Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования;
С.В. Глущенко

Современные принципы диагностики и лечения неалкогольного стеатогепатита

Т.Д. Звягинцева

Диагностика и лечение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. НАСГ является причиной 5-8% трансплантаций печени, выполненных в США и в странах Европейского союза. Средняя продолжительность жизни больных с НАСГ меньше, чем в популяции: если в общей популяции печеночная патология является только 13-й ведущей причиной смерти, то в структуре смертности пациентов с НАСГ она занимает 3-е место [1, 2]. В настоящее время НАСГ считается одной из самых частых причин повышения печеночных тестов без наличия клинических симптомов [3]. Согласно эпидемиологическим данным заболеваемость НАСГ увеличивается пропорционально частоте случаев метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, ожирения.

В последние годы появляется все больше данных о том, что значительную роль в развитии и прогрессировании НАСГ играют повреждение и дисфункция митохондрий [4, 5]. Основными биохимическими процессами, имеющими отношение к энергетическому обмену и происходящими в митохондриях, являются: цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), β-окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование. Каждый из указанных процессов может нарушаться и быть причиной митохондриальной недостаточности [6]. Нарушение митохондриального β-окисления свободных жирных кислот (СЖК) вызывает микровезикулярный стеатоз, в результате чего неэтерифицированные жирные кислоты аккумулируются в печени и этерифицируются в триглицериды (ТГ), которые накапливаются в гепатоцитах в виде вкраплений [7]. Формирование стеатоза печени приводит к увеличению циркулирующего пула неэтерифицированных жирных кислот, которые способны вызвать как дисфункцию (липотоксичность), так и гибель (липоапоптоз) гепатоцитов [8-10]. Ключевую роль в транспорте жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий и образовании кофермента А играет L-карнитин [11]. Нарушение обмена L-карнитина приводит к возникновению митохондриальной дисфункции, что, в свою очередь, ведет к недостаточности энергообеспечения клеток печени, нарушению обменных процессов, дальнейшему развитию клеточного повреждения вплоть до гибели клетки. В то же время не исключено, что фиброгенное действие стеатоза опосредовано и через другие механизмы. В недавних исследованиях было показано, что у мышей с дефектом цистатион-β-синтазы, который сопровождается гипергомоцистеинемией, возникает дисрегуляция генов, вовлеченных в обмен липидов в печени, что приводит к стеатозу и фиброзу печени [12, 13].

Несмотря на значительные достижения в изучении этиологии и патогенеза НАСГ, его лечение является сложной и не до конца решенной проблемой. Одним из путей решения этой задачи является использование комбинированных препаратов, направленных на основные звенья патогенеза. Поскольку развитие заболевания связано с метаболическими нарушениями, целью лечения является их устранение или значительное уменьшение негативного воздействия [14].

Препараты, которые используются в комплексной терапии НАСГ, должны обладать не только противовоспалительным, антиоксидантным, гиполипидемическим, гепатопротекторным действием, но и иметь антифибротическую активность, устранять карнитиновый дефицит и гипергомоцистеинемию [15-17]. Всем этим требованиям соответствует препарат Гепадиф®, который в своем составе содержит карнитина оротат, антитоксическую фракцию экстракта печени, витамины B_2, B_6, B_{12}, аденин.

За счет входящего в состав L-карнитина препарат Гепадиф® устраняет карнитиновый дефицит. Благодаря расщеплению длинноцепочечных жирных кислот и усилению транспорта ТГ из печени препарат Гепадиф® уменьшает жировую инфильтрацию печеночной ткани, уменьшает выработку провоспалительных цитокинов, нормализует окислительно-восстановительные процессы в митохондриях, оказывает регенеративное и пролиферативное действие на гепатоциты. При этом рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали, что L-карнитин снижает уровень аммиака при печеночной энцефалопатии у больных, поэтому способствует быстрой редукции астеноневротического синдрома [18]. Антитоксическая фракция экстракта печени содержит комплекс аминокислот, пептидов и антиоксидантов, которые оказывают детоксикационный эффект, нейтрализуют действие эндо- и экзотоксинов, усиливают аутодетоксикационные свойства гепатоцитов. Входящие в состав препарата Гепадиф® витамины группы В активируют углеводный и липидный обмен, устраняют гипергомоцистеинемию, участвуют в регуляции обмена метионина, холина, креатинина и нуклеиновых кислот. Кроме того, препарат содержит аденин, который входит в состав ДНК и РНК, а также участвует в синтезе АТФ.

Таким образом, Гепадиф® – это полифункциональный гепатопротектор, каждый из компонентов которого оказывает действие на различные звенья патогенеза НАСГ.

Цель работы: изучить в динамике уровни L-карнитина, гомоцистеина (ГЦ) и провоспалительных цитокинов у больных НАСГ под влиянием терапии препаратом Гепадиф®.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 40 больных, у которых был диагностирован НАСГ в возрасте от 23 до 67 лет, средний возраст составлял 47,88±11,48 года. Среди них было 22 (55%) женщины и 18 (45%) мужчин.

У всех больных диагноз верифицирован с помощью инструментальных (УЗИ) и клинико-лабораторных методов исследования. Для исключения вирусной этиологии поражения печени определяли маркеры гепатитов В и С методом ПЦР. Критериями исключения служили употребление алкоголя или гепатотоксичных веществ в анамнезе. Уровень ГЦ определяли в сыворотке крови методом ИФА (с использованием набора Axis-Shield, Великобритания). Показатели фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли методом ИФА в сыворотке крови.

Всем больным была назначена комплексная терапия с включением препарата Гепадиф® в дозировке 2 капсулы 3 раза в сутки, курс лечения составил 1 мес.

Об эффективности применяемой схемы судили на основании динамики клинических симптомов и биохимических показателей печеночных проб в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, липидного профиля), уровней L-карнитина и ГЦ, ФНО и ИЛ-6 в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение

На момент госпитализации у всех пациентов было выявлено преобладание диспепсических жалоб. Дискомфорт и тяжесть в правом подреберье беспокоили 38 (95%) больных, тошноту отмечали 35 (87,5%) пациентов, снижение аппетита – 26 (65%), метеоризм и отрыжку воздухом – 13 (32,5%) больных. Болевой синдром у 20 (50%) пациентов носил периодический характер, постоянную ноющую боль отмечали 9 (22,5%) больных. Во всех случаях боль локализовалась в правом подреберье.

Астеновегетативный синдром характеризовался снижением работоспособности у 31 (77,5%) больного, нарушением сна – у 29 (72,5%), быстрой утомляемостью – у 26 (65%) пациентов. Общую слабость и раздражительность отмечали 19 (47,5%) больных. При объективном осмотре наблюдалось увеличение печени у 39 (97,5%) больных, болезненность в правом подреберье отмечалась у 35 (87,5%), вздутие живота имели 17 (42,5%) пациентов.

Анализируя изменения печени, по данным УЗИ выявлено, что у подавляющего числа пациентов имел место стеатоз печени 3 ст. – 19 (47,5%), стеатоз 2 ст. – у 16 (40%) больных и лишь у 5 (12,5%) пациентов был обнаружен легкий (1 ст.) стеатоз печени. Увеличение печени на 1-2 см было диагностировано у 18 (45%) больных, на 2-3 см – у 11 (27,5%) пациентов, увеличение размеров органа <1 см – у 10 (25%) больных и поражение печени без изменения ее размеров наблюдалось у 1 (2,5%) пациента. Диффузные изменения печени были выявлены у большинства обследованных – 39 (97,5%), очаговый стеатоз – у 1 (2,5%) больного.

Средние значения показателей биохимического анализа крови, отражающих функциональное состояние печени (уровень общего белка и его фракций, уровень общего билирубина и его фракций, ЩФ, тимоловая проба, данные коагулограммы), не превышали норму.

У всех больных с НАСГ выявлен синдром цитолиза: повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови – АЛТ 103,5±7,25 Ед ($p<0,001$); АСТ 96±6,37 Ед ($p<0,001$). Дислипидемия имела место у всех пациентов, наблюдалась гиперхолестеринемия – 5,9±0,14 ммоль/л ($p<0,001$), повышение уровня β-ЛП 65,0±3,34 Ед ($p<0,001$), ТГ 1,88±0,11 ммоль/л ($p<0,001$), ЛПНП 4,4±0,25 ммоль/л ($p<0,001$), ЛПОНП 0,43±0,06 ммоль/л ($p<0,001$), коэффициент атерогенности составлял 4,55±0,4 ммоль/л ($p<0,001$). Уровень ЛПВП был достоверно снижен до 0,82±0,08 ммоль/л ($p<0,001$).

У всех обследованных была выявлена карнитиновая недостаточность – уровень L-карнитина составлял 14,5 мкмоль/л (P_{25} – 13,1; P_{75} – 15,7; $p<0,001$). Гипергомоцистеинемия наблюдалась у всех больных (31,25 мкмоль/л P_{25} – 29,67; P_{75} – 35,12; $p<0,001$).

При определении у пациентов показателей провоспалительных цитокинов было выявлено повышение показателя ФНО (8,5 пг/мл P_{25} – 7,97; P_{75} – 9,0; $p<0,001$) и ИЛ-6 (19,66 пг/мл P_{25} – 18,74; P_{75} – 21,1; $p<0,001$).

Улучшение общего состояния отмечалось на 4-5-й день от начала лечения. После проведенного лечения у всех больных отмечалось уменьшение клинических проявлений заболевания и нормализация самочувствия: постоянная боль

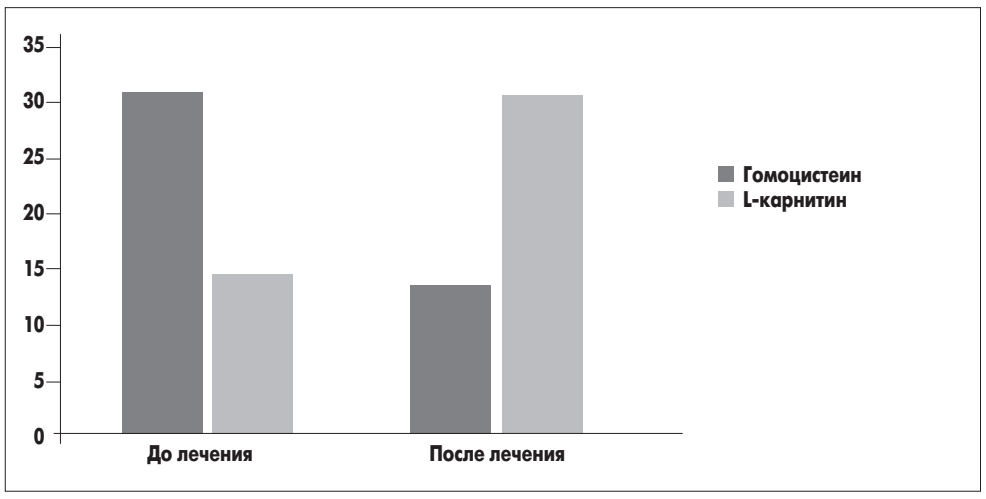


Рис. 1. Уровень ГЦ и L-карнитина в сыворотке крови пациентов после проведенного лечения (мкмоль/л)

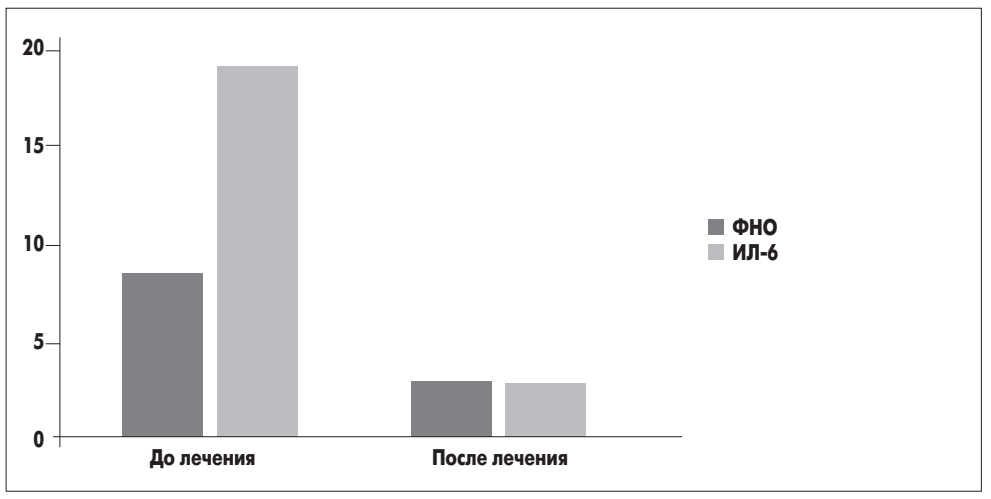


Рис. 2. Уровень ФНО и ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов после проведенного лечения (пг/мл)

не беспокоила ни одного пациента, периодическая ноющая боль отмечалась у 1 (2,5%) пациента. Все случаи появления боли были связаны с нарушением диеты. У всех больных значительно уменьшились проявления диспепсического синдрома: полностью исчезли тошнота, отрыжка воздухом, метеоризм, нормализовался аппетит. У 2 (2,5%) пациентов отмечались периодический дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, которые также были связаны с нарушением диеты и физической нагрузкой. Ни у одного пациента при объективном осмотре не было отмечено вздутия живота и болезненности в правом подреберье. Однако некоторое увеличение печени сохранялось у 2 (5%) больных, у которых в начале лечения было зафиксировано увеличение печени до 3 см с наличием диффузного стеатоза 3 ст. После проведенной терапии в биохимических показателях отмечена положительная динамика. Достоверно снизилась активность цитолитических ферментов печени ($p<0,001$) в сравнении с исходной. Показатель АЛТ составлял 31,19±2,16 Ед, АСТ – 29,8±2,03 Ед (табл.). Показатели липидного обмена у всех пациентов после проведения комплексной терапии были достоверно ниже, чем до лечения. ОХ составил 4,31±0,15 ммоль/л ($p<0,001$), β-ЛП – 44,6±3,18 Ед ($p<0,001$), ТГ – 1,01±0,05 ммоль/л ($p<0,001$), ЛПНП – 2,34±0,24 ммоль/л ($p<0,001$), ЛПОНП – 0,29±0,07 ммоль/л ($p<0,001$), коэффициент атерогенности – 2,24±0,44 ммоль/л ($p<0,001$). Уровень ЛПВП при повторном определении достоверно повысился в сравнении с показателем до лечения (2,41±0,24 ммоль/л; $p<0,05$). Нормализация маркеров синдрома цитолиза и липидного профиля свидетельствует об уменьшении паренхиматозного воспаления и гепатоцеллюлярного повреждения, а также о стабилизации липидного обмена. Полученные данные подтверждаются зарубежными исследованиями о роли L-карнитина в активизации распада жиров, стимуляции окисления и транспорте жирных кислот в митохондрии, уменьшении накопления жира в тканях [19]. Кроме того, L-карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП в крови [20], а входящая в состав препарата антитоксическая фракция экстракта печени обладает дополнительным мембраностабилизирующим действием.

Таблица. Биохимические показатели сыворотки крови до и после терапии

Показатели	До лечения	После лечения
АЛТ, Ед	103,5±7,25	31,19±2,16*
АСТ, Ед	96,0±6,37	29,8±2,03*
ОХ, ммоль/л	5,9±0,14	4,31±0,15*
β-ЛП, Ед	65,0±3,34	44,6±3,18*
ТГ, ммоль/л	1,8±0,11	1,01±0,05*
ЛПВП, ммоль/л	0,82±0,08	1,49±0,3#
ЛПНП, ммоль/л	4,4±0,25	2,34±0,24*
ЛПОНП, ммоль/л	0,43±0,06	0,29±0,07*
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	4,55±0,4	2,41±0,24*

Примечание: * – $p<0,001$ достоверность различий до и после лечения; # – $p<0,05$ достоверность различий до и после лечения.

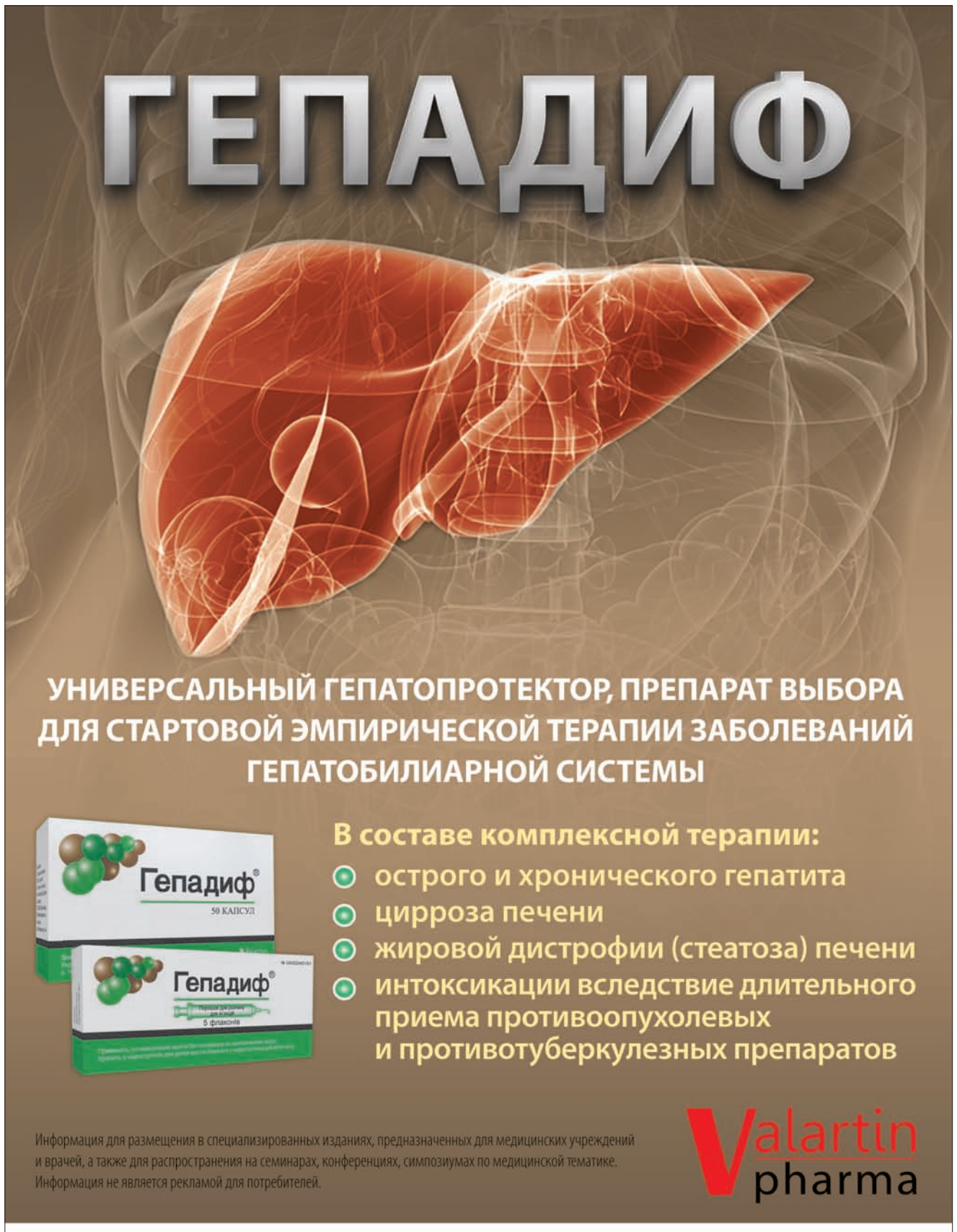
После окончания лечения достоверно уменьшилась гипергомоцистеинемия – показатели ГЦ сыворотки крови фиксировались на уровне субнормальных значений: 11,8 мкмоль/л P_{25} – 11,0; P_{75} – 12,8; ($p<0,001$) (рис. 1). Полученные результаты согласуются с данными литературы о наличии тесных корреляционных связей между активностью процессов транссульфурирования, степенью гипергомоцистеинемии и обеспеченностью витаминами группы В [21-23].

Под влиянием терапии препаратом Гепадиф® у всех пациентов отмечено устранение дефицита L-карнитина. Его концентрация в сыворотке крови составила 31,1 мкмоль/л (P_{25} – 28,8; P_{75} – 34,1; $p<0,001$). Нормализация сывороточных уровней L-карнитина повышает активность карнитинацетилтрансферазы и уровень свободного кофермента А, таким образом предупреждая развитие липотоксического эффекта.

После проведенного лечения было отмечено снижение показателей провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных НАСГ. Уровень ФНО составлял 1,87 пг/мл (P_{25} – 1,69; P_{75} – 1,99; $p<0,001$) и ИЛ-6 – 1,95 пг/мл (P_{25} – 1,82; P_{75} – 2,14; $p<0,001$) (рис. 2).

Улучшение показателей провоспалительных цитокинов в процессе лечения свидетельствует о противовоспалительном действии препарата Гепадиф®.

Таким образом, терапия с включением препарата Гепадиф® оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, устраняет карнитиновую недостаточность, способствует нормализации уровней ГЦ, имеет иммунокорригирующий и антиоксидантный эффект. Применение препарата Гепадиф® в комплексной терапии больных НАСГ является патогенетически обоснованным.

Литература

1. Sanyal A.J., Brunt E.M., Kleiner D.E. et al. Endpoints and clinical trial design for non-alcoholic steatohepatitis. – Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – P. 344-353.
2. Adams L.A., Lymp J.F., Sauver J.St. et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. – Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 113-121.
3. Raszeja-Wyszomirska J., Lawniczak M., Marlicz W. et al. Non-alcoholic fatty liver disease – new view. Pol Merkur Lekarski. – 2008. – Vol. 24 (144). – P. 568-571.
4. Анохина Г.А., Харченко Н.В. Митохондриальные нарушения, их роль в патогенезе жировой болезни печени и особенности лечения. – Здоровье Украины. – 2012. – № 1 (23). – С. 58-59.
5. Morino K., Petersen K.F., Shulman G.I. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. Diabetes. – 2006. – Vol. 55 (suppl. 2). – P. S9-S15.
6. Grattagliano I., de Bari O., Bernardo T.C. et al. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease – from origin to propagation. – Clin Biochem. – 2012. – Vol. 45. – P. 610-618.
7. Буеверов А.О. Многоликий стеатогепатит. – Клин. перспективы гастроэнт., гепатологии. – 2012. – № 3. – С. 3-9.
8. El-Zayadi A.R. Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer. – World J. Gastroenterol. – 2008. – № 14 (26). – P. 4120-1126.
9. Schreuder T.C., Verwer B.J., van Nieuwkerk C.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. – World J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14 (16). – P. 2474-286.
10. Tiniakos D.G., Vos M.B., Brunt E.M. Non-alcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. – Annu Rev Pathol. – 2010. – Vol. 5. – P.145-171.
11. Vuppalanchi R., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evalution and management. – Hepatology – 2009. – Vol. 49. – P. 306-317.
12. Robert K., Nehme J., Bourdon E. et al. Cystathionine beta synthase deficiency promotes oxidative stress, fibrosis, and steatosis in mice liver. – Gastroenterology. – 2005. – № 128 (5). – P. 1405-1415.
13. Hamelet I., Demuth K., Paul J.L. et al. Hyperhomocysteinemia due to cystathionin beta synthase deficiency induces dysregulation of genes involved in hepatic lipid homeostasis in mice. – J Hepatol. – 2007. – Vol. 46 (1). – P. 151-159.
14. Звягинцева Т.Д. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. – Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3. – С. 35-42.
15. Степанов Ю.М., Філіппова О.Ю. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу? – Гастроєнтерологія. – 2013. – № 2 (48). – С. 97-106.
16. Balsano C., Alisi A., Nobili V. Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism – Curr. Drug. Targets. – 2009. – № 10 (6). – P. 505-512.
17. Hojo M., Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. – Hepatol Res. – 2011. – Vol. 41 (3). – P. 209-216.
18. Malaguarnera M., Vacante M., Giordano M. et al. Oral acetyl-L-carnitine therapy reduces fatigue in overt hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. – Am J Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 93. – P. 799-808.
19. Chang B., Nishikawa M., Nishiguchi S., Inoue M. L-carnitine inhibits hepatocarcinogenesis via protection of mitochondria. – Int. J. Cancer. – 2005. – Vol. 113 (5). – P. 719-729.
20. Яковлева Л.В., Безчаснюк Е.М., Улесов А.В. и др. L-карнитин: свойства, препараты, медицинское применение. – Укр. журн. клін. та лаб. мед. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 17-24.
21. Пентюк Н.О. Гіпергомоцистеїнемія у хворих на хронічні гепатити та цироз печінки. Зв'язок з забезпеченістю вітамінами B_6, B_9, B_{12} та важкістю захворювання. – Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 3. – С. 171-174.
22. Maron A.B., Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. – Annu. Rev. Med. – 2009. – № 60. – P. 39-54.
23. McCully K.S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. – Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – № 86. – P. 1563-1568.