

О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, Е.В. Колесникова, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

От механизмов повреждения — к фармакологической коррекции стеатоза и стеатогепатита



О.Я. Бабак



Е.В. Колесникова

До 80-х годов прошлого века основным этиопатогенетическим фактором развития жировой дистрофии печени считали алкоголь. Однако наличие гепатоцеллюлярного стеатоза, то есть скопления триглицеридов внутри гепатоцитов, у лиц, не злоупотребляющих алкоголем (>40 г в пересчете на чистый этанол для мужчин, и >20 г — для женщин), позволило выделить неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) как самостоятельную нозологическую единицу.

Гистологически НАЖБП охватывает широкий спектр — от простого стеатоза, для которого характерен благоприятный прогноз, до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который в 15–25% случаев может прогрессировать вплоть до цирроза печени. Описаны случаи развития гепатоцеллюлярной карциномы при НАСГ-зависимом циррозе печени, в то время как ее формирование на прецирротической стадии НАСГ является редким.

Разные причинные факторы в механизмах развития заболевания определяют существование двух форм стеатогепатита — первичного и вторичного. Непосредственная роль в развитии первичного НАСГ принадлежит механизмам инсулиноопосредованного подавления процессов липолиза, что обуславливает увеличение выхода свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани и подтверждает взаимосвязь НАЖБП и метаболического синдрома (МС). Так, у 67% лиц с абдоминальным ожирением выявляются признаки НАЖБП. Повышение индекса массы тела ≥ 25 кг/м² встречается у 3/4 больных НАСГ, а практически в 100% ожирение ассоциируется с развитием стеатоза печени и в 30% — с НАСГ. В то же время получены данные относительно тесной связи нарушений углеводного обмена с тяжестью течения заболевания печени. Подтверждением этому является обнаружение в 57% случаев НАЖБП при нарушении толерантности к глюкозе и сахарном диабете 2 типа. Еще одним важным обстоятельством, позволяющим рассматривать НАЖБП в рамках метаболических изменений, является гипертриглицеридемия и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у 47 и 27% пациентов соответственно.

По сравнению с первичным вторичный НАСГ имеет более разносторонний спектр этиологических факторов (табл.).

Липиды и триглицериды, в избыточном количестве депонированные в ткани печени, могут выявляться при врожденных метаболических заболеваниях, у пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) и вследствие токсического поражения печени органическими растворителями, ядовитыми грибами и др. Особенностью лекарственного стеатоза печени является избыточное отложение липидов как в гепатоцитах, так и в клетках Купфера. Повышенное накопление холестерина и его эфиров

наблюдается при быстром снижении массы тела, низкобелковой диете, а также при хирургических вмешательствах, которые приводят к нарушениям циркуляции свободных жирных кислот (СЖК).

Стеатоз печени (или ожирение печени) — один из наиболее часто встречающихся признаков поражения печени, при котором наблюдается избыточное накопление липидов в гепатоцитах (более 5% от массы печени). В клинической практике стеатоз обычно определяется при морфологическом исследовании ткани печени в случае обнаружения капель жира, расположенных в гепатоцитах. При постановке диагноза стеатоза печени в первую очередь имеют в виду наличие морфологических признаков ожирения печени и в меньшей степени — клинические проявления.

Стеатоз печени обычно указывает на нарушение регуляции синтеза и секреции триглицеридов, механизмы которого продолжают оставаться предметом дискуссий в последние десятилетия. Не определены и факторы, выступающие в роли триггеров данных нарушений. Как возможные обсуждаются следующие патофизиологические механизмы: избыточное поступление СЖК в печень из жировой ткани или с пищей; усиление эндогенного синтеза СЖК; уменьшение митохондриального β -окисления жира; нарушение включения и экскреции триглицеридов в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Наиболее часто в клинической практике приходится сталкиваться с развитием стеатоза и стеатогепатита алкогольного и неалкогольного (на фоне МС) генеза — на их долю приходится 2/3 всех случаев жировой болезни печени. Именно это обстоятельство позволило в последние годы провести исследования с целью расширить представления о патогенетических механизмах формирования стеатоза печени и его трансформации в стеатогепатит.

Основные механизмы развития алкогольного и неалкогольного поражения печени

В физиологических условиях СЖК, поступающая из тонкой кишки и жировой ткани либо синтезируясь в печени, в дальнейшем путем этерификации включаются в состав ЛПОНП и под действием митохондриального фермента карнитинпальмитоилтрансферазы проникают в митохондрии. Под воздействием ферментов

цикла β -окисления жирных кислот и цикла Кребса они метаболизируются до углекислого газа и восстановленных форм коферментов NAD и FAD, участвующих в переносе электронов на митохондриальную дыхательную цепь с формированием АТФ.

В случае алкогольной интоксикации заслуживает внимания тот факт, что при окислении этанола повышенный расход кофермента NAD⁺ обуславливает увеличение соотношения NADH/NAD⁺, изменяя окислительно-восстановительный потенциал гепатоцитов. Этот феномен, получивший название «NAD-пара», играет ключевую патогенетическую роль в развитии начальных стадий АБП.

При развитии НАЖБП в условиях инсулинорезистентности (ИР) происходит повышенное поступление СЖК в печень, их избыточный синтез, а также снижение скорости β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов с нарушением синтеза и секреции ЛПОНП. Дополнительное воздействие факторов внешней среды (прием высококалорийной пищи, малоподвижный образ жизни, гипергликемия, абдоминальное ожирение) способствует формированию жировой дистрофии печени без признаков воспаления — стеатоза печени. Большое значение принадлежит влиянию наследственных факторов, таких как мутация генов, ответственных за процессы окисления СЖК и синтез провоспалительных цитокинов.

Еще одним важным обстоятельством, поддерживающим развитие стеатоза при НАЖБП, является то, что, находясь в состоянии жировой дистрофии, печень не может полностью инактивировать инсулин, что приводит к развитию гиперинсулинемии с формированием ИР и поддержанием гипергликемии.

С развитием стеатоза печени формируется замкнутый круг: гиперинсулинемия, вызванная ИР, способствует повышенному синтезу, концентрации в крови и накоплению в печени СЖК, тем самым угнетая цикл β -окисления жирных кислот и приводя к повышенному образованию ЛПОНП и активных форм кислорода, вызывающих развитие окислительного стресса и перекисное окисление липидов (ПОЛ). Одним из источников свободных радикалов, принимающих непосредственное участие в ПОЛ, является система цитохрома СYP. У пациентов с НАСГ цитохром СYP2E1, в норме участвующий в деактивации ксенобиотиков и метаболизме этанола, способен генерировать свободные радикалы в ответ на стимуляцию кетонами, являющимися продуктами окисления СЖК.

В то же время длительное употребление алкоголя стимулирует продукцию СYP2E1, что, вероятно, приводит к более быстрой элиминации этанола у больных алкоголизмом, формированию большего количества его токсических метаболитов, развитию окислительного стресса и алкогольного поражения печени.

Теория окислительного стресса объясняет гистологические изменения печени

под воздействием ПОЛ в случаях как алкогольного, так и неалкогольного стеатогепатита. Это и некроз гепатоцитов с формированием гигантских митохондрий, и повышенная активность клеток Купфера с образованием телец Мэллори, и инфильтрация нейтрофилами, что позволяет считать окислительный стресс универсальным патогенетическим механизмом развития алкогольного и неалкогольного поражения печени.

Фармакологическая коррекция

Исходя из имеющихся в настоящее время представлений о патогенетических механизмах развития и прогрессирования неалкогольного и алкогольного поражения печени, становится очевидным, что устранения провоцирующего фактора (в случае АБП — алкоголя, а при НАЖБП — инсулинорезистентности) является недостаточным. Очень важно своевременно прервать развивающийся каскад патологических событий назначением препаратов, обладающих антиоксидантным потенциалом.

В ряду средств с антиоксидантными, детоксицирующими и гепатопротекторными свойствами достойное место заняла α -липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК). Являясь естественным физиологическим метаболитом, она принимает участие во многих физиологических процессах, регулирует процессы обмена веществ, является эффективным средством метаболической терапии. Неоспоримо свойство АЛК выступать в качестве коэнзима в мультиэнзимных комплексах митохондрий, которые ускоряют окислительное декарбоксилирование α -кислот.

Благодаря системе АЛК/дигидролипоевая кислота в организме осуществляется естественная антиоксидантная функция посредством активации системы глутатиона, витаминов С и Е. Фармакологические свойства АЛК обусловлены ее участием в качестве кофермента в процессах окислительного декарбоксилирования пировиноградной и кетоглутаровой кислот, протекающих в матриксах митохондрий. Способность нивелировать явления метаболического кетоацидоза АЛК осуществляется благодаря облегчению превращения молочной в пировиноградную кислоту с последующим декарбоксилированием последней. Занимая серьезную позицию в диабетологии, что подкреплено доказательной базой (исследования ALLADIN, DEKAN и прочие), АЛК может рассматриваться в качестве одного из альтернативных средств патогенетической терапии хронических заболеваний печени (ХЗП). Речь идет о таких стадиях развития ХЗП, как стеатоз и стеатогепатит.

Результаты исследований показали, что, способствуя образованию коэнзима А (КоА), АЛК облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления. Это сопровождается уменьшением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов, активизацией метаболической функции печени и желчеотделения. Важным

Таблица. Причины развития вторичного НАСГ

Лекарственные препараты	Амиодарон, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, метотрексат, аспирин, дилтиазем, нифедипин и др.
Нутрициологические факторы	Голодание, низкобелковая диета, парентеральное питание, быстрое снижение массы тела
Хирургические вмешательства	Гастропластика, обширная резекция тощей кишки, еюноилеальное шунтирование
Метаболические	Болезнь Вебера-Крисчена, липодистрофия, абеталипопротеинемия
Экзогенные гепатотоксины	Алкоголь, органические растворители, фосфор, ядовитые грибы
Другие	Дисбиоз кишечника, синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника, СПИД

свойством АЛК является ее способность ускорять окисление жирных кислот, тем самым оказывая гиполлипидемическое действие.

Получены доказательства того, что, помимо самостоятельного антиоксидантного потенциала, АЛК обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных звеньев в организме. Протекторные свойства этой кислоты тесно связаны с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона.

Изучение механизмов действия АЛК позволило выделить присущие ей метаболические эффекты:

- антиоксидантный – инактивация свободных радикалов; нормализация функции глутатионовой системы; донатор сульфгидрильных групп; уменьшение выраженности окислительного стресса;

- детоксицирующий – инактивация солей тяжелых металлов; способность связывать свободными сульфгидрильными группами ионы тяжелых металлов и токсинов, что уменьшает токсическое действие на редокс-системы;

- гиполлипидемический – уменьшение образования холестерина; подавление липолиза; снижение высвобождения жирных кислот из жировой ткани;

- гипогликемический – усиление взаимодействия инсулина и рецепторов; повышение активности глюкозных транспортеров и внутриклеточного транспорта глюкозы; торможение глюконеогенеза и кетогенеза;

- иммунотропный – нормализация клеточного иммунитета; увеличение субпопуляций Т-лимфоцитов; снижение активности цитокинов – интерлейкина-1, TNF α ;

- энергетический – стимуляция захвата и утилизации глюкозы в мышечной ткани независимо от действия инсулина; увеличение содержания макроэргических соединений в скелетных мышцах;

- нейротропный и нейропротекторный – снижение ПОЛ в периферических нервах; улучшение эндоневрального кровотока; стимуляция роста аксонов и их разветвлений, а также новых нервных волокон.

Препараты АЛК применяются в клинической практике достаточно давно. В последние годы в арсенале украинских врачей появился еще один препарат α -липоевой кислоты – Тиогама® таблетки и ампулы («Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ», Германия). В некоторых клинических ситуациях наиболее оправдан выбор инновационной формы АЛК – препарата Тиогама® Турбо. Преимуществом этого средства является наличие флаконов, готовых для инфузионного введения, что позволяет получить необходимую дозу АЛК в значительно меньшем объеме жидкости; кроме того, возможно назначение препарата Тиогама® в инъекциях.

Эффективность Тиогаммы была продемонстрирована в клинических исследованиях, проведенных в научно-исследовательских и клинических центрах России и Украины: Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, РМАПО; Институте эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

Не следует забывать, что формирование стеатогепатита в условиях ПОЛ сопровождается не только накоплением продуктов ПОЛ и депрессией глутатиона, но и нарушением метаболизма витаминов (снижением их содержания), что усугубляет преобладание процессов свободно-радикального окисления над активностью антиоксидантных систем.

Известно, что тиамин выступает в качестве кофермента дегидрогеназных комплексов, контролируя образование внутриклеточной энергии из глюкозы. Еще более существенным его действием является антиоксидантное, которое реализуется через обмен глутатиона и блокаду гликозилирования белков. Пиридоксин является

кофактором более чем 100 ферментов, регулирует метаболизм аминокислот, блокирует накопление аммиака (продукт обмена белков), увеличивает внутриклеточные запасы магния (цитопротекторные свойства).

Для потенцирования восстановления энергетического баланса в гепатоцитах на органном уровне при развитии алкогольного и неалкогольного стеатоза и стеатогепатита, помимо использования АЛК, оправданным является применение средств, участвующих в цикле Кребса, – витаминов группы В, в частности тиамин. Водорастворимые формы тиамин при их пероральном введении не позволяют достичь терапевтических концентраций этого вещества в клетках, так как из кишечника его всасывание ограничено. Абсорбция витамина В₁ происходит путем активного транспорта в верхних отделах тонкого кишечника при низких значениях pH среды.

Транспортные системы, переносящие это вещество через клеточные мембраны против градиента концентрации, способны к насыщению. Кроме того, в нижних отделах кишечника при увеличении основности (pH>5) происходит разрушение тиамин. Однако липофильная форма витамина В₁ – бенфотиамин (S-бензоилтиамин-O-монофосфат) – имеет значительно большую биодоступность по сравнению с водорастворимыми формами при пероральном приеме, так как абсорбируется путем пассивной диффузии и обеспечивает высокий уровень внутриклеточной концентрации тиамин, высвобождающегося из его транспортной формы в результате дебензоилирования. Для достижения клинического эффекта необходимо использовать препарат Мильгамма® таблетки, что позволит предупредить дальнейшее прогрессирование заболевания.

Исходя из изложенного, можно подчеркнуть ведущую роль процессов свободно-радикального повреждения в механизмах развития и прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатоза и стеатогепатита. Это подтверждается участием процессов окисления в повреждении митохондрий и апоптозе гепатоцитов, влиянием окислительного стресса на липидный и белковый обмен, модуляцией воспалительных и иммунных реакций гепатоцитов на индукцию алкоголя и эндотоксинами. Учитывая эти обстоятельства, основными показаниями для медикаментозной коррекции является не только развитие стеатогепатита, но и стеатоз печени тогда, когда невозможно предотвратить воздействие этиологических и дополнительных факторов риска его развития.

Список литературы находится в редакции.

3v

Тиогама®

ЕФЕКТИВНА ПРИ ПОЛІНЕЙРОПАТІЯХ ТА ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ!

БЕЗПЕЧНА МЕГЛЮМІНОВА СІЛЬ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ



ТИОГАМА® ПОКАЗАННЯ:

- ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ
- Алкогольна нейропатія
- ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ (гепатити, жировий гепатоз, цироз)
- Профілактика порушень мозкового кровообігу
- Інтоксикації, у т. ч. солями важких металів
- Отруєння, у т. ч. грибами
- Атеросклероз (профілактика та лікування)



Представництво "Верваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ"
04112, м. Київ, вул. Дегтярівська, 62,
Тел./факс: (044) 501-55-47, e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

P.с. № UA/1523/02/01, № UA/1555/01/01, № UA/1523/01/01