

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Н.Б. Губергриц, Е.Ю. Голуб

Донецкий национальный медицинский университет

Ключевые слова: хроническая абдоминальная ишемия, неалкогольный стеатогепатит, «Гепадиф», карнитин, антиоксидантная фракция экстракта печени.

Хроническая абдоминальная ишемия (ХАИ), или хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, — одно из проявлений атеросклероза. Правильный диагноз крайне редко устанавливают на практике, хотя в 75,5% случаев при аутопсии умерших от ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза церебральных артерий, артерий нижних конечностей и от их осложнений выявляют атеросклероз брюшного отдела аорты и его ветвей [1, 2]. То есть диагностику ХАИ практически не проводят, несмотря на возможность использования в клинической практике не только инвазивных (ангиография), но и неинвазивных (доплерография) методов. Одна из основных причин такой ситуации — специфичность клинических проявлений заболевания, недостаточные знания врачей о нем. В связи с этим соответствующие методы исследования не назначают, правильный диагноз не ставят, и поэтому лечение оказывается неэффективным. Еще одним следствием недостаточной диагностики ХАИ является то, что более, чем в половине случаев, диагноз ставят только при развитии острого нарушения мезентериального кровообращения, то есть при его тяжелом нарушении. В более ранних стадиях, когда ХАИ следует лечить, чтобы не допустить острой хирургической ситуации, диагностику не проводят.

У подавляющей части пациентов при атеросклерозе брюшной аорты и ее ветвей выявляют гепатомегалию. При пункционной биопсии печени больных с ХАИ в этих случаях определяют жировой гепатоз (обычно крупнокапельный стеатоз), перигепатоцеллюлярный, перипортальный и центральный фиброз, баллонную дистрофию гепатоцитов, умеренно выраженный портальный (перипортальный) гепатит. Частота жировой дистрофии гепатоцитов обусловлена гипер- и дислипидемией у больных атеросклерозом как причиной ХАИ, а также и собственно гипоксией печени. У части больных повышены уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в 1,5—2 раза. В 21,7% случаев наблюдается гипербилирубинемия до 30 мкмоль/л. При тяжелом течении ХАИ снижается белковосинтетическая функция печени (уменьшение показателей альбуминов, протромбина, фибриногена в крови) [1, 2].

Препаратом выбора для лечения ишемической гепатопатии, на наш взгляд, является «Гепадиф». Одна капсула содержит: 150 мг карнитина оротата (такая доза эквивалента 73,8 мг оротовой кислоты и

76,2 мг карнитина), 12,5 мг антиоксидантной фракции экстракта печени, 2,5 мг аденина гидрохлорида, 25 мг пиридоксина гидрохлорида, 0,125 мг цианкобаламина и 0,5 мг рибофлавина. В одном флаконе доза карнитина оротата выше — 300 мг, кроме того, один флакон содержит 184 мг карнитина гидрохлорида, 25 мг — антиоксидантной фракции экстракта печени, 25 мг — пиридоксина гидрохлорида, 0,25 мг — цианкобаламина и 5 мг аденозина. Безусловно, основной компонент «Гепадифа» — карнитин.

Карнитин — аминокислота, которую считают условно незаменимой, т. к. она, хотя и синтезируется в организме, но в недостаточных количествах. Обычная ежедневная потребность организма в L-карнитине (l-carnitine) составляет 200—500 мг. При физических нагрузках или стрессах она может возрасти до 1200 мг [13].

Существуют два химически сходных вещества: L-карнитин и D-карнитин. Их отличие состоит в том, что D-карнитин является зеркальным отражением L-карнитина, то есть его оптическим изомером. Это различие объясняет тот факт, что D-карнитин токсичен для организма, не обладая ни одним из полезных свойств родственного ему L-карнитина. До появления в начале 1980-х годов технологии производства L-карнитина на рынке предлагали так называемый D/L-карнитин. Производство этого вещества, представляющего собой смесь двух изомеров карнитина, не требовало больших затрат. После того, как было доказано вредное воздействие D-карнитина на организм, в США запретили продажу этого вещества в виде пищевой добавки. В настоящее время поступающий в продажу карнитин всегда является L-карнитином. В организме человека синтезируется только L-карнитин [13].

Карнитин является (наряду с холином, таурином и инозитолом) витаминоподобным веществом. Синтезируется в организме из лизина с участием витаминов С, В₃ и В₆, железа и метионина. Недостаток какого-либо из этих веществ приводит к дефициту карнитина. Много карнитина содержат красная рыба, мясо, птица, молочные продукты, авокадо. Карнитин был выделен в 1905 г. из экстракта мышечной ткани русскими учеными В.С. Гулевицем и П.З. Кримбергом. Отсюда и пошло название карнитина (carnis, лат. — мясо). Химическая структура карнитина определена в 1932 г., однако с тех пор еще на протяже-

нии почти 50 лет физиологическая роль карнитина оставалась неясной. Лишь затем было выяснено, что карнитин необходим для обеспечения энергией клеточного метаболизма, всасывания в тонкой кишке, обмена коротко-, средне- и длинноцепочечных жирных кислот. Карнитин называют «сжигателем жира», т. к. он играет важную роль в выработке энергии, активизируя распад жиров [10]. Он симулирует окисление жирных кислот, тем самым уменьшая накопление жира в различных органах и тканях. Этим объясняется то, что при дефиците карнитина развивается жировая дистрофия печени и других органов. Карнитин широко применяют для снижения массы тела и предотвращения ожирения, особенно в усиленных по энергетической ценности диетах спортсменов. Он рекомендовал себя как недопинговое анаболическое средство, которое способствует увеличению силы и мышечной массы, облегчает усвоение белка, витаминов и углеводов, повышает выносливость [11].

Карнитин, который входит в состав препарата «Гепадиф», участвует и в окислении жирных кислот, и в их транспортировке в митохондриях. Способствует снижению содержания в организме холестерина и замедляет образование атеросклеротических бляшек. Участвует в синтезе лецитина в печени, что также важно для уменьшения синтеза эндогенного холестерина. Повышает эффективность антиоксидантов, в частности витаминов С и Е, а также влияет на уровень некоторых нейротрансмиттеров. Является незаменимой аминокислотой для новорожденных, его даже называют витамином Вв [8, 14].

При недостатке карнитина развиваются жировая дистрофия печени, энцефалопатия, астения, мышечная слабость, миокардиодистрофия, иммунодефицит, снижается выносливость, подвижность сперматозоидов, замедляется рост у детей, повышается чувствительность к действию токсических веществ. Карнитин назначают при гипотиреозе, сахарном диабете, больным, находящимся на гемодиализе, при некоторых вариантах иммунодефицита как симптоматическое средство, способствующее уменьшению выраженности общей слабости [7, 11].

Таким образом, карнитин показан при заболеваниях печени с точки зрения его способности уменьшать ее жировую дистрофию, снижать чувствительность клеток печени к различным токсическим воздействиям (алкоголю, гепатотоксичным препаратам, токсинам грибов) [3, 4, 5, 9, 12].

В состав «Гепадифа» входит также оротовая кислота. Это предшественник пиримидиновых оснований, используемых для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот, способствует синтезу белка при репаративных и регенеративных процессах. Оротовая кислота содержится в тканях животных, растениях и микроорганизмах; особенно богаты ею дрожжи, печень и молоко. В пожилом возрасте синтез оротовой кислоты снижается, что является одной из причин ухудшения репарации. Доказано, что оротовая кислота уменьшает жировую дистрофию печени, так как одним из механизмов ее развития является нарушение баланса между пиримидиновыми и пуриновыми нуклеотидами. Оротовая кислота оказывает выраженный анаболический эффект, гепатопротекторное действие, что связывают со стимулированием обра-

зования нуклеиновых кислот и пиримидиновых нуклеотидов в ткани печени. Ее традиционно применяют при заболеваниях печени и желчных путей, острых и хронических интоксикациях, миокардиодистрофии, нарушениях регенерации и т. д. [6]. Универсальный метаболический эффект оротовой кислоты особенно важен для пациентов пожилого возраста, у которых, как правило, диагностируют целый ряд сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и т. д.

Антитоксическая фракция экстракта печени состоит из незаменимых аминокислот: лизина, изолейцина, лейцина, метионина, фенилаланина, валина. Кроме того, в эту фракцию входят аланин, аргинин, пролин, серин, гистидин, орнитин, глутаминовая кислота, глицин. Эти вещества обладают выраженным антиоксическим действием. Так, например, изолейцин, лейцин, валин — аминокислоты с разветвленной боковой цепью. Их используют для лечения печеночной энцефалопатии. L-аргинин — полузаменимая аминокислота, важное метаболическое звено в образовании мочевины в печени, защищает от гипераммониемии. Орнитин участвует в орнитиновом цикле синтеза мочевины из аммиака. Глутаминовая кислота также участвует в обезвреживании аммиака, связывая его с образованием глутамина. Лизин значительно усиливает синтез карнитина. Метионин обладает выраженным антиоксическим, липотропным действием, участвует в синтезе белков, является традиционным средством лечения жировой дистрофии печени.

Витамины группы В, входящие в состав «Гепадифа», участвуют в различных звеньях метаболических процессов.

Аденин — производное пурина, составная часть нуклеиновых кислот. Участвует в процессах синтеза, регенерации.

Аденозин — нуклеозид, состоящий из аденина, соединенного с рибозой. Он входит в состав некоторых ферментов, АТФ и нуклеиновых кислот. Играет важную роль в биохимических процессах, таких как передача энергии (АТФ и АДФ) и сигналов (цАМФ). Мощный противовоспалительный агент, нейротрансмиттер ингибиторного типа.

В клинических исследованиях «Гепадиф» продемонстрировал способность оптимизировать детоксикационную функцию печени по результатам ее оценки с помощью ¹³C-метацетинового дыхательного теста, уменьшение выраженности клинических проявлений и улучшение биохимических показателей (снижение маркеров цитолиза) у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. Причем темпы улучшения биохимических показателей под влиянием лечения были выше, чем при лечении эссенциальными фосфолипидами или силимарином [3—5].

Цель исследования: проанализировать результаты лечения препаратом «Гепадиф» неалкогольного стеатогепатита у больных с ХАИ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 83 больных с ХАИ, диагноз которых подтвержден при доплерографии. У всех больных диагностирован неалкогольный стеатогепатит с минимальной биохимической активностью. Возраст больных составлял от 60 до 82 лет. До и после лече-

ния оценивали выраженность клинических проявлений с использованием показателя средней степени тяжести (ССТ), который определяли по формуле:

$$ССТ = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d},$$

где: ССТ — средняя степень тяжести клинических проявлений; *a* — количество больных с выраженностью признака в 1 балл; *b* — количество больных с выраженностью признака в 2 балла; *c* — количество больных с выраженностью признака в 3 балла; *d* — количество больных с отсутствием признака.

При поступлении в клинику и при выписке у больных изучали показатели общего холестерина, α -холестерина, общих липидов, липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов крови, учитывали индекс атерогенности. Функциональное состояние печени оценивали с помощью изучения показателей общего белка, протеинограммы, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего и прямого билирубина крови до и после лечения. Дважды проводили сонографию печени с ультразвуковой гистографией (показатель L).

Больных разделили на 2 группы. В группу сравнения вошли 45 пациентов, которые в качестве гепатопротектора получали силимарин. В основную группу вошли 38 пациентов, которые получали «Гепадиф» по 2 флакона в 400 мл 5% глюкозы внутривенно капельно № 10, а затем по 2 капсулы 3 раза в сутки. Оба варианта лечения проводили в течение 3 нед. Обе группы больных были сопоставимы по полу и возрасту.

Результаты и их обсуждение

В процессе лечения у больных обеих групп отмечалось клиническое улучшение относительно болевого, диспепсического, астенического синдромов.

В основной группе тупая боль, тяжесть в правом подреберье прекратились у 6 (15,8%) больных, уменьшились — у 26 (68,4%), остались прежними у 6 (15,8%) пациентов. У больных из группы сравнения соответствующая частота динамики тяжести, тупой боли составила 11,5 (5 больных), 53,3 (24 больные) и 31,1% (14 больных). Кроме того, у 2 (4,5%) больных из группы сравнения боль усилилась, так как на фоне лечения эти пациенты нарушили диету. У больных из основной группы ССТ боль, дискомфорт в правом подреберье перед выпиской из клиники составила 0,96, а у больных из группы сравнения — 1,23. Эти данные свидетельствуют о большей эффективности основного варианта лечения и о более стойком терапевтическом результате у больных основной группы.

Диспепсические явления исчезли в 21,1% больных из основной группы (8 пациентов), уменьшились — в 73,7% (28 больных), остались прежними в 5,2% случаев (2 больные). ССТ диспепсических явлений в основной группе в конце лечения составляла 0,63. У больных из группы сравнения диспепсические явления под влиянием лечения исчезли в 15,6% случаев (7 больных), уменьшились — в 62,2% (28 больных), остались прежними — в 17,8% (8 больных), усилились — в 4,4% случаев (2 больных). ССТ после лечения составила 0,92. То есть и относительно дис-

пепсического синдрома преимущества были за основным вариантом лечения.

Жалобы, связанные с астеническим синдромом, после лечения имели ССТ 0,38 в основной группе и 0,49 — в группе сравнения.

Динамика биохимических показателей в процессе лечения больных обеих групп представлена в таблице.

Под влиянием терапии у больных из основной группы удалось достичь достоверного снижения уровня холестерина, существенно уменьшилось содержание триглицеридов в крови. В то же время показатель α -холестерина достоверно увеличился. Содержание ЛПНП у больных основной группы снизилось, уменьшился также индекс атерогенности. У больных из группы сравнения было достигнуто только достоверное увеличение содержания α -холестерина в крови. Другие показатели липидов крови существенно не улучшились.

Лечение с включением «Гепадифа» способствовало достоверному снижению показателей общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ. Уровень альбумина в крови увеличился достоверно, а содержание γ -глобулинов в крови под влиянием основного варианта лечения также приобретало недостоверную тенденцию к снижению. Не достигнуто и достоверных изменений уровня общего белка крови.

В группе сравнения под влиянием терапии достоверно уменьшились показатели общего и прямого билирубина. Активность АЛТ также снизилась достоверно, а показатели АСТ, ЩФ, ГГТП существенно под влиянием терапии с включением силимарина не изменились. Так же, как и в основной группе, не выявлено существенной динамики показателей белкового обмена.

До лечения у всех больных определялись характерные ультразвуковые симптомы жировой дистрофии печени: ее умеренное увеличение, диффузное повышение эхогенности с затуханием эхосигнала к периферии, обеднение сосудистого рисунка. После лечения размеры печени уменьшились у 32 (84,2%) больных из основной группы и у 30 (66,7%) из группы сравнения. Выраженность сонографических проявлений жировой дистрофии печени уменьшилась соответственно у 34 (89,5%) и 30 (66,7%) больных. Кроме уменьшения выраженности субъективных симптомов гепатоза, с помощью ультразвуковой гистографии мы объективизировали эту положительную динамику. Показатель L правой доли печени у больных из основной группы после лечения составил $22,5 \pm 1,3$, а в группе сравнения — $27,9 \pm 0,8$ ($P < 0,05$). У здоровых этот показатель равен $19,0 \pm 0,7$. Такая динамика показателя L ультразвуковой гистографии подтверждает более отчетливое снижение выраженности жировой дистрофии печени под влиянием «Гепадифа», чем силимарина.

Выводы

При лечении препаратом «Гепадиф» больных пожилого и старческого возраста с неалкогольным стеатогепатитом на фоне ХАИ эффективно уменьшается выраженность клинических проявлений сочетанной патологии.

Препарат «Гепадиф» оказывает существенное гиполлипидемическое действие, улучшает показатели липидного спектра крови у пациентов с ХАИ старше 60 лет.

Таблиця. Динамика биохимических показателей у больных в процессе лечения в сравнении с нормой

Показатель	Основная группа (n = 38)		Группа сравнения (n = 45)		Здоровые (n = 30)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Общий холестерин, ммоль/л	11,9 ± 1,3	6,0 ± 1,1*	11,8 ± 1,5	8,4 ± 1,3	4,7 ± 1,8
α-Холестерин, ммоль/л	1,20 ± 0,12	1,73 ± 0,15*	1,18 ± 0,11	1,68 ± 0,12*	1,92 ± 0,18
Триглицериды, ммоль/л	2,58 ± 0,34	1,40 ± 0,18*	2,55 ± 0,37	2,12 ± 0,21	1,34 ± 0,16
ЛПНП	55,7 ± 2,0	45,2 ± 2,2*	56,1 ± 2,3	52,4 ± 2,4	44,8 ± 2,6
ЛПОНП	25,2 ± 1,3	25,9 ± 1,7	25,1 ± 1,5	24,7 ± 1,9	25,4 ± 0,9
ЛПВП	20,4 ± 2,8	28,3 ± 2,4	19,8 ± 3,1	23,9 ± 2,7	30,7 ± 2,9
Индекс атерогенности	7,31 ± 0,59	5,12 ± 0,52*	7,28 ± 0,62	6,73 ± 0,48	3,04 ± 0,73
Общий билирубин, мкмоль/л	28,8 ± 2,3	19,4 ± 2,0*	28,3 ± 2,3	18,4 ± 2,0*	16,4 ± 2,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	7,0 ± 0,5	3,9 ± 0,4*	6,9 ± 0,6	4,5 ± 0,4*	2,8 ± 0,4
АЛТ, Ед/л	77,1 ± 2,6	34,0 ± 2,2*	78,9 ± 3,0	36,3 ± 2,7*	26,5 ± 2,1
АСТ, Ед/л	68,4 ± 2,8	30,3 ± 2,7*	67,6 ± 2,3	58,7 ± 2,8	23,1 ± 2,2
ЩФ, Ед/л	249,1 ± 7,5	190,3 ± 6,4*	252,4 ± 7,1	226,3 ± 7,6	187,8 ± 9,2
ГГТП, Ед/л	74,2 ± 2,5	50,1 ± 3,3*	73,8 ± 2,6	64,1 ± 3,5	40,5 ± 3,6
Общий белок, г/л	59,3 ± 4,7	63,7 ± 3,4	58,8 ± 4,9	60,2 ± 3,7	67,4 ± 5,8
Альбумины, %	44,1 ± 1,3	48,3 ± 1,7	44,6 ± 1,6	47,2 ± 1,4	53,2 ± 1,9
Глобулины, %:					
α ₁	2,3 ± 0,4	2,4 ± 0,2	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,4	2,6 ± 0,3
α ₂	7,4 ± 0,6	7,8 ± 0,4	7,7 ± 0,5	7,8 ± 0,3	8,3 ± 0,7
β	11,9 ± 1,4	13,1 ± 1,6	12,4 ± 1,2	12,8 ± 1,3	14,6 ± 1,2
γ	32,8 ± 1,9	28,6 ± 1,3	32,4 ± 1,6	29,7 ± 1,5	21,4 ± 1,1

Включение «Гепадифа» в комплекс лечения ХАИ способствует улучшению функционального состояния печени: уменьшению выраженности цитолиза и холестаза, оптимизации детоксикационной функции печени.

Включение «Гепадифа» в комплексную терапию ХАИ способствует уменьшению выраженности жироч-

вой дистрофии печени, по данным сонографии и ультразвуковой гистогграфии.

Перспективы исследования состоят в получении данных катамнестического наблюдения за больными пожилого и старческого возраста с ХАИ, получавшими различные варианты лечения.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. — М.: Анахарсис, 2003. — 208 с.
2. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. — М.: Анахарсис, 2003. — 136 с.
3. Опыт применения препарата Гепадиф при лечении острых отравлений ядовитыми дикорастущими грибами, обладающими гепатотоксическим действием: информ. письмо № 6/211 от 16.10.2007. — Луганськ: Луганська обл. клініч. лікарня, 2007. — 4 с.
4. Опыт применения препарата Гепадиф при проведении химиотерапии: информ. письмо № 700 от 20.09.2007. — Донецьк: Донецький обл. протипухлинний центр, 2007. — 4 с.
5. Опыт применения препарата Гепадиф при проведении химиотерапии: информ. письмо № 519 от 23.07.2007. — К.: Київ. міська онкол. лікарня, 2007. — 4 с.
6. Оротовая кислота / В.Б. Спиричев, В.М. Авакумов. — Большая мед. энциклопедия. — 3-е изд. — М., 1978. — Т. 17. — С. 405—406.
7. Carnitine content in different muscles of patients receiving maintenance hemodialysis / A. Debska-Slizien, A. Kawecka, K. Wojnarowski et al // J. Ren. Nutr.— 2007.— Vol. 17, N 4.— P. 275—281.
8. Crill C.M., Helms R.A. The use of carnitine in pediatric nutrition // Nutr. Clin. Pract.— 2007.— Vol. 22, No 2.— P. 204—213.
9. Krahenbuhl S. Carnitine metabolism in chronic liver disease // Life Sci.— 1996.— Vol. 59, N 19.— P. 1579—1599.
10. Kuhajda F.P., Ronnett G.V. Modulation of carnitine palmitoyltransferase-1 for the treatment of obesity // Curr. Opin. Investig. Drugs.— 2007.— Vol. 8, N 4.— P. 312—317.
11. Prospective treatment in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency / G. Pierre, A. Macdonald, G. Gray et al. // J. Inher. Metab. Dis.— 2007.— Vol. 30, N 5.— P. 815.
12. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children // Curr. Opin. Pediatr.— 2007.— Vol. 19, N 2.— P. 206—210.
13. Rynbergen M., Dibble A. Nutrition in health and disease.— 16th ed.— Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1976.— 652 p.
14. Serum carnitine, triglyceride and cholesterol profiles in Korean neonates / E.M. Ahn, S.C. Cho, M. Lee, Y.S. Cha // Br. J. Nutr.— 2007.— Vol. 98, N 2.— P. 373—379.

**НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ
В ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ АБДОМІНАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ****Н.Б. Губергриц, Є.Ю. Голуб**

Автори патогенетично обґрунтували доцільність лікування хворих із хронічною абдомінальною ішемією, на тлі якої розвинувся неалкогольний стеатогепатит, «Гепадифом». Основою згаданого препарату є карнітин. Детально описали фізіологічне значення цієї амінокислоти, а також інших компонентів «Гепадифу». Наведено результати власних досліджень, що засвідчують ефективність «Гепадифу» в плані зменшення виразності клінічних виявів, корекції ліпідного спектра крові, поліпшення функціонального стану печінки, результатів сонографії печінки.

NEW POSSIBILITIES IN TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN PATIENTS WITH CHRONIC ABDOMINAL ISCHEMIA

N.B.Gubergrits, E.Y.Golub

Authors conducted a detailed pathogenetic substantiation of Hepadif application in therapy of patients with chronic abdominal ischemia as a background for development of non-alcoholic steatohepatitis. The base of preparation Hepadif was L-carnitine. Authors gave a detailed description of its physiological significance just as other Hepadif components. Authors adduce results of their own research proving efficacy of Hepadif in the following events: decrease of clinical manifestation, blood lipid profile correction, improvement of liver functional state, results of liver sonography.