



Г.А. Анохина, В.В. Харченко

Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика, Киев

Патогенетические аспекты профилактики и лечения фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом

Фиброз печени — это дисбаланс между процессами хронического воспаления, которым противостоят процессы регенерации тканей печени. Воспалительно-некротические изменения в печени больных неалкогольным стеатогепатитом вызваны накоплением свободных жирных кислот в паренхиме печени. К гепатопротекторам с патогенетическим механизмом действия на жировую инфильтрацию печени можно отнести L-карнитин.

Ключевые слова: фиброз печени, гепатопротекторы, L-карнитин.

Фиброз печени — это локальное или диффузное увеличение количества соединительной ткани, внеклеточного матрикса и основной путь прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени вплоть до образования узлов регенератов, сосудистых анастомозов и формирования цирроза печени. Развитие фиброза печени характерно практически для всех заболеваний печени. Фиброз печени той или иной степени проявления выявляют примерно в 45 % секционных вскрытий, которые проводят в связи со смертью людей в развитых странах. В основе развития фиброза печени лежит дисбаланс между процессами хронического воспаления и процессами регенерации тканей печени, что ведет к накоплению экстрацеллюлярного матрикса. Это накопление при хронических заболеваниях печени в 6—10 раз превышает нормальные показатели.

Основным источником избыточного экстрацеллюлярного матрикса являются звездчатые клетки (клетки Ито или липидосодержащие звездчатые клетки). В норме доля этих клеток в печени составляет примерно 10—15 % от всех клеточных структур в тканях печени. Звездчатые клетки — это основные клетки соединительной ткани печени. Они располагаются в пространствах Диссе, которые находятся между функциональными

гепатоцитами и эндотелиальными клетками. Кроме клеток, в области синусидов расположен внеклеточный матрикс, видимый только при заболеваниях печени. Все клетки, образующие синусоид, могут участвовать в образовании внеклеточного матрикса. В норме имеется равновесие между факторами фиброгенеза и антифибротическими факторами. Основную роль в фиброзировании играют клетки Ито, вырабатывающие профибротические и антифибротические факторы. К антифибротическим факторам относят матриксные металлопротеазы, участвующие в разрушении белков внеклеточного матрикса (коллагеназы, желатиназы, стромолизины). Активность металлопротеаз подавляется тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеаз, которые также продуцируются клетками Ито.

Функция клеток Ито состоит в формировании внеклеточного матрикса, обеспечивающего условия для нормального роста и дифференцировки клеток при повреждении печени и депонировании ретинола. Хроническая активация звездчатых клеток цитокинами, хемикинами, факторами роста, окислительным стрессом стимулирует избыточное накопление и продукцию экстрацеллюлярного матрикса. Клетки Ито в покое являются одним из депо ретиноидов, витамина А. В результате повышения их активности они теряют пул ретиноидов, превращаются в

активні клітки міофібробласти і починають заповнювати простір Діссе і функціональні простори, які існують між ендотеліоцитами в судинах печеночної дольки.

Таким чином, першим ланкою в розвитку фіброза є пошкодження печінки, наступним — активація кліток Іто і виникнення дисбалансу матриксних металопротеїназ, які відповідають за розщеплення і синтез екстрацелюлярного матриксу. Темпи розвитку фіброза печінки залежать від патогенності пошкоджуючого фактора і балансу протеїназ, які відповідають за синтез і розщеплення екстрацелюлярного матриксу. На сьогоднішній день відомо 28 типів металопротеїназ. Важливим є також те, які компоненти переважають в складі екстрацелюлярного матриксу і яка активність протеаз, розщеплюючих ці компоненти. К сожалению, на даний час важко досягти збереження балансу. В разі великої кількості металопротеїназ розвиваються виражене запалення печінки і некроз, коли їх кількість зменшується (переважають тканинні інгібітори металопротеїназ), буде прогресувати фіброз печінки.

Найбільш частими метаболічними захворюваннями печінки є неалкогольний стеатоз (НАС) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), в патогенезі яких головну роль грають накоплення ліпідів в гепатоциті і посилення процесів їх вільнорадикального окислення з накопленням продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і розвитком некрозів печеночних кліток, фіброза і циррозу печінки.

В розвинених країнах поширеність жирового гепатоза, не викликаного алкоголем, становить приблизно 20 %, а неалкогольного стеатогепатита — 3 %. Поширеність захворювання значно вище серед тучних людей і хворих цукровим діабетом. Захворюваність жировим гепатозом у тучних людей може становити приблизно 90 %, а неалкогольним стеатогепатитом — 20 %. Прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки більшість авторів пов'язують зі швидкістю розвитку і вираженістю фіброза. За загальними даними, біопсія печінки виявляє фіброз різної вираженості у 2/3 хворих, причому пізні стадії виявляють у 25 %, а цирроз печінки — у 14 %.

В основі розвитку фіброза печінки у хворих НАСГ лежать запально-некротичні зміни в печінці, викликані накопленням вільних жирних кислот (СЖК) в паренхімі печінки. СЖК є високоактивним субстратом ПОЛ. Ефектами ПОЛ можна пояснити пошкодження мембран, в тому числі мітохондріаль-

них, що призводить до формування гігантських мітохондрій і некрозу кліток. Альдегіди — продукти ПОЛ — здатні активувати зірчасті клітки печінки, які є основними продуцентами колагену, а також викликати перехрестне зв'язування цитокератинів з формуванням телец Мэллорі і стимулювати хемотаксис нейтрофілів. У хворих НАСГ виявляють фокальні центролобулярні некрози, баллонну дистрофію гепатоцитів. У хворих жировим гепатозом без запальної реакції всередині долек іноді видно тяжі фібробластів, тонкі сітчасті структури з колагенових волокон і вузькі фіброзні прошарки. Деякі з цих розростань зв'язують з інтенсивною жировою інфільтрацією. Зустрічаються дрібні проліферати зірчастих ретикуло-ендотеліоцитів. Іноді в синусоїдах в невеликій кількості помітні лімфоїдні і гистиоцитарні елементи. У частини хворих відзначають склерозування порталних трактов. При жировому гепатозі склерозовані окремі порталні тракты з незначальною гистиоцитарною інфільтрацією. У хворих НАСГ окремі порталні тракты помітно утолщені.

Виразність фіброза у хворих НАСГ може варіювати від мінімальних периваскулярних осередків до появи щільної рубцової тканини і фіброзних септ. НАСГ спочатку проявляється периваскулярним пошкодженням, але при тяжелому перебігу захворювання ураження може поширюватися на порталні тракты, що призводить до утворення мостовидних некрозів і фіброзних септ з наступним розвитком циррозу печінки. У пацієнтів з НАСГ і на тваринних моделях продемонстровано підвищену експресію цитохрома Р450 (СYP) 2E1. Можливими медіаторами індукції цитохрома у пацієнтів є кетони і/або жирні кислоти, впливом яких можна пояснити підвищення активності СYP2E1 на фоні дієти з високим вмістом жирів. Ендотоксини і цитокини, вироблені під впливом ендотоксинів, включаючи фактор некрозу опухолі (TNF) α і деякі TNF-індуцибельні цитокини (такі як інтерлейкін-6 і інтерлейкін-8), також залучені в патогенез НАСГ і наступного розвитку циррозу.

На сьогоднішній день накоплено багато доказів можливості зворотного розвитку фіброза печінки, в тому числі на стадії вираженого фіброза і навіть циррозу печінки. При цьому важливим є усунення дії етіологічного фактора — алкоголю, інших токсинів, вірусів і інших факторів. В цьому плані хворі НАСГ мають хороші перспективи, так як за-

болевание развивается вследствие метаболических нарушений, действие которых можно устранить или значительно уменьшить. Важное значение имеет модификация образа жизни, питания, назначение гепатопротекторов с липотропным действием и антиоксидантов.

Больным стеатогепатитом на фоне ожирения энергетическую ценность рациона уменьшают постепенно (сначала переводят больных на рацион с физиологической нормой энергии). Назначение низкоэнергетических рационов у больных стеатозом печени и стеатогепатитом с самого начала лечения может иметь отрицательный эффект и усиливать стеатоз за счет мобилизации жирных кислот из жировой ткани, повышенного их поступления в печень и увеличения синтеза триглицеридов. Больным стеатогепатитом рекомендуют исключить сахар, изделия из муки высшего сорта, кондитерские изделия. Углеводы должны поступать в составе овощей, фруктов, ягод, в меньшей степени — с зерновыми. Квота белка в рационе больных НАС и НАСГ должна быть несколько увеличенной за счет животного полноценного белка (55—60 %). В качестве источника белка рекомендуют нежирные молочные продукты, яйца, рыбу, мясо птицы, нежирную свинину и говядину. Обеспечение организма незаменимыми аминокислотами способствует регенерации клеток печени и усиливает синтез транспортных белков, уменьшает жировую инфильтрацию органа. Кроме этого, полноценный белок улучшает состояние мышечной системы и повышает физическую активность и работоспособность больных. Для защиты печени от повреждающего действия продуктов ПОЛ важное значение имеют продукты, богатые биофлавоноидами (зеленый чай, ягоды черники, брокколи, малина, шиповник и др.).

Учитывая то, что НАСГ представляет собой обменное заболевание с накоплением избыточного количества жира в печени, лечебные мероприятия должны быть направлены на устранение повышенной эктопии жирных кислот в печени. Назначение препаратов фосфолипидов, антиоксидантов, отдельных аминокислот дает недостаточный эффект, так как они в основном действуют на следствия НАСГ (снижение процессов ПОЛ, восполнение клеточных мембран и др.), не оказывая влияния на основное патогенетическое звено — сниженное β -окисление жирных кислот в митохондриях. К гепатопротекторам с патогенетическим механизмом действия на жировую инфильтрацию печени можно отнести «Стеатель», терапевтическая эффективность которого обусловлена физиологически активным веществом метаболического действия L-карнитина.

В последние годы в лечении заболеваний, в развитии которых центральную роль играет сниженное β -окисление жирных кислот, используют карнитин. L-карнитин (L-3-гидрокси-4-N-(триметил-аммоний) масляная кислота) содержится в организме как в свободном виде, так и в форме ацильных эфиров, включая ацетил-L-карнитин. С момента открытия L-карнитина прошло более 100 лет. Накоплен огромный фактический материал о его биологических функциях. В организме человека L-карнитин в наибольшем количестве синтезируется в печени, а также в почках, из которых он транспортируется в другие ткани и органы. Для его синтеза необходимы две незаменимые аминокислоты — лизин и метионин, а также витамины С, В₃, В₆, В₁₂, фолиевая кислота и железо. При дефиците хотя бы одного из этих веществ эндогенный синтез L-карнитина снижается. У взрослого человека его содержание составляет 20—25 г, из которых 97 % приходится на скелетные мышцы и миокард, то есть ткани, использующие жирные кислоты как главный источник энергии. Существует мнение, что L-карнитин настолько же важен для метаболизма жиров, как и инсулин для метаболизма глюкозы. Карнитин обеспечивает перенос жирных кислот в митохондрии клеток, где они окисляются с выделением большого количества энергии. Жирные кислоты, не попав в митохондрии, накапливаются в цитоплазме клеток, где активируют процессы ПОЛ и деградацию клеточных мембран, а также блокируют перенос АТФ из митохондрий в цитоплазму. В результате печень и другие органы остаются без главного энергетического субстрата.

Карнитиновая система участвует в процессах образования и деградации жирных кислот, стероидов, фосфолипидов, синтезе ацетилхолина, окислении пировиноградной кислоты, образовании кетоновых тел и других процессах, в катаболизме некоторых аминокислот, дезинтоксикации органических кислот и ксенобиотиков, для функционирования пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы. Снижение поступления карнитина не только вызывает уменьшение окисления жирных кислот, но и нарушает утилизацию углеводов, катаболизм некоторых аминокислот, дезинтоксикацию органических кислот и ксенобиотиков. Удаление биогенных «шлаков», накапливающихся в митохондриях в результате окислительного распада жиров, а также ксенобиотиков — еще одна важная функция L-карнитина. Установлено, то цитотоксические жирные кислоты, как и ксенобиотики, биотрансформируются превращением в производные ацил-КоА, которые удаляются из дальнейшего катаболического процесса. Трансформация ацил-КоА в

соответствующие ацилкарнитины позволяет вывести избыток ацильных остатков из митохондрий в цитозоль. В отличие от соответствующих производных ацил-КоА ацилкарнитины, в особенности короткоцепочечные, способны диффундировать через клеточные мембраны и могут быть элиминированы в мочу.

L-карнитин обладает также анаболическим эффектом, который реализуется путем участия в метаболизме фосфолипидов и снабжении клеток ацильными остатками без расхода АТФ. Участие L-карнитина как в энергетическом метаболизме, так и в обмене фосфолипидов указывает на важнейшую роль этого соединения в поддержании жизнеспособности клетки. В ряде исследований установлено, что L-карнитин в различных биологических системах оказывает защитное действие при апоптозе. Протективные свойства L-карнитина при апоптозе обусловлены ингибированием синтеза церамидов — мощных эндогенных промоторов клеточного апоптоза и активности каспаз, которые являются ключевыми медиаторами апоптоза.

Фундаментальные исследования последних лет показали, что карнитин является одним из

наиболее эффективных веществ, нормализующих энергетические процессы. Известно, что ожирение является заболеванием энергетического обмена, а причиной повышенной эктопии липидов в нежировых тканях (печень, миокард, мышцы, поджелудочная железа и др.) — снижение β -окисления жирных кислот вследствие нарушения их транспорта в митохондрии, поэтому препарат «Стеатель» можно считать гепатопротектором с патогенетическим механизмом влияния при НАСГ. Согласно результатам, полученным разными исследователями, дополнительный прием L-карнитина может улучшить функцию печени, ее гистологическую структуру и другие проявления НАСГ. L-карнитин вызывает регресс НАСГ, даже если плазменный и печеночный уровень карнитина были нормальными.

Нормализация метаболизма липидов в печени, повышение β -окисления жирных кислот оказывает положительное влияние на клетки Ито (липоциты), способствуя снижению трансформации звездчатых клеток в активные миофибробласты, которые играют основную роль в развитии фиброза печени.

Список литературы

1. Спиричев В.Б. Оротовая кислота / В.Б. Спиричев, В.М. Авакумов // БМЭ.— 3-е изд.— М., 1978.— Т. 17.— С. 405—406.
2. Элькар: итоги и перспективы (к 100-летию открытия L-карнитина) // Врач.— 2006.— № 6.— С. 38—39.
3. Borum P.R. Carnitine // Annual Reviews of Nutrition.— 1993.— Vol. 3.— P. 233—259.
4. Carnitine profile in pancreatic enzyme supplemented patients with chronic pancreatitis / M. Figler, G.C. Talian, J. Bene [et al.] // Pancreatology.— 2007.— Vol. 7, N 2—3.— P. 269—270.
5. Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease / J.W. Pettegrew, W.E. Klunk, K. Panchalingam [et al.] // Neurobiol. Aging.— 1995.— Vol. 16, N 1.— P. 1—4.
6. Deficient muscle carnitine transport in primary carnitine deficiency / R. Pons, R. Carrozzo, I. Tein [et al.] // Pediatr. Res.— 1997.— Vol. 42, N 5.— P. 583—587.
7. Rao K.V. Reduction in the MK-801 binding sites of the NMDA sub-type of glutamate receptor in a mouse model of congenital hyperammonemia: prevention by acetyl-L-carnitine / K.V. Rao, I.A. Qureshi // Neuropharmacology.— 1999.— Vol. 38, N 3.— P. 383—394.

Г.А. Анохіна, В.В. Харченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Патогенетичні аспекти профілактики та лікування фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит

Фіброз печінки — це дисбаланс між процесами хронічного запалення, яким протистоять процеси регенерації тканин печінки. Запально-некротичні зміни в печінці хворих на неалкогольний стеатогепатит спричинені накопиченням вільних жирних кислот у паренхімі печінки. До гепатопротекторів з патогенетичним механізмом дії на жирову інфільтрацію печінки можна зарахувати L-карнітин.

Ключові слова: фіброз печінки, гепатопротектори, L-карнітин.

G.A. Anokhina, V.V. Kharchenko

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Pathogenetic aspects of the prevention and treatment of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Liver fibrosis is the imbalance between processes of chronic inflammation with the opposing processes of the liver tissue regeneration. The inflammatory and necrotic alterations in liver of patients with non-alcoholic steatohepatitis are caused by the accumulation of free fatty acids in the liver parenchyma. L-carnitine can be referred to hepatoprotectors with the pathogenetic mechanism of action on the fatty liver infiltration.

Key words: liver fibrosis, hepatoprotectors, L-carnitine. □

Контактна інформація

Анохіна Галина Анатоліївна, д. мед. н., проф. кафедри
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Стаття надійшла до редакції 22 липня 2013 р.