



О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой
АМН Украины», Харьков

Патогенетические механизмы формирования неалкогольной жировой болезни печени: фокус на клиническое применение адеметионина

Ключевые слова

Неалкогольная жировая болезнь печени, митохондриальная дисфункция, активные формы кислорода, ФНО- α , адеметионин.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) относится к наиболее часто диагностируемым в последние годы хроническим заболеваниям печени. НАЖБП представляет собой сложное метаболическое заболевание, которое ассоциируется с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью (ИР). Несмотря на предложенную С.Р. Day и соавт. 2-ступенчатую гипотезу генеза НАЖБП, большинство экспертов считают, что накопление жира в печени является первой ступенью или «толчком», однако этого недостаточно, чтобы индуцировать прогрессирующее поражение печени [9]. Дополнительные факторы, включая окислительный стресс (вследствие дефицита пищевых антиоксидантов, истощения концентрации глутатиона, митохондриальной дисфункции, гормонального дисбаланса, гипоксии, обусловленной обструктивным апноэ), липотоксичность, действие адипоцитокинов, изменения митохондриальной проницаемости и активацию звездчатых клеток, служат потенциальными медиаторами, вызывающими хроническое поражение печени, в том числе с переходом в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [20].

Изменения в печени, предшествующие развитию стеатоза, остаются неизученной проблемой. Очевидно, что повышенное содержание висцерального жира оказывает непосредственное влияние на метаболизм глюкозы и липидов, в ре-

зультате чего развивается стеатоз, а затем воспаление печени. В недавних исследованиях было показано, что макрофагальная инфильтрация висцерального жира способствует развитию ИР и запускает каскад событий, приводящих к активации провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, снижает действие инсулина и экспрессию адипонектина [18].

Еще в прошлом столетии было доказано, что с развитием стеатоза печени формируется замкнутый круг: гиперинсулинемия, вызванная ИР, способствует повышенному синтезу, концентрации в крови и накоплению в печени свободных жирных кислот (СЖК), тем самым угнетая цикл β -окисления жирных кислот. Это приводит к повышенному образованию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и активных форм кислорода (АФК), вызывающих развитие окислительного стресса и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Одним из источников свободных радикалов, принимающих непосредственное участие в ПОЛ, является система цитохромов P450. У пациентов с НАЖБП цитохром P450 2E1, в норме участвующий в дезактивации ксенобиотиков и метаболизме этанола, способен генерировать свободные радикалы в ответ на стимуляцию кетонами, являющимися продуктами окисления СЖК [28, 32].

В последнее десятилетие стало очевидно, что дополнительное воздействие факторов внешней

среды (прием высококалорийной пищи, малоподвижный образ жизни, гипергликемия, абдоминальное ожирение) способствует формированию жировой дистрофии печени без признаков воспаления — стеатозу печени. Большую роль играют наследственные факторы, такие как мутация генов, ответственных за процессы окисления СЖК и синтез провоспалительных цитокинов [2, 4].

Какие же факторы способствуют поддержанию стеатоза печени? Только ли ИР, при которой «жирная» печень не может полностью инактивировать инсулин, что приводит к развитию гиперинсулинемии?

В последние годы появляется все больше данных о том, что значительную роль в развитии ПОЛ, которое приводит к повреждению мембран, некрозу и апоптозу гепатоцитов, играют повреждение и дисфункция митохондрий. Это способствует повышению продукции АФК, активации провоспалительных цитокинов и индукции Fas-лиганда. ПОЛ приводит к высвобождению малонового диальдегида (МДА) и m-гидроксиноненала, индуцирует образование ряда цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), тканевого фактора роста бета (TGF- β), интерлейкина-8 (ИЛ-8). В свою очередь экспрессия Fas-лиганда в гепатоцитах вызывает каскадный эффект и, в итоге, — апоптоз клетки. Среди причин «поддержания» стеатоза печени и прогрессирования в стеатогепатит можно выделить дефицит ферментов пероксисомального β -окисления жирных кислот (ЖК) и его следствие — накопление дикарбоновых кислот. Недостаточность этих ферментов приводит к устойчивой гиперактивации генов, регулирующих экспрессию рецепторов PPAR γ , МДА и гидроксиноненала, что может вызывать смерть клеток и образование телец Мэллори, а также стимулировать синтез коллагена [8, 20].

Роль митохондрий и митохондриальной дисфункции в развитии НАЖБП

Митохондрии играют важную роль в метаболизме гепатоцита, представляя собой «плацдарм» для окисления ЖК и окислительного фосфорилирования. Учитывая тот факт, что гепатоциты богаты митохондриями (каждый гепатоцит содержит 800 митохондрий) и занимают около 18 % печеночной клетки, имеются основания думать о том, что митохондриальная функция является одним из главных регуляторов жира печени [31].

Известно, что каждая митохондрия содержит 2—10 молекул мито-ДНК. Причины, которые могут приводить к мутациям мито-ДНК, разнообразны. Наиболее распространенными являются

эндогенные, связанные с «ошибками» функционирования ДНК-полимераз и репараз (ферментов синтеза митохондриального генома). Еще одной причиной мутаций является повреждение незащищенного гистонами и нитронами митохондриального генома продуктами ПОЛ (супероксидными радикалами, перекисью водорода, гидроксильными радикалами), так как митохондрии используют до 90 % клеточного кислорода. Мутации мито-ДНК представляют собой различного размера делеции, как множественные, так и точечные поражения, вставки. Репликация мито-ДНК происходит очень интенсивно (в 10 раз быстрее ядерной ДНК), что ведет к быстрому накоплению мутаций. Факторы внешней среды — физические нагрузки, гипоксия и т. д., а также лекарственные препараты также могут играть роль в патогенезе митохондриальных мутаций [21, 24].

К настоящему времени накоплены убедительные данные в пользу того, что митохондриальная дисфункция играет важную роль в патогенезе НАЖБП. Показано, что нарушения структурно-функциональной организации митохондрий при НАЖБП включают ультраструктурные нарушения мембранного аппарата митохондрий, нарушение структуры мито-ДНК, снижение активности комплекса дыхательной цепи и β -окисления ЖК [21].

Подтверждением морфологических нарушений гепатоцитов при НАЖБП являются: увеличение размера митохондриального аппарата со значительным его набуханием, незначительное количество митохондрий в поле зрения, специфические паракристаллиновые включения в митохондриальной матриксе со сниженной плотностью, выявляемые при электронной микроскопии. Некоторые исследователи подчеркивают, что именно ультраструктурные нарушения митохондриального аппарата обуславливают развитие функциональной недостаточности митохондрий, что является одним из этиологических факторов развития НАЖБП [22].

При ИР, ожирении и сахарном диабете 2 типа — условиях, при которых развивается НАЖБП, характерным является уменьшение потребления кислорода тканями, синтеза АТФ, концентрации мито-ДНК-транскрибирующего фактора, концентрации дыхательных протеинов в жировой, мышечной тканях и печени. НАДФН-оксидаза регулирует как воспалительную активность, так и депозицию молекул экстрацеллюлярного матрикса. У пациентов с НАЖБП продемонстрировано снижение экспрессии мито-ДНК-кодированных пептидов и активности комплексов дыхательной цепи I, III, IV и V. У мышей с генетической делецией NEIL1 отмечено увеличение

уровня ДНК-гликозилата, что свидетельствует о повреждении ДНК и может привести к развитию НАЖБП [28, 31].

Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот), окисление ЖК, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование представляют собой основные биохимические процессы, происходящие в митохондриях гепатоцитов и имеющие отношение к энергообмену. ЖК, поступая в гепатоциты, запускают процесс их активации путем образования ацетил-КоА. Это происходит благодаря двум богатым энергией ангидридным связям АТФ. Активированные ЖК попадают в митохондриальный матрикс в виде ацилкарнитина, который является трансмембранным переносчиком. Дегградация ЖК также происходит в матриксе митохондрий гепатоцитов путем реакций окислительного цикла, при которых последовательно отщепляются С2-звенья в виде ацетил-КоА (активированной уксусной кислоты). Последовательное отщепление ацетильных групп начинается с карбоксильного конца активированной ЖК в положении между С2 (α -атомом) и С3 (β -атомом) атомом. Поэтому цикл реакций дегградации называется β -окислением ЖК. Пространственно и функционально β -окисление ЖК тесно связано с цитратным циклом и дыхательной цепью, т. к. матрикс митохондрий богат не только белками, но и ферментами цитратного цикла [18, 19].

Установлена прямая (детергентный эффект, генотоксичность) и опосредованная (ПОЛ, гидроперекиси липидов, дикарбоксильные ЖК, этерифицированные ЖК, изомеры полиненасыщенных ЖК) токсичность ЖК. Именно она приводит к ингибированию K^+/Na^+ -АТФазы, угнетению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования, активизации пути утилизации избытка ЖК путем вовлечения в процесс рецепторов PPAR α . Таким образом, увеличение поступления ЖК в печень, снижение скорости β -окисления ЖК и повышение синтеза ЖК в митохондриях печени, снижение синтеза или секреции ЛПОНП — это механизмы, посредством которых происходит накопление жира в гепатоцитах [8].

Изучение катализирующих систем показало, что недостаточность мультифункциональных ферментов, вовлеченных в митохондриальное β -окисление ЖК, также может приводить к развитию НАЖБП. Разорванные средние и длинные цепи генов ацетил-КоА-дегидрогеназы, дефекты в β -окислении ЖК могут стать одной из серьезных причин развития микро- и макровезикулярного стеатоза [2, 4].

Известно, что катализатором β -окисления длинноцепочечных ЖК является митохондри-

альный трехфункциональный протеин (МТП) — гетеротрехмерный протеин, состоящий из четырех α -субъединиц и четырех β -субъединиц. По данным J. A. Ibdah и соавт., у детей с генетическим дефектом МТП отмечена достоверная тенденция к развитию НАЖБП [15]. По данным Y. Wei и соавт., у линии мышей, гомозиготных по дефекту МТП, отмечена 100-процентная вероятность развития НАЖБП. В документированном отчете отмечено, что у половозрелых мышей с НАЖБП в большинстве случаев встречалась ИР [30].

Серьезные нарушения митохондриального β -окисления ЖК вызывают микровезикулярный стеатоз. Первичная или вторичная митохондриальная дисфункция является важным механизмом развития микровезикулярного стеатоза, НАСГ, при которых нарушения митохондриального β -окисления неэтерифицированных ЖК приводят к аккумуляции их в печени и этерификации в триглицериды, накапливающиеся в гепатоцитах в виде вкраплений [13].

К формированию крупнокапельного стеатоза печени приводит нарушение собственно структуры мито-ДНК, которое может быть связано как с наследственным дефектом и случайной делецией, так и со встраиванием аналогов нуклеозидов. На фоне снижения активности β -окисления при электронной микроскопии выявляют изменения в митохондриях. Угнетение ферментов цикла Кребса в митохондриях может проявляться увеличением содержания аммиака и снижением уровня цитруллина в крови [30]. Становится очевидным, что формирование печеночных нарушений при НАЖБП вследствие торможения митохондриального дыхания является причиной возникновения признаков печеночной недостаточности у этих пациентов.

Некоторые авторы в качестве одной из причин митохондриальной дисфункции при НАЖБП рассматривают повышение проницаемости внутренней мембраны митохондрий для ионов кальция. В качестве дополнительной причины развития окислительного стресса при НАЖБП — кишечный эндотоксикоз, при котором происходит нарушение синтеза аполипопротеидов классов А и С, являющихся транспортной формой триглицеридов в процессе образования ЛПОНП.

Роль АФК, ФНО- α , PGC-1 в развитии митохондриальной дисфункции при НАЖБП

Инициации накопления АФК в митохондриях и образование продуктов ПОЛ в жировых депо способствует торможение дыхательной функции митохондрий. Под воздействием свободных радикалов непосредственно в митохондриях про-

исходит набухание матрикса, а также трансформация барьерных свойств внутренней и наружной мембран, что активирует каспазы цитозоля путем высвобождения цитохрома С [8].

При НАЖБП наблюдается повышение активности цитохрома P450 2E1 в печени, что сопровождается образованием АФК и усилением реакций ПОЛ. Реактивные формы метаболитов могут индуцировать повреждение ДНК и сверхэкспрессию цитохрома p53 и Вах-барьеров, а также окисление тиоловых групп белка, снижение содержания глутатиона и повышение уровня цитозольного Ca^{2+} . Именно эти реакции обуславливают клеточную гибель гепатоцитов. Ковалентные связи реактивных форм метаболитов с печеночными белками могут также выступать в качестве триггеров иммунного ответа. Считается, что три механизма действия цитотоксических Т-лимфоцитов — экспрессия Fas-лиганда на клеточной поверхности, образование ФНО- α и высвобождение гранзима В — могут быть инициаторами апоптоззависимой гибели печеночных клеток-мишеней [22].

В условиях окислительного стресса активизируется ядерный фактор каппа-В (NF- κ B), который является универсальным фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоз и клеточный цикл, который индуцирует воспаление путем синтеза молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. Лимфоциты, моноциты, гранулоциты, а также активированные местные воспалительные клетки продуцируют АФК, оксид азота, цитокины и эйкозаноиды. Доказано, что гепатоциты с признаками стеатоза сами могут продуцировать прооксиданты. Это обусловлено активизацией CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка ЖК, что приводит к избыточному образованию АФК (побочных продуктов окисления) и формированию пула дикарбоксильных кислот, являющихся субстратом для β -окисления ЖК [23].

Схематическое изображение индукторов процессов ПОЛ и оксидантного стресса, приводящего к повреждению гепатоцитов, представлено на рис. 1.

Имеются доказательства того, что активация CYP2E1 не только играет ключевую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП, но и способствует развитию фиброза печени, что подтверждается стимуляцией выработки коллагена звездчатыми клетками печени при развитии оксидантного стресса [17].

Важная роль в патогенезе НАЖБП принадлежит ФНО- α . У мышей с НАЖБП отмечено достоверное 20-кратное увеличение уровня ФНО- α по сравнению с группой здоровых мышей. Высо-

кий уровень ФНО- α определяют и у пациентов с НАЖБП [30].

Известно, что основным источником ФНО- α служат гепатоциты и клетки Купффера. ФНО- α индуцирует набухание митохондрий со снижением плотности их матрикса и потерей перегородок. Проведение анти-ФНО- α -лечения способствует восстановлению активности комплексов I, II, III, V, активности β -окисления ЖК и архитектоники печени [30, 31].

Не так давно стало понятно, что важный вклад в развитие НАЖБП вносят регуляторы гликолитического и оксидативного метаболизма, являющиеся коактиваторами пролифераторов рецепторов пероксисом — PGC-1 — ядерные рецепторы. Транскрипционно контролируемая процесс митохондриальная активность зависит от активности PGC-1. Семейство PGC-1 широко представлено в органах, чувствительных к гипоксии — в сердечной мышце, поперечнополосатой мышечной ткани, бурой жировой ткани. Показано, что PGC-1 α индуцирует экспрессию генов, кодирующих энергетический гомеостаз; PGC-1 α и PGC-1 β активируют β -окисление ЖК в печени, индуцируя при этом активность PPAR α . Дефицит PGC-1 α в гепатоцитах приводит к снижению активности комплексов дыхательной цепи в митохондриях [13, 30].

Таким образом, исследования последних лет позволили глубже понять сущность происходя-



Рис. 1. Схематическое изображение биохимических процессов, способствующих формированию стеатоза печени

щих изменений при НАЖБП, доказаны механизмы ее развития и прогрессирования, среди которых первостепенную роль играет митохондриальная дисфункция. Последняя не только обуславливает нарушение β -окисления ЖК, но и приводит к увеличению продукции свободных радикалов, провоспалительных цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного и фибротического процессов в печени — основных признаков прогрессирования НАЖБП [12, 25].

Изучение вопросов патогенеза НАЖБП неразрывно связано с поиском методик терапии заболевания, которые в настоящее время несовершенны.

Учитывая не до конца известную роль дефицита метионина и холина в развитии стеатоза печени, а также его влияние на S-аденозил-L-метионин (SAM) и его производное глутатион (GSH) в митохондриях — известные регуляторы прогрессирования НАЖБП, группой ученых во главе с F. Caballero и соавт. в 2010 г. было завершено исследование, в котором изучали регуляцию SAM («Гептрал») и глутатиона митохондрий и особенности проявлений НАСГ у мышей, получавших диету с низким содержанием метионина (MD) или холина (CD) [6]. Данная модель является наиболее распространенной и воспроизводимой, так как в ней воссоздаются стеатоз, митохондриальная дисфункция, гепатоцеллюлярное повреждение, оксидативный стресс, воспаление и фиброз печени. Оказалось, что диета с низким содержанием метионина приводила к наиболее неблагоприятным последствиям — снижению массы тела, гепатоцеллюлярному повреждению, оксидативному стрессу, воспалению и фиброзу, в то время как на фоне диеты с низким содержанием холина в основном развивался стеатоз печени, характеризующийся накоплением триглицеридов и СЖК. Данные изменения были обусловлены снижением уровня SAM и GSH в митохондриях вследствие уменьшения текучести их мембран, а также более низкого соотношения фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина. Диета с низким содержанием метионина (MCD) и только с MD приводила к повышению уровня церамидов путем активации сфингомиелиназы. Этого не наблюдали у животных, получавших CD. Более того, терапия GSH этилэстером или SAM («Гептрал») восстанавливала уровень глутатиона в митохондриях, что способствовало уменьшению гепатоцеллюлярного повреждения на фоне диеты MCD или MD. Полученные результаты позволили сделать заключение о том, что истощение запасов SAM и GSH в митохондриях возникает на ранних этапах НАСГ в модели с использованием MCD и определяется

недостатком метионина. Терапия с использованием пролекарств GSH может быть оправдана при НАСГ [6].

Изучение химической структуры SAM («Гептрал») было начато еще в 1952 г. Удалось выявить ряд существенных плейотропных эффектов этого соединения, что позволяет в настоящее время рассматривать его в качестве альтернативы при коррекции метаболических нарушений гепатоцитов при НАЖБП [3, 5, 14]. Метаболизм экзогенного адеметионина, входящего в состав препарата «Гептрал», выпускаемого фармацевтической компанией Abbott, происходит по тому же пути, что и у эндогенного адеметионина, что подтверждено в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях.

Доказательством роли препарата «Гептрал» в реализации основных биохимических процессов, реакциях ПОЛ, запускающих митохондриальную дисфункцию, являются результаты исследований, полученные к настоящему времени.

Показано, что «Гептрал» выполняет множество ключевых функций в печени, включая роль предшественника цистеина, одной из трех аминокислот глутатиона — главного защитника от оксидативного стресса [7]. SAM играет важную роль в противодействии токсическим эффектам свободных радикалов кислорода, которые синтезируются продуктами β -окисления жирных кислот в условиях ИР, сахарного диабета 2 типа и ожирения, обуславливая оксидативный стресс путем индукции цитохрома P450 [10]. Реализация главного защитного механизма от оксидативного стресса состоит в снижении уровня глутатиона, который тормозит высвобождение свободных радикалов. Глутатион представляет собой трипептид, критическую кислоту цистеина, а SAM играет важную роль в образовании цистеина (рис. 2) [16, 29].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что парентеральное и оральное применение SAM («Гептрал») увеличивает концентрацию глутатиона в печеночной ткани [11]. Адеметионин восстанавливает нарушенный транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальную мембрану.

Кроме того, SAM играет роль главного метилирующего вещества в печени. Предшественником SAM является метионин, одна из незаменимых аминокислот, активируемая SAM-синтетазой (см. рис. 2). Известно, что активность этого фермента значительно снижается при заболеваниях печени. В условиях пониженной утилизации происходит накопление метионина и одновременно снижается уровень SAM, который приобретает статус незаменимого нутриента, поэтому

для компенсации его дефицита необходимо его экзогенное введение [11]. Назначение препарата «Гептрал» (SAM) — «супернутриента» приводит ко многим благоприятным эффектам в различных тканях, главным образом в печени, и, что особенно важно, в митохондриях, предотвращая прогрессирование митохондриальной дисфункции, одного из ведущих механизмов НАЖБП [26].

Еще одним основным действием SAM на клеточном уровне является то, что он выступает в качестве донора метильных групп и активатора ферментов в реакциях трансметилирования и транссульфирования структуры и функции мембран. Как известно, реакции трансметилирования и метаболический цикл метионина могут служить одной из мишеней токсического действия продуктов ксенобиотиков. Показано, что SAM является незаменимым в процессах транспорта и передачи сигнала через мембрану гепатоцита [6, 28]. Важным следствием недостаточности данных функций может быть нарушение образования желчи — ключевого процесса многих заболеваний печени, что приводит к развитию патологического состояния, известного как холестаз. SAM успешно предотвращает многие состояния, сопровождающиеся холестазом. При назначении SAM внутрь или парентерально наблюдали уменьшение зуда и биохимических признаков холестаза, таких как повышенный уровень сывороточного билирубина, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы [3, 5].

Существенным является тот факт, что не только в условиях эксперимента, но и в клинической практике выявлена терапевтическая эффективность SAM относительно уменьшения выраженности фибротических изменений в печени. По-

казано, что адеметионин снижает продукцию провоспалительных цитокинов и ФНО- α [26].

Убедительным доказательством обоснованного использования SAM у пациентов с НАСГ являются результаты исследования E. Santamaria и соавт. [27]. Целью исследования было уточнение механизмов, посредством которых происходит спонтанное развитие НАСГ в условиях хронического дефицита метионина в печени. Для изучения белковой карты печени в ходе развития стеатогепатита использовали нокаут мыши с дефицитом синтеза адеметионина (MAT1A-/-). Методом «отпечатков пептидных масс» были выбраны и идентифицированы 117 белковых зон, с различными уровнями экспрессии при стеатогепатите. Среди них нарушения экспрессии 12 белков наблюдались с рождения, в то время как экспрессия MAT1A-/- была активна в печени WT мышей с развитием гистологических изменений к 8-му месяцу. Из 12 белков четыре — прогибистин 1 (РНВ1), цитохром C оксидаза I и II, и β -субъединица АТФазы — играли определенную роль в функционировании митохондрий. Авторами показано, что изменения экспрессии РНВ1 коррелируют со снижением функционального состояние митохондрий. Эксперименты с изолированными гепатоцитами крыс выявили, что SAM регулирует содержание РНВ1, что является возможным механизмом индукции стеатогепатита. Важным является факт

обнаружения нарушения экспрессии данных митохондриальных белков у мышей ob/ob и пациентов с ожирением, которые находятся в группе риска НАСГ [27].

В результате данного исследования были получены данные о том, каким путем SAM приводит к митохондриальной дисфункции и развитию оксидативного стресса в печени. Снижение уровня PNH1, которое приводило к митохондриальной недостаточности, вместе с изменениями в метаболизме липидов, углеводов и аминокислот позволяет отчасти объяснить патогенез НАСГ [27].

Таким образом, «Гептрал» способствует поддержанию нормального функционального состояния печени, предотвращая развитие митохондриальной дисфункции при НАЖБП.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о том, что SAM («Гептрал») обладает антиоксидантным, детоксицирующим эффектом, ускоряет регенерацию печеночной ткани, замедляет развитие фиброза, оказывает холеретическое действие за счет повышения подвижности и поляризации мембран гепатоцитов, позволяют рекомендовать его использование в составе комплексной терапии НАЖБП для сдерживания прогрессирования заболевания [1].

Наиболее целесообразно начинать вводить препарат «Гептрал» внутривенно (капельно или медленно струйно, при капельном введении емкость с препаратом необходимо закрывать от света) в дозе 800–1600 мг в сутки однократно на протяжении 10–14 суток. Возможен также внутримышечный путь введения. В дальнейшем больного переводят на пероральный прием препарата по 800–1600 мг в сутки в течение периода от нескольких месяцев до полугода. Такое длительное применение препарата «Гептрал» позволяет улучшить прогноз пациентов НАЖБП.

В заключение хочется подчеркнуть, что факторы окружающей среды, современный стиль жизни человека, его характер питания, а также генетические особенности стали не только предрас-

полагающими факторами развития неалкогольной жировой болезни печени, но и ведущими факторами в реализации последующих метаболических событий. При отсутствии единой принятой программы лечения НАЖБП наиболее актуальными остаются вопросы изучения патогенеза и поиска возможных терапевтических методик. Существуют несколько доказанных механизмов развития НАЖБП. Доказана первостепенная роль митохондриальной дисфункции в развитии НАЖБП. Митохондриальная дисфункция может не только обуславливать нарушение β -окисления ЖК, но также приводит к увеличению продукции свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного и фибротического процессов в печени — основных признаков прогрессирования заболевания. В этом контексте целесообразно использование препаратов с патогенетической направленностью. Применение препарата «Гептрал» у больных НАЖБП уменьшает повреждение печени за счет предотвращения снижения уровня эндогенного SAM и глутатиона, а также предотвращает развитие митохондриальной недостаточности — важного звена патогенеза НАЖБП.

Клинический опыт применения препарата «Гептрал» позволяет говорить не только о показаниях для его применения при НАЖБП, но и о возможности использования имеющейся доказательной базы, где в качестве критериев эффективности использованы морфологические данные и изменение прогноза заболевания. За многие годы назначения препарата «Гептрал» нам удалось убедиться в его достаточной эффективности и высоком профиле безопасности. Значимых осложнений не зарегистрировано. Препарат хорошо переносится больными, улучшает качество жизни пациентов.

Тем не менее, широкий спектр терапевтических эффектов препарата «Гептрал», понимание механизмов развития и прогрессирования НАЖБП требуют дальнейшего изучения возможности препарата влиять на течение заболевания.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // *Клин. персп. гастроэнтерол. и гепатол.* — 2009. — № 1. — P.3–8.
2. Adams L.A., Lymp J.F., Sauver S.J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129. — P. 113–121.
3. Angelico F., Burattin M., Alessandri C., Del Ben M., Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 24. — CD005166.
4. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 42. — P. 44–52.
5. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotropic molecule // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 76 (suppl.). — P. 1151S–1157S.
6. Caballero F., Fernandez A., Matias N. et al. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285 (24). — P. 18528–18536.
7. Cederbaum A. I. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced

- liver injury // *World J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 16 (11).— P. 1366—1376.
8. Chang C.Y., Argo C. K., Al-Osaimi A.M. et al. Therapy of NAFLD: Antioxidants and Cytoprotective Agents // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 40.— P. S51—S60.
 9. Day C.P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis // *Gastroenterology.*— 2005.— Vol. 129.— P. 375—378.
 10. Dey A., Caro A.A., Cederbaum A.I. S-adenosyl methionine protects ob/ob mice from CYP2E1-mediated liver injury // *AJP.*— 2007.— Vol. 293.— P. G91—G103.
 11. Finkelstein J.D. Metabolic regulatory properties of S-adenosyl-methionine and S-adenosylhomocysteine // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2007.— Vol. 45 (12).— P. 1694—1699.
 12. Grattagliano I., Portincasa P., Palmieri O., Palasciano G. Managing nonalcoholic fatty liver disease. Recommendations for family physicians // *Can. Fam. Physician.*— 2007.— Vol. 53.— P. 857—863.
 13. Green D.R., Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death // *Sciences.*— 2004.— Vol. 305.— P. 626—629.
 14. Hoffnung D. New human study confirms potent antidepressant effects of SAMe // *Life Extension Magazine* December 2010.— Электронный ресурс.
 15. Ibdah J.A., Paul H., Zhao Y. et al. Lack of mitochondrial trifunctional protein in mice causes neonatal hypoglycemia and sudden death // *J. Clin. Invest.*— 2001.— Vol. 107.— P. 1403—1409.
 16. Lieber C. S. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2002.— Vol. 76 (suppl.).— P. 1183S—1187S.
 17. Lirussi F., Azzalini L., Orando S., Orlando R., Angelico F. Antioxidant supplements for nonalcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— Vol. 24 (1).— CD004996.
 18. Mark N., de Alwis W., Day C.P. Current and future therapeutic strategies in NAFLD // *Curr. Pharm. Des.*— 2010.— Vol. 16 (17).— P. 1958—1962.
 19. Medina J., Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease // *Drugs.*— 2005.— Vol. 65 (17).— P. 2445—2461.
 20. Mehta K., Van Thiel D.H., Shah N., Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants // *Nutr. Rev.*— 2002.— Vol. 60 (9).— P. 289—293.
 21. 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.
 22. Musso G., Gambino R., Cassader M. Nonalcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obes Rev.*— 2010.— Vol. 11 (6).— P. 430—445.
 23. Nieto N. Ethanol and fish oil induce NFkB transactivation of the collagen a2 (1) promoter through lipid peroxidation-driven activation of PKC-PI3K-Akt pathway // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 45.— P. 1433—1445.
 24. Park S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: pathogenesis and treatment // *Korean J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 14 (1).— P. 12—27.
 25. Powel E.E., Jonsson J.R., Clouston, A.D. Steatosis: co-factor in other liver diseases // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 42.— P. 5—13.
 26. Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S. et al. Role of S-adenosyl-methionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium // *American Journal of Clinical Nutrition.*— 2007.— Vol. 86, N 1.— P. 14—24.
 27. Santamaria E., Avila M.A., Latasa M.U. et al. Functional proteomics of nonalcoholic steatohepatitis: Mitochondrial proteins as targets of S-adenosylmethionine // *PNAS.*— 2003.— Vol. 100.— N 6.— P. 3065—3070.
 28. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*— 2007.— Vol. 39 (1).— P. 44—84.
 29. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T. et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1989.— Vol. 24 (4).— P. 407—415.
 30. Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14.— P. 193—199.
 31. Younossi Z.M. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— Vol. 28 (1).— P. 2—12.

О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова

Патогенетичні механізми формування неалкогольної жирової хвороби печінки: фокус на клінічне застосування адеметіоніну

У статті висвітлено основні патогенетичні механізми формування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Мітохондріальна дисфункція, мітохондріальне β-окиснення жирних кислот сприяють формуванню стеатозу печінки. Окислювальний стрес не лише відіграє провідну роль у розвитку і прогресуванні НАЖХП, а й сприяє розвитку фіброзу печінки. Наведено результати численних експериментальних і клінічних досліджень, які підтверджують обґрунтованість застосування адеметіоніну в пацієнтів з НАЖХП.

О. Ya. Babak, E. V. Kolesnikova

Pathogenic mechanisms of the nonalcoholic fatty liver disease formation: the focus on clinical application of ademetionine

The basic pathogenic mechanisms of forming of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) are lighted up in the article. Mitochondrial dysfunction, mitochondrial b-oxidation of fatty acids is instrumental in forming of liver steatosis. Oxidative stress plays a key role not only in development and progress of NAFLD but also instrumental in development of liver fibrosis. The results of numerous experimental and clinical researches which confirm validity of ademetionine application for the patients of NAFLD are resulted.

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» 61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а. Тел. (57) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 10 травня 2011 р.