© С.В. Фейса, О.Ю. Кочмарь, 2017

УДК 616.36-003.826:616-085:616-08-039.73

С.В. ФЕЙСА[1], О.Ю. КОЧМАРЬ[2]
[1]Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, Ужгород
[2]Лікарня з поліклінікою «Державна установа «Територіальне медичне об'єднання МВС України по Закарпатській області», Ужгород

ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ У ЛІКУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

У статті представлено результати огляду літератури щодо доцільності призначення гепатопротекторів хворим на неалкогольну жирову хворобу печінки. Також наведено патогенетичне обґрунтування вибору комплексних засобів із гепатопротекторним впливом залежно від клінічної форми неалкогольної жирової хвороби печінки, активності запального процесу, наявності супутньої патології та вираженості коморбідних порушень.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, стеатоз, лікування, гепатопротектори

Вступ. Питання використання гепатопротекторів (ГП) у лікуванні пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), в тому числі з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), є суперечливим [6, 11, 13]. З одного боку, дія ГП спрямована на нормалізацію метаболізму, підвищення стійкості мембран гепатоцитів до дії патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності і стимуляцію репаративно-регенераційних процесів у печінці, що є патогенетично обґрунтованим при НАЖХП [8, 11]. З іншого боку, Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги при неалкогольному стеатогепатиті (Наказ МОЗ України № 826 від 6.11.2014 р.) не містить рекомендацій з використання ГП у лікуванні цієї хвороби [2], що ґрунтується на недостатній кількості рандомізованих мультицентрових клінічних досліджень їх ефективності.

Мета дослідження. Проаналізувати літературні дані щодо патогенетичного обґрунтування використання гепатопротекторів у лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки.

Матеріали та методи. Науковий пошук здійснювався у базах даних: Google Scolar, Medspace CRO, Clinical Trial Services, PubMed – NCBI з використанням таких ключових слів: «неалкогольна жирова хвороба печінки», «неалкогольний стеатогепатит», «стеатоз», «лікування», «гепатопротектори».

Результати досліджень та їх обговорення. До гепатопротекторів відносять препарати різної хімічної будови, дія яких спрямована на стабілізацію мембран гепатоцитів та покращення їх метаболізму [3, 5, 6, 8]. Гепатопротекторна дія притаманна препаратам рослинного [14], тваринного походження, есенціальним фосфоліпідам (ЕФЛ) [3, 7], деяким амінокислотам [10, 11, 12], вітамінам [18, 19] та антиоксидантам [18]; серед ГП є і багато комбінованих препаратів [7].

В більшості країн світу термін «гепатопротектори» не використовується, хоча ці речовини широко застосовуються в лікуванні хворих із патологією печінки. Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги хворим на неалкогольний стеатогепатит (Наказ МОЗ України 6.11.2014 р. № 826) [2], медикаментозне лікування рекомендовано лише пацієнтам із НАСГ; наявність НАЖХП із стеатозом не вимагає призначення жодних медикаментів, оскільки вважається, що хворі без НАСГ мають сприятливий прогноз. Доцільність призначення ГП при НАЖХП, зокрема при НАСГ, в цьому документі [2] не розглядається.

Разом з цим, в доступних інтернет-джерелах є велика кількість публікацій щодо патогенетичного обґрунтування застосування гепатопротекторів при НАЖХП [3–8, 10–12, 14, 15, 18–21]. Найбільш вивченими препаратами цієї групи є ЕФЛ [3, 7, 8], що за хімічною структурою подібні до мембранних фосфоліпідів, проте перевищують їх за функціональними можливостями через високий вміст поліненасичених жирних кислот, особливо лінолевої. Оскільки при НАЖХП порушуються, головним чином, мітохондрії, які в нормі на 30% складаються з фосфоліпідів, то доцільним є застосування саме ЕФЛ. Лазебник та співавтори [3] вказують, що використання ЕФЛ у терапії НАЖХП приводить до таких ефектів, як: регрес астенічного і диспептичного синдромів у переважної більшості пацієнтів з НАСГ; достовірне зниження вираженості синдрому цитолізу; тенденції до зниження тригліцеридемії; зниження клініко-біохімічної активності захворювання, покращення якості життя пацієнтів.

В дослідженні [15] показано ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при НАЖХП, що базується на її гепатопротекторних та гіполіпідемічних властивостях. Роботи [4, 5, 13, 15, 17] показали, що цитопротективний вплив на клітини біліарного епітелію реалізується через запобігання виходу цитохрому С із мітохондрій, що, у свою чергу, блокує активацію каспаз і апоп-

тоз холангіоцитів. Проте результати єдиного великого мультицентрового рандомізованого клінічного дослідження [15] переконливо показали, що УДХК не дає ніяких гістологічних переваг у порівнянні з плацебо у пацієнтів із НАСГ.

Особливе місце серед ГП займають препарати амінокислот [10–12]. Доведено, що амінокислота аргінін підсилює дезінтоксикаційну функцію печінки [8]. Крім того, вона стимулює біосинтез оксиду азоту, має антиоксидантні властивості, покращує мікроциркуляцію в печінці, знижує гіпоксію, протидіє запаленню. Відомо, що в організмі людини амінокислоти конкурують за всмоктування [17], тому при збільшеному вживанні з їжею однієї амінокислоти може порушуватися всмоктування інших і виникати амінокислотний дисбаланс. Відновлення білка в організмі залежить від кількості тієї амінокислоти, вміст якої найменший, оскільки амінокислотна формула кожного білка є генетично обумовленою [17]. Додаткове збільшення кількості будь-якої амінокислоти буде підвищувати навантаження на печінку та нирки, які беруть участь у процесах метаболізму та виведення невикористаних амінокислот [12]. Тому, призначення амінокислотних препаратів вимагає особливої уваги клініциста, зокрема при лікуванні пацієнтів із патологією печінки та супутніми змінами з боку психоемоційної сфери [13], оскільки амінокислоти є джерелами синтезу нейромедіаторів [13]. Реакція центральної нервової системи пацієнта залежить не тільки від особливостей метаболічних процесів у головному мозку [11], але й від присутності в організмі інших компонентів [19] – вітамінів та мінералів, які є кофакторами метаболізму амінокислот у нервовій системі [13]. Тому, в одних хворих при вживанні препаратів амінокислот психоемоційний стан покращується, в інших, навпаки, погіршується [10]. Ці особливості слід враховувати при призначенні амінокислот, в першу чергу амінокислоти глютаміну [1].

Серед амінокислот, що традиційно застосовуються при лікуванні захворювань печінки, значне місце займає метіонін та його активна форма – адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін) [10, 11, 16, 18, 20]. Адеметіонін бере участь у синтезі фосфоліпідів, глутатіону, поліамінів, служить попередником цистеїну, таурину, коензиму А [8] та знижує рівень гомоцистеїну [1]. Біохімічний цикл гомоцистеїну регулюється наявністю вітамінів групи В (фолієва кислота, В6, В12) і холіну [1], а підвищення в крові гомоцистеїну асоціюється з підвищеним розвитком атеросклерозу, тромбоваскулярних ускладнень, дегенеративних захворювань [1, 9]. Гепатопротекторні властивості адеметіоніну зумовлені метилюванням фосфоліпідів клітинних мембран та стимуляцією синтезу фосфатидилхоліну [6]. Адеметіонін є попередником фізіологічних тіолових сполук, забезпечує окислювально-відновний механізм клітинної детоксикації в реакціях транссульфування, а також стимулює регенерацію клітин, проліферацію гепатоцитів [18].

Значна кількість публікацій присвячена ефективності препаратів розторопші плямистої. Наприклад, у дослідженні [14] продемонстровано хемопревентивний ефект силімарину (комплекс флавоноїдів розторопші плямистої) на виникнення гепатоцелюлярної карциноми. Показано його антиоксидантні властивості, що дозволяє використовувати препарат у комплексному лікуванні хронічних запальних захворювань печінки, у тому числі неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Гепатопротекторна дія препаратів розторопші плямистої полягає у підвищенні синтезу структурних та функціональних білків, фосфоліпідів, зменшенні проникності клітинних мембран гепатоцитів [8]. Одним із достатньо вивчених фітосередників, що використовується як гепатопротектор, є артишок посівний, м'якоть якого багата також інуліном, що має позитивний вплив на вуглеводний та ліпідний обміни. Завдяки вмісту каротиноїдів, аскорбінової кислоти та біофлавоноїдів препарати артишоку посівного виявляють ще й антиоксидантні властивості [7, 8].

Значна кількість переваг (порівняно із монопрепаратами) притаманна комплексним ГП, що зумовлено потенціюванням впливів кожного із складових компонентів. Широкого використання набули комплексні ГП з вмістом L-карнітину, вітамінів групи В, тіоктової кислоти та інших біологічно активних речовин [6–8]. При виборі гепатопротектора слід враховувати не тільки особливості перебігу та стадію захворювання печінки, але й наявність супутньої патології, особливості дії конкретного препарату.

Висновки. Оцінюючи результати наукового пошуку, можна підсумувати, що речовини з гепатопротекторною дією мають комплексний вплив не тільки на гепатоцити, а й на метаболізм організму в цілому. Їх застосування є патогенетично обґрунтованим у хворих на НАЖХП, особливо за наявності НАСГ. Проте через відсутність результатів рандомізованих мультицентрових клінічних досліджень цих препаратів, немає рекомендацій щодо їх використання при лікуванні таких хворих. Диференційоване застосування гепатопротекторів може служити перспективним шляхом підвищення ефективності лікування вказаних патологій та покращення якості життя пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Арзуманян Е.С. Механизмы токсического действия гомоцистеиновой кислоты на нейрональные клетки / Е.С. Арзуманян, М.С. Степанова // Нейрохимия. — 2010. — № 27(3). — С. 251—256.
2. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на неалкогольний стеатогепатит (Наказ МОЗ України № 826 від 6.11.2014 р.).

3. Лазебник Л.Б. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольных стеатогепатитов / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, И.О. Ковязина, Н.А. Шапошникова // Consilium medicum. — 2007. — № 9(7). — С. 27—32.
4. Минушкин О.Н. Урсодеоксихолевая кислота (урсосан) в практике терапевта и гастроентеролога: Методическое пособие. — М., 2009. — 19 с.
5. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 318—322.
6. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / И.Г. Никитин // Фарматека. — 2009. — №13. — С. 14—18.
7. Палій І.Г. Есенціальні фосфоліпіди: реалії та перспективи застосування / І.Г. Палій // Український медичний часопис. — 2009. — № 2 (70) — С. 43—46. www.umj.com.ua.
8. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей /Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. — М.: Литтерра, 2009. — 296 с.
9. Alexopoulos P. Short-term influence of elevation of plasma homocysteine levels on cognitive function in young healthy adults / P. Alexopoulos, S. Lehrl, T. Richter-Schmidinger [et al.] // J. Nutr. Health Aging. — 2010. — № 14 (4). — P. 283—287.
10. Arnold O. Double-blind, placebo-controlled pharmacodynamic studies with a nutraceutical and a pharmaceutical dose of ademetionine (SAMe) in elderly subjects, utilizing EEG mapping and psychometry / O. Arnold, B. Saletu, P. Anderer [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2005. — № 15 (5). — P. 533—543.
11. Carpenter D.J. St. John's wort and S-adenosyl methionine as «natural» alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? // Altern. Med. Rev. — 2011. — Vol. 16, № 1. — P. 17—39.
12. Cichoz-Lach H. The effects of L-tryptophan and melatonin on selected biochemical parameters in patients with steatohepatitis / H. Cichoz-Lach, K. Celinski, P.C. Konturek [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. — 2010. — Vol. 61, № 5. — P. 577—580.
13. Fattal O. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases / O. Fattal, K. Budur, A.J. Vaughan, K. Franco // Psychosomatics. — 2006. — № 47. — P. 1—7.
14. Feher H. Silymarin in the prevention and treatment of liver diseases and primary liver cancer / H. Feher, G. Lengvel // Curr. Pharm.Biotechnol. — 2012. — Vol. 13, № 1. — P. 210—217.
15. Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial / K.D. Lindor, K.V. Kowdley, E.J. Heathcote [et al.] // Hepatology. — 2004. — Vol. 39. — P. 770—778.
16. Panza F. Polyunsaturated fatty acid and S-adenosylmethionine supplementation in predementia syndromes and Alzheimer's disease: a review / F. Panza, V. Frisardi, C. Capurso [et al.] // Scientific World Journal. — 2009. — Vol. 9. — P. 373—389.
17. Pessayre D. NASH: a mitochondrial disease / D. Pessayre, B. Fromenty // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 42. — P. 928—940.
18. Purohit V. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium / V. Purohit, M.F. Abdelmalek, S. Barve [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — Vol. 86. — P. 14—24.
19. Rambaldi A. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases / A. Rambaldi, C. Gluud // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006 — № 19, (2). — CD002235.
20. Roncaglia N. A randomised controlled treal of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in treatment of gestational cholestasis / N. Roncaglia, A. Locatelli, A. Arreghini [et al.] // B.J.O.G. — 2004. — № 111(1). — P. 17—21.
21. Yoshitaka Takuma, Kazuhiro Nouso. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, № 12. — P. 1436—1441.

S.V. FEISA[1], O.Yu. KOCHMAR[2]

[1]Uzhhorod National University, Faculty of Post-Graduate Education, Department of Therapy and Family Medicine, Uzhhorod;
[2]Hospital with polyclinic "State establishment "Territorial Medical Alliance of Ministry of Interior of Ukraine in the Transcarpathian Region"", Uzhhorod

HEPATOPROTECTORS IN THE TREATMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The literature review of the assignment of hepatoprotectors in patients with nonalcoholic fatty liver disease is presented in this article. Also is presented the pathogenetic reasoning of the choice of medications with hepatoprotective influences depending on the clinical form of nonalcoholic fatty liver disease, stage of inflammatory activity, presence and severity of comorbid disorders.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, steatosis, treatment, hepatoprotectors

Стаття надійшла до редакції: 12.12.2016 р.