et al.]. // *J. Biol. Chem.*— 2010.—Vol. 285 (24).— P. 18528–18536.
6. Morino K. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction / K. Morino, K. F. Petersen, G. I. Shulman // *Diabetes.*— 2006.—Vol. 55 (Suppl. 2).— P. S9–S15.
7. Younossi Z. M. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / Z. M. Younossi // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— Vol. 28 (1).— P. 2–12.
8. Lam B. Novel treatment strategies for patients with non-alcoholic fatty liver disease / B. Lam, Z. M. Younossi // *Clin. Investigation.*— 2011.— Vol. 1, № 2.— P. 229–239.
9. Анохина Г. А. Митохондриальные нарушения, их роль в патогенезе жировой болезни печени и особенности лечения / Г. А. Анохина, В. В. Харченко // *Здоров'я України.*— 2012.— № 1 (Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология).— С. 58–59.
10. The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children / V. M. Azevedo, F. M. Albanesi Filho, M. A. Santos [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J.)*.— 2005.— Vol. 81 (5).— P. 368–372.
11. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis – a randomized and controlled clinical trial // M. Malaguamera, M. P. Gargante, C. Russo [et. al.] // *Am. J. Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 105, № 6.— P. 1338–1345.
12. Скрытник И. Н. Роль и место актовегина в комплексной терапии заболеваний органов пищеварения /

- И. Н. Скрипник, А. В. Вахненко // Здоров'я України.— 2010.— № 13–14.— С. 34–36.
13. *Сторожаков Г. И.* Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г. И. Сторожаков, А. Н. Ивкова // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.— 2009.— № 2.— С. 3–10.
14. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы клинического применения / В. В. Стельмах, В. К. Козлов, В. Л. Баранов [и др.] // **Мед. алфавит.** Гастроэнтерология.— 2013.— № 1 (2).— С. 3–8.

НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ І МЕТОДИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

Т. Д. ЗВЯГІНЦЕВА, С. В. ГЛУЩЕНКО

Висвітлено патогенетичні механізми дії L-карнітину за неалкогольної жирової хвороби печінки. Викладено дані про лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із використанням препарату гепадиф у складі комплексної терапії.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, перекисне окислення ліпідів, цитокіни, L-карнітин.

NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND PATHOGENETIC CORRECTION METHODS

T. D. ZVYAGINTSEVA, S. V. GLUSHCHENKO

Pathogenetic mechanisms of L-carnitine effect in nonalcoholic fatty liver disease are highlighted. The data on treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis using Hepadif in complex therapy are reported.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, lipid peroxidation, cytokines, L-carnitine.

Поступила 24.01.2014