

Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Новые возможности терапии пациентов с неалкогольным стеатогепатитом сублингвальной формой адеметионина

В статье представлен современный взгляд на этиопатогенез неалкогольной жировой болезни печени как печеночной манифестации метаболического синдрома, при котором печень является одним из главных органов-мишеней. Показана целесообразность добавления к терапии у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом сублингвальной формы адеметионина (диетическая добавка АГЕПТА) в качестве физиологического и безопасного средства для поддержания функций печени. Сделан вывод, что АГЕПТА может быть рассмотрена в качестве эффективного компонента комплексной патогенетической терапии у этих пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатит, адеметионин, АГЕПТА.

Актуальность проблемы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — гетерогенная группа заболеваний, включающая изолированный стеатоз, стеатогепатит и фиброз, ассоциируемая со всеми компонентами метаболического синдрома (МС) и рассматриваемая как его печеночная манифестация. В то же время НАЖБП без МС отмечается в 20–40% случаев. Долгое время «болезнь-невидимка» не проявляется клинически.

Заболеваемость НАЖБП составляет 20–30% населения развитых стран и продолжает повышаться. Заболевание достигло масштабов эпидемии даже среди населения с низким риском его развития (в Китае — 15%, Японии — 14%). НАЖБП — самая распространенная причина хронических заболеваний печени (ХЗП) и увеличения социально-экономических затрат на лечение во многих развитых странах мира.

Растущее бремя заболевания повышает потребность в трансплантации печени, опережая количество случаев донорства органа. Основываясь на сведениях из баз данных по трансплантации печени в США, с 2004 г. количество взрослых пациентов с НАЖБП, ожидающих пересадки печени, почти утроилось, и сегодня заболевание является второй лидирующей причиной ХЗП среди взрослых, ожидающих трансплантации печени в США (Ткач С.М. и соавт., 2017). Из-за эпидемии НАЖБП цирроз печени (ЦП), связанный с этим заболеванием, как ожидается, станет ведущим показанием для проведения трансплантации печени в ближайшие десятилетия.

Разработанная в США модель прогрессирования НАЖБП, риска развития ЦП, связанного с НАЖБП, и связанной с ними смертности оценены до 2030 г. Так, ожидается, что распространенность НАЖБП возрастет на 21%: с 83,1 млн (30% среди лиц в возрасте >15 лет и 25,8% — среди всех возрастов) в 2015 г. до 100,9 млн (33,5 и 28,4% соответственно) в 2030 г. В то же время количество случаев неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) увеличится на 63% — с 16,5 до 27 млн. Заболеваемость декомпенсированным ЦП повысится на 168%, частота гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) — на 137%. Ожидается, что рост смертности от заболеваний печени в 2030 г. составит 178%.

Частое сочетание НАЖБП с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, дислипидемией и МС обуславливает актуальность проблемы для любой медицинской специальности и позволяет рассматривать ее как мультидисциплинарную и общетерапевтическую. Нередко НАЖБП является первопричиной развития эндотелиальной дисфункции, определяющей сердечно-сосудистые риски у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца и СД 2-го типа, хронической болезнью почек.

Появляются новые свидетельства того, что НАЖБП связана с другими хроническими заболеваниями, такими как синдром

апноэ во сне, аденоматозные полипы толстого кишечника и колоректальный рак, остеопороз, синдром поликистозных яичников, псориаз и различные эндокринопатии.

У большинства пациентов с НАЖБП отмечают прогрессирующую форму заболевания печени — НАСГ, который может привести к развитию ЦП и его осложнений, включая ГЦК, особенно если ухудшаются метаболические факторы риска. Согласно опубликованному недавно обзору, 66% пациентов в возрасте >50 лет с СД 2-го типа или ожирением, как полагают, имеют НАСГ с выраженным фиброзом. Частота ГЦК, связанная с НАЖБП, повышается, и до 50% случаев может развиваться в отсутствие ЦП.

Более того, недавние данные свидетельствуют о том, что, вопреки существующей догме, простой стеатоз может прогрессировать до НАСГ и клинически значимого фиброза, поэтому большинство пациентов с НАЖБП подвержены риску прогрессирующего заболевания печени в долгосрочной перспективе (Харченко Н.В. и соавт., 2017).

Все вышеперечисленное делает проблему НАЖБП общетерапевтической, касающейся каждого врача. Стратегия менеджмента этого состояния уходит в плоскость профилактики неинфекционных заболеваний и здорового образа жизни.

Факторы риска развития НАЖБП многочисленны. Классически заболевание ассоциировано с избыточной массой тела и ожирением, однако у 5–8% пациентов индекс массы тела (ИМТ) <25 кг/м². Чаще всего НАЖБП с нормальным ИМТ диагностируют в странах Азии. Худые пациенты с НАЖБП имеют клинически значимое нарушение толерантности к глюкозе, сниженный показатель адипонектина и определенный метаболический профиль с повышением частоты носительства *PNPLA3*-аллели.

В развитии НАЖБП могут иметь значение:

- дефицит пищевых антиоксидантов;
- повышенное потребление трансжирных кислот, приводящее к увеличению размеров печени с поражением ее по типу стеатогепатита и резистентности к инсулину;
- избыточное потребление фруктозы, в больших количествах присутствующей в безалкогольных напитках, которая истощает запасы АТФ в гепатоцитах и снижает чувствительность тканей к инсулину (ежедневное потребление фруктозы ассоциировано с повышением риска воспаления печени и ее фиброзированию);
- дефицит холина у женщин в менопаузальный период (ассоциирован с тяжелым фиброзом при НАЖБП);
- повышение уровня свободного тестостерона, провоцирующего риск развития НАЖБП у женщин среднего возраста (тестостерон может представлять новую терапевтическую мишень у пациентов с НАЖБП);
- нарушение кишечной микробиоты;

- генетические особенности (отмечена существенная связь локуса *PNPLA3* с НАЖБП и повышенная экспрессия микро-РНК 34a).

При изучении особенностей метаболизма холестерина при НАЖБП установлено, что, независимо от массы тела, его синтез повышен, а всасывание в кишечнике снижено, что может быть связано с дисбиозом кишечника, который в 100% случаев отмечают у пациентов с НАЖБП.

К факторам риска развития ГЦК при исходе НАЖБП относят мужской пол, СД, МС, дислипидемию, повышение гамма-глутамилтранспептидазы.

Для объяснения патогенеза НАСГ предложена теория «множественных ударов», включая развитие инсулинорезистентности, липотоксичности и оксидативного стресса, изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.).

Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, вследствие попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует через Toll-подобные рецепторы 4-го типа иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса. Комбинация слизеразрушающих бактерий *Akkermansia* и уменьшение количества противомикробных пептидов инициируют воспаление в жировой ткани и приводят к прогрессированию НАЖБП посредством бактериальной транслокации.

Изучается роль инфламмасом (цитозольных мультипротеиновых комплексов) в развитии НАЖБП. Через активацию провоспалительных цитокинов они способны вызывать каскад патофизиологических реакций воспаления в печени. Дефицит инфламмасомы NLRP3 ассоциирован с развитием НАЖБП (Харченко Н.В. и соавт., 2017).

В последнее время в патогенезе НАЖБП изучена роль инкретинов, в частности глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида (ГПП)-1, учитывая их влияние на постпрандиальную секрецию инсулина. Установлено нарушение гомеостаза глюкозы, снижение секреции ГПП-1 и значительное повышение секреции глюкагона, что подтверждает патогенетический аспект дисрегуляции секреции ГПП-1 в развитии НАЖБП.

Определенная роль в реализации отдельных механизмов патогенеза НАЖБП принадлежит внутриядерным рецепторам. В настоящее время открыто более 200 ядерных рецепторов, 80 из которых имеют лиганды. Фарнезоидный X-рецептор (farnesoid X receptor — FXR) — рецептор желчных кислот, экспрессируемый в печени, кишечнике, почках и жировой ткани, является регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. FXR также контролирует метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, «метаболическую память» гепатоцита, чувствительность к инсулину периферических тканей (перечерно-полосатых мышц и жировой ткани).

Имеет место теория эндотоксинопосредованного повышения перекисного окисления липидов в реализации нарушений липидного метаболизма при НАЖБП — «теория трех толчков» М. Карнейро де Мура (2001): 1-й толчок — активация процессов перекисного окисления липидов, 2-й — экспрессия системы цитохрома 450, 3-й — нарушение микробного сообщества в толстом кишечнике (эндотоксинопосредованное повышение перекисного окисления липидов).

НАСГ — основной предиктор прогрессирующего фиброза и его возможной трансформации в ЦП. Снижение содержания коллагена в печени больных НАСГ обуславливает отмечаемое у них ускоренное эпигенетическое старение (Харченко Н.В. и соавт., 2017).

По результатам стандартных лабораторных методов обследования у пациентов отмечают повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Соотношение АсАТ/АлАТ обычно <1,0. У 10% больных НАСГ показатели АлАТ и АсАТ могут соответствовать верхней границе нормы. Патологический уровень ферритина при нормальном уровне насыщения трансферрином указывает на необходимость исключения НАСГ.

Результаты методов визуальной диагностики подтверждают накопление жира в печени: магнитно-резонансная томография имеет количественную ценность, но не дает возможности дифференцировать НАСГ и алкогольный стеатогепатит; ультразвуковое исследование обычно представляет собой скрининг на наличие жирового гепатоза без выявления этиологического фактора НАЖБП. Ни один из методов визуальной диагностики не дает возможности идентифицировать отложение жира в печени, если оно составляет <33%. Специализированные визуальные методы — эластометрия, позитронно-эмиссионная томография — малодоступны. Биопсию печени проводят в случаях диагностической неуверенности и у пациентов с повышенным риском прогрессирования фиброза печени.

Новый метод количественной оценки степени фиброза путем определения пропорциональной площади коллагена в биоптатах печени позволяет выявлять перичеллюлярный фиброз. Установлено, что пропорциональная площадь фиброза, определенная на основании уровня коллагена, является независимым предиктором отсроченного исхода у пациентов с НАЖБП (Харченко Н.В. и соавт., 2017).

Терапия НАСГ включает комплекс мероприятий, направленных прежде всего на устранение факторов риска развития составляющих МС (сердечно-сосудистых заболеваний, СД, АГ, ожирения), снижение активности воспаления и предотвращение накопления жирных кислот в печени (коррекцию массы тела и дислипидемии, компенсацию углеводного обмена, устранение инсулинорезистентности).

Модификация образа жизни, гипохолестериновая диета и медикаментозная терапия — основные направления лечения пациентов с жировой болезнью печени.

В лечении пациентов с НАЖБП применяют препараты S-аденозилметионина (S-adenosyl-L-methionine — SAMe).

SAMe является важной, метаболически плейотропной молекулой, которая участвует во многих клеточных реакциях в качестве прекурсора синтеза глутатиона — основного внутриклеточного антиоксиданта и донора метильной группы, необходимого для метилирования нуклеиновых кислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков. SAMe эффективно восполняет уровень митохондриального глутатиона в печени и нормализует текучесть внутренней митохондриальной мембраны, имеющей жизненно важное значение для поддержания полноценной функции гепатоцитов и адекватного метаболизма у пациентов с НАСГ.

Снижение уровня адеметионина обуславливает снижение гепатопротекции и способствует поражению печени через каскад воспалительных реакций: активацию фактора некроза опухоли-α, трансформирующего фактора роста-р, интерлейкина-8, активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, приводящих к стимуляции звездчатых клеток, фиброзу, дефициту ферментов пероксисомального β-окисления жирных кислот и его следствию — накоплению дикарбоновых кислот, отложению жирных кислот в митохондриях с развитием митохондриальной дисфункции и другим патологическим эффектам (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2014).

Синтез адеметионина угнетается при всех ХЗП, поэтому патогенетически обоснованным считается широкое применение SAMe с целью заместительной терапии, особенно на доклинических, часто бессимптомных, стадиях заболевания, когда изменения биохимических маркеров печени являются случайной находкой (при стеатозе), и при НАСГ минимальной и умеренной активности.

В ряде работ отечественных и зарубежных авторов показаны снижение уровня трансаминаз и уменьшение выраженности стеатоза у пациентов с НАЖБП на фоне приема SAMe.

Сублингвальная форма таблетки обеспечивает полноценное и прямое поступление адеметионина в плазму крови без снижения его активности, в отличие от применения обычных таблеток и капсул, проходящих через желудочно-кишечный тракт. R.D. Chiaie, I. Marini (2010) сделали вывод о том, что эффект диспергируемых в полости рта таблеток адеметионина сопоставим с его терапевтическими эффектами, отмечаемыми после внутримышечного введения. Показано, что всасывание адеметионина после сублингвального применения происходит на уровне подязычного венозного сплетения, и это способствует достижению

пиковой концентрации препарата в плазме крови в среднем в течение 1 ч 50 мин.

Это позволяет сделать вывод о том, что таблетки SAME для сублингвального применения обеспечивают более высокие уровни биодоступности по сравнению с обычными кишечнорастворимыми таблетками в более короткий промежуток времени. Эта важная кинетическая дифференциация указывает на то, что препарат, диспергируемый в полости рта, способен действовать более быстро и в более низких дозах, и его профиль фармакологического действия больше схож с парентеральными формами адеметионина (рисунок).

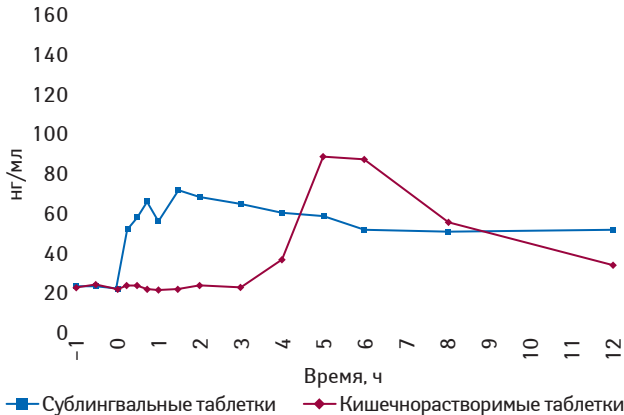


Рисунок. Сравнительная динамика адеметионина в крови при применении сублингвальных и кишечнорастворимых таблеток: результаты двустороннего перекрестного исследования (Chiaie R.D., Marini I., 2010)

Объект и методы исследования

В исследовании, проведенном на базе гастроэнтерологического отделения кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, приняли участие 15 пациентов обоего пола (5 (33,3%) мужчин и 10 (66,6%) женщин) в возрасте 28–54 года (средний возраст — 45,4±12,3 года) с НАСГ умеренной активности с длительностью заболевания >1 года. Среди участников исследования избыточная масса тела отмечена у 6 (40%), СД 2-го типа — у 4 (26,7%), АГ — у 5 (33,3%).

Цель исследования — изучить клиническую эффективность и безопасность добавления к терапии у пациентов с верифицированным диагнозом НАСГ умеренной активности сублингвальной формы адеметионина (диетическая добавка АГЕПТА фармацевтической компании «ООО «ОмниФарма Киев»).

Критерии включения пациентов в исследование:

- верифицированный диагноз НАСГ умеренной активности;
 - наличие проявлений МС (ожирение, СД 2-го типа, АГ, дислипидемия и др.);
 - приверженность пациента лечению.
- Критерии исключения из исследования:
- вирусный гепатит В и С;
 - алкогольный анамнез;
 - аутоиммунные поражения печени;
 - наличие сопутствующей патологии в стадии субкомпенсации или декомпенсации;
 - применение стеатогенных и гепатотоксичных препаратов;
 - отсутствие у врача уверенности в приверженности пациента лечению.

Продолжительность наблюдения составила 14 дней в стационаре и в течение дальнейшего амбулаторного лечения. Все пациенты получали в дополнение к основной терапии АГЕПТА по 400 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки за 30 мин до еды, медленно рассасывая таблетку во рту до полного растворения.

Дизайн исследования предусматривал клинико-биохимические обследования, включающие оценку общего состояния и динамику жалоб, мониторинг печеночных проб, липидограмму и гликемический профиль, измерение массы тела, ИМТ, ультразвуковое исследование, в некоторых случаях — проведение фибротеста и эластографии печени.

Оценку эффективности и безопасности лечения проводили посредством мониторинга субъективного состояния пациентов

в течение периода наблюдения с анализом данных лабораторных и инструментальных методов исследований.

Результаты и их обсуждение

Одним из наиболее важных результатов стало благоприятное влияние лечения на клиническое течение и биохимические параметры при НАСГ.

Основными жалобами, предъявляемыми пациентами до лечения, были дискомфорт и ощущение тяжести в правом подреберье, слабость, проявления астеновегетативного синдрома (снижение трудоспособности, тревожность, плохой сон), нарушение стула с преобладанием запора.

В ходе лечения пациентов с НАСГ с добавлением сублингвальной формы АГЕПТА были купированы диспепсия и дискомфорт в правом подреберье, достигнуто улучшение общего состояния пациентов, уменьшились проявления астенического синдрома, повысилась работоспособность, что согласуется с данными рандомизированных клинических исследований о том, что SAME является основным донором для реакций трансметилирования в центральной нервной системе и оказывает антидепрессивный эффект (Chiaie R.D., Marini I., 2010; Звягинцева Т.Д. и соавт., 2016; Ивашкин В.Т. и соавт., 2016).

При анализе динамики биохимических данных отмечена нормализация показателей цитолитического синдрома, выявленные положительные сдвиги липидного спектра.

По данным лабораторных исследований у всех больных НАСГ выявлен синдром цитолиза — повышение активности аминотрансфераз в плазме крови (АлАТ — 94,8±6,12 Ед./л, АсАТ — 92±8,6 Ед./л ($p<0,001$)).

Средние значения показателей, отражающих функциональное состояние печени — белковые фракции плазмы крови, щелочная фосфатаза, тимоловая проба — не превышали нормы. Отмечено незначительное повышение уровня общего билирубина и его фракций у 4 (26,7%) пациентов до 25,7±0,92 мкмоль/л.

Терапия оказывала благоприятное влияние на нормализацию липидного спектра крови, что проявилось статистически достоверным снижением уровня холестерина (6,28±0,31 и 4,81±0,30 до и после лечения соответственно), триглицеридов (1,95±0,62 и 1,58±0,45) и коэффициента атерогенности в 1,9 раза (таблица). Отмечена тенденция к уменьшению массы тела (ИМТ 36,18±2,61 и 33,27±3,43 соответственно; $p<0,01$).

Статистически значимые изменения отмечены на фоне терапии по показателям цитолитического синдрома (снижение АлАТ и АсАТ в 3,5 раза, общего билирубина — в 1,2 раза; статистически значимо снизилась тощаковая и постприандиальная гликемия ($p<0,05$)).

Таблица. Биохимические показатели плазмы крови до и после терапии

Показатель	До лечения	После лечения
АлАТ, Ед./л	98,8±7,92	28,4±3,4*
АсАТ, Ед./л	86,3±6,5	24,5±2,4*
Общий билирубин, мкмоль/л	25,74±0,92	21,23±0,64*
Общий холестерин, ммоль/л	6,28±0,31	4,81±0,30*
β-Липопротеиды, Ед.	62,3±3,80	44,6±2,62*
Триглицериды, ммоль/л	1,95±0,62	1,58±0,45*
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,17±0,19	1,52±0,34*
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	4,31±0,40	2,7±0,43*
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,52±0,07	0,27±0,09*
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	4,4±0,56	2,3±0,45*

Достоверность различий до и после лечения: * $p<0,001$; * $p<0,05$.

Оценку безопасности проводили в течение всего периода наблюдения: нежелательных явлений не зарегистрировано. Приверженность пациентов лечению составила 100% в течение 14 дней лечения в стационаре.

Выводы

Представления о НАЖБП претерпели существенные изменения от «безобидного» стеатоза, связанного с переизбытком, малоподвижным образом жизни, до воспалительных и фибротических изменений в печени при НАСГ. НАЖБП может быть причиной многих метаболических заболеваний и является печеночной составляющей МС.

АГЕПТА — эффективная диетическая добавка адеметионина для сублингвального применения, улучшающая показатели липидного и гликемического профиля у пациентов с НАСГ.

АГЕПТА являється фізіологічним і безпасним средством, об- ладаючи гепатопротекторним, метаболічним, гіполіпиде- мическим, гіпохолестеринемическим, антидепрессивным дей- ствием у пациентов с НАСГ, ассоциированным с компонентами МС (ожирение, СД, сердечно-сосудистая патология).

Сублингвальная форма адеметионина позволяет в ранние сроки лечения купировать клиническую симптоматику у паци- ентов и способствует нормализации биохимических показа- телей, что дает основание рассматривать АГЕПТА в качестве эффективного компонента комплексной патогенетической терапии НАСГ.

Список использованной литературы

Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Глушенко С.В. (2014) Роль адеме- тионина в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени. Укр. мед. часопис, 3(101): 56–59 (<http://www.umj.com.ua/article/74871>).

Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Харченко Н.В. (2016) Неалкоголь- ная жировая болезнь печени. В кн.: Хронические заболевания печени. Типо- графия «Мадрид», Харьков, с. 63–84.

Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. (2016) Неалко- гольная жировая болезнь печени. В кн.: Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. МЕДпресс-информ, Москва, с. 32–42.

Карнейро де Мур М. (2001) Неалкогольный стеатогепатит. Клин. пер- спект. гастроэнтерол. гепатол., 2: 12–15.

Ткач С.М., Юзвенко Т.Ю., Чеверда Т.Л. (2017) Современная фармако- терапия неалкогольной жировой болезни печени. Здоров'я України, 3(45): 60–63.

Харченко Н.В., Скрипник И.Н., Звягинцева Т.Д. (2017) Новости ге- патологии 2017. Здоров'я України, 3(45): 12–15.

Chiaie R.D., Marini I. (2010) SAME orodispersibile. Vantaggi farmacoci- netici e ruolo nel trattamento della depression. Med. Psicosom., 55(1): 5–13.

Нові можливості терапії пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом сублингвальною формою адеметионіну

Т.Д. Звягинцева, А.І. Чернобай

Резюме. У статті представлений сучасний погляд на етіопатогенез неалкогольної жирової хвороби печінки як печінкової маніфестації

метаболічного синдрому, при якому печінка є одним із головних органів-мішеней. Показано доцільність доповнення терапії паці- єнтів із неалкогольним стеатогепатитом сублингвальною формою адеметионіну (дієтична добавка АГЕПТА) як фізіологічного та без- печного засобу для підтримки функцій печінки. Зроблено висновок, що АГЕПТА може бути розглянута як ефективний компонент комп- лексної патогенетичної терапії у цих пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, неалкогольний стеатогепатит, адеметионін, АГЕПТА.

New possibilities of therapy in patients with non-alcoholic steatohepatitis with sublingual form of ademetionine

T.D. Zvyaginceva, A.I. Chernobay

Summary. The article presents a modern view on the etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease as a hepatic manifestation of the metabolic syndrome, in which the liver is one of the main target organs. An advisability of addition to the therapy of sublingual form of ademetionine (the dietary supplement AGEPTA) in patients with non-alcoholic steato- hepatitis are presented. It is shown that AGEPTA is a physiological and safe supplement in patients with non-alcoholic steatohepatitis and can be considered as an effective component of complex pathogenetic therapy in this patients.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, non- alcoholic steatohepatitis, ademetionin, AGEPTA.



Адрес для переписки:

Звягинцева Татьяна Дмитриевна
61176, Харьков, ул. Амосова, 58
Харьковская медицинская академия
последипломного образования,
кафедра гастроэнтерологии

Получено 04.12.2017