

Використання ліпоєвої кислоти в терапії хворих хронічним гепатитом С на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки

**Зав.кафедрою інфекційних хвороб НМУ ім.О.Богомольця,
проф., д.м.н., Голубовська О.А., к.м.н. Пронюк Х.О.**

Хронічний гепатит С (ХГС) є однією із найактуальніших проблем сучасної інфектології. За даними ВООЗ на сьогоднішній день кількість хворих ХГС становить близько 200 млн., а рівень інфікованості вірусом гепатиту С (ВГС) сягає 1 млрд. осіб [1].

На сучасному етапі ВГС-інфекція розглядається як первинно-хронічне захворювання, оскільки у 75-85% інфікованих пацієнтів розвивається ХГС і лише у 15-20% інфікованих осіб розвивається гостра форма хвороби з жовтяницею та іншими клінічними проявами. У більшості людей, що перенесли гострий гепатит С, імунна система виявляється нездатною елімінувати вірус, що дозволяє йому тривалий час розмножуватись в гепатоцитах та ряді клітин органів та систем організму [2,3].

ХГС тривалий час не супроводжується вираженими симптомами, що спричиняє пізню діагностику, і у повсякденній клінічній практиці його часто виявляють вже на стадії сформованого хронічного процесу, а в ряді випадків – цирозу печінки (ЦП) [4]. Некомпенсований ЦП, гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), як термінальна стадія ураження печінки, етіологічно пов'язані з ВГС, у розвинених країнах є провідними показаннями до трансплантації печінки [5,6].

Відповідно до сучасних уявлень, існує цілий ряд факторів, які впливають на природний перебіг ХГС та ефективність проведення специфічної противірусної терапії (ПВТ). А саме, коінфікування іншими гепатотропними вірусами, різноманітні токсичні фактори, так звані «фактори пацієнта», до яких належать: вік, стать, расова приналежність, генетичні особливості, а також фактори зі сторони ВГС – інфекції, такі як генотип вірусу та вірусне навантаження [7,8]. Однак, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених проблемі ВГС – інфекції, механізми прогресування захворювання є ще не до кінця вивченими, зокрема це стосується поєднаної патології печінки.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) являється ще однією частою причиною формування хронічного ураження печінки, частота якої у різних країнах становить 3-40% серед загальної популяції, та сягає 90-100% при ожирінні [9,10,11]. Це особливо важливо на теперішній час, враховуючи той факт, що проблема надмірної маси тіла та ожиріння виходить на перший план в більшості країн світу. Так, за даними ВООЗ, ожиріння набуло епідемічного поширення, та виявляється у близько 30% населення Європейського регіону [12].

НАЖХП репрезентує спектр уражень печінки, що характеризуються в основному макровезикулярним стеатозом (накопичення тригліцеридів у печінці понад 5% її маси), що розвивається за відсутності прийому алкоголю в гепатотоксичних дозах. Морфологічна картина може варіювати від ізольованого стеатозу до стеатогепатиту (запальна інфільтрація печінки на фоні жирової дистрофії гепатоцитів) та фіброзу, які можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки [13]. НАЖХП асоціюється із ожирінням, дисліпідемією, інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією та на сучасному етапі розглядається як печінкова маніфестація метаболічного синдрому [14].

Як сучасна модель патогенезу ураження печінки при жировій хворобі печінки висунута концепція «двох ударів» — першим ударом є розвиток жирової дистрофії печінки, другим — стеатогепатит. При ожирінні, особливо вісцеральному, збільшується надходження в печінку вільних жирних кислот (ВЖК) і розвивається стеатоз печінки, що розглядається як перший удар. За умов інсулінорезистентності (ІР) збільшується ліполіз у жировій тканині, надлишок ВЖК надходить у печінку. У результаті кількість жирних кислот у цитоплазмі гепатоцитів різко зростає, формується жирова дистрофія гепатоцитів. Одночасно чи опосередковано розвивається окисний стрес — другий удар з формуванням запальної реакції і розвитком стеатогепатиту [15].

Стеатоз печінки є доволі розповсюдженим явищем серед ВГС-інфікованих пацієнтів та виявляється у 40-80% випадків [16]. Стеатоз частіше виявляється при дослідженні гістологічних препаратів печінки у хворих з ХГС в порівнянні з іншими хронічними захворюваннями печінки, такими як хронічний гепатит В, аутоімунний гепатит. У пацієнтів з ВГС - інфекцією стеатоз зустрічається в 2,5 раз частіше чим в загальній популяції [16,17]. Патогенетична асоціація між ВГС інфекцією та НАЖХП є багатофакторною та включає, як метаболічні фактори ризику, так і безпосередній вплив ВГС на метаболізм ліпопротеїдів.

В ряді сучасних досліджень показано, що супутня НАЖХП за наявності метаболічних факторів ризику супроводжується більш важким клінічним перебігом ХГС, більш глибокими порушеннями функціонального стану печінки, прогресуванням фіброзу, гіршим прогнозом стосовно ефективності специфічної ПВТ [17,18,19,20]. Саме тому постає питання модифікації метаболічних порушень у даній категорії пацієнтів. З цією метою необхідним є призначення комплексної схеми патогенетичної терапії.

Відомим і основним не медикаментозним способом корекції стеатозу печінки є модифікація способу життя направлена на зниження/нормалізацію маси тіла за допомогою дієтоterapiї та помірних фізичних навантажень. Однак, слід зазначити, що заходи по модифікації способу життя в реаліях малоефективні, так за даними дослідників, дієти притримується лише 6-9% пацієнтів (Ueno T. et al., 1997; Cortez-Pinto H. et al., 2006; Machado M.V. et al., 2008).

На нашу думку доцільним є застосування альфа-ліпоєвої кислоти в комплексній терапії пацієнтів із ХГС та НАЖХП метаболічного генезу. Альфа-ліпоєва кислота бере участь у багатьох фізіологічних процесах, які пов'язані з обміном речовин, відіграє важливу роль в ліпідному обміні. Вона володіє позитивним ліпотропним впливом, полекшуючи переніс ацетату і жирних кислот із цитозолу в матрикс мітохондрій для подальшого окислення за рахунок підвищення вироблення коензиму А (КоА). Це супроводжується зменшенням вираженості жирової дистрофії гепатоцитів, активізацією метаболічної функції печінки. Альфа-ліпоєва кислота зсуває спектр ліпідів крові в сторону ненасичених жирних кислот, знижує вміст

холестерину і насичених жирних кислот в крові, попереджуючи розвиток атеросклерозу. Мобілізує жир із жирового депо організму з подальшою його утилізацією в енергетичному обміні, а також посилює синтез глюкози і білка в печінці. Інгібує глікогеногенез, кетогенез і глікозування білків, активує процеси утилізації глюкози, зменшує інсулінорезистентність, здійснюючи позитивний корегуючий вплив на вуглеводний обмін. Окрім того альфа-ліпоева кислота володіє вираженим антиоксидантним ефектом, що особливо важливо, враховуючи той факт, що розвиток оксидантного стресу розглядається як один із основних патогенетичних механізмів формування НАЖХП. У медичній практиці з лікувальною метою використовується декілька препаратів альфа-ліпоевої кислоти, зокрема широко відомим є вітчизняний препарат Альфа-Ліпон (таблетки 300 мг) виробництва Київського Вітамінного Заводу.

Метою нашого дослідження було оцінити ефективність препарату альфа-ліпон в лікуванні хворих ХГС в поєднанні із НАЖХП метаболічного генезу.

Матеріали та методи.

У дослідження увійшло 58 хворих на ХГС із поєднаною НАЖХП. Серед всіх обстежених пацієнтів чоловіків було 33 (56,8%), жінок 25 (43,1%). Вік всіх обстежених хворих коливався від 23 до 63 років, середній вік склав 36,5 роки (НК=30, ВК=43,25 роки). Етіологічно діагноз ХГС підтверджувався виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного (core) та не структурних білків вірусу гепатиту С (anti HCV IgG +), а також виявленням в крові пацієнтів RNA-HCV методом ПЛР в реальному часі (RT-PCR).

Діагностика НАЖХП у пацієнтів із ХГС потребує підтвердження наявності стеатозу, що базується на методах візуалізації чи біопсії, разом із виключенням впливу алкоголю в гепатотоксичних дозах [9]. Оскільки проведення біопсії печінки в повсякденній клінічній практиці є доволі обмеженим, а найбільш часто в клінічній практиці та популяційних дослідженнях використовуються неінвазивні методи діагностики, в нашому дослідженні ми використовували комплексне УЗД яке здійснювалось в два етапи та включало обстеження в двохмірній «сірій» шкалі й доповнювалось даними, отриманими в 3D режимі в поєднанні із енергетичною доплерографією (3D+PD режим). У всіх пацієнтів, що увійшли у дослідження, шляхом ретельного збору анамнезу життя, був виключений прийом алкоголю в гепатотоксичних дозах.

Метаболічні фактори ризику включали виявлення наступних критеріїв: наявність надмірної маси тіла та/чи ожиріння, що визначалось за індексом маси тіла (ІМТ); наявність артеріальної гіпертензії, яка встановлювалась при підвищенні АТ вище 130/85 мм рт.ст.; гіперглікемія натще >6,1 ммоль/л та/чи порушення толерантності до глюкози; тригліцеридемія >1,7 ммоль/л. ІМТ розраховувався за стандартною формулою: $ІМТ = \text{вага, кг} / \text{ріст в м}^2$.

Усім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось повне клініко-лабораторне обстеження. Загальноприйнятими методами досліджували клінічний аналіз крові та сечі, біохімічні дослідження. Оцінка ліпідного профілю здійснювалась у більшості хворих, що увійшли у дослідження з оцінкою наступних показників: загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Для оцінки рівнів ліпопротеїдів використовували класифікацію компонентів ліпідного спектру крові, запропоновану в Третій доповіді з лікування дисліпідемії у дорослих (Adult treatment Panel – АТР-III) Національної Освітньої програми з холестерину США та клінічну класифікацію дисліпідемії Українського наукового товариства кардіологів (2003 р.).

Результати та їх обговорення.

Усі пацієнти були розділені на дві групи. Основна група пацієнтів отримувала калоріє-контрольовану діету поряд із помірними фізичними навантаженнями та фармакотерапію ліпоевою кислотою (Альфа-ліпон) в дозі 600 мг/добу протягом 3-6 місяців. Пацієнтам контрольної групи призначали діету та посилення фізичної активності спрямовану на зниження маси тіла. Аналіз ефективності лікування проводився за даними біохімічних функціональних проб печінки, вмісту ліпідів в крові та результатами УЗД.

Дослідження біохімічних показників функції печінки у пацієнтів після лікування виявило позитивну динаміку в обидвох групах : відмічено зниження активності АЛТ, АСТ та ГГТП. Однак, більш виражене зниження активності ферментимії реєструвалось серед пацієнтів основної групи, що в складі комплексної терапії отримували препарати ліпоевої кислоти (Таблиця 1).

Таблиця 1.

Біохімічні показники функції печінки АЛТ, АСТ та ГГТП у пацієнтів.

Показник, Од/л	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=28)	
	До лікування Me, (НК-ВК)	Після лікування Me, (НК-ВК)	До лікування Me, (НК-ВК)	Після лікування Me, (НК-ВК)
АЛТ	183 (71-268)	86 (63,3-156,2)	178 (89-240)	119,3 (63,3-156)
АСТ	125,3 (60,2-168)	54,4 (38,75-68)	128,6 (49-220)	74,3 (38,7-97)
ГГТП	94 (49-220)	36 (20-39,275)	112,3 ((86-214)	61,6 (49-74)

Звертає на себе увагу виражена динаміка рівнів ГГТП до та після терапії в основній групі, що ймовірно обумовлена вираженим антиоксидантним впливом ліпоевої кислоти. ГГТП бере участь у трансфері амінокислот через клітинну мембрану, та метаболізм глутатіону (що є антиоксидантом). Індукція ГГТП є адаптивною реакцією на оксидативний стрес викликаний пероксидацією ліпідів при наявності НАЖХП [159-161д].

Результатом проведеної терапії стало зменшення вираженості СП у 59,1% пацієнтів основної групи та у 28,3% пацієнтів контрольної групи (рис. 2).

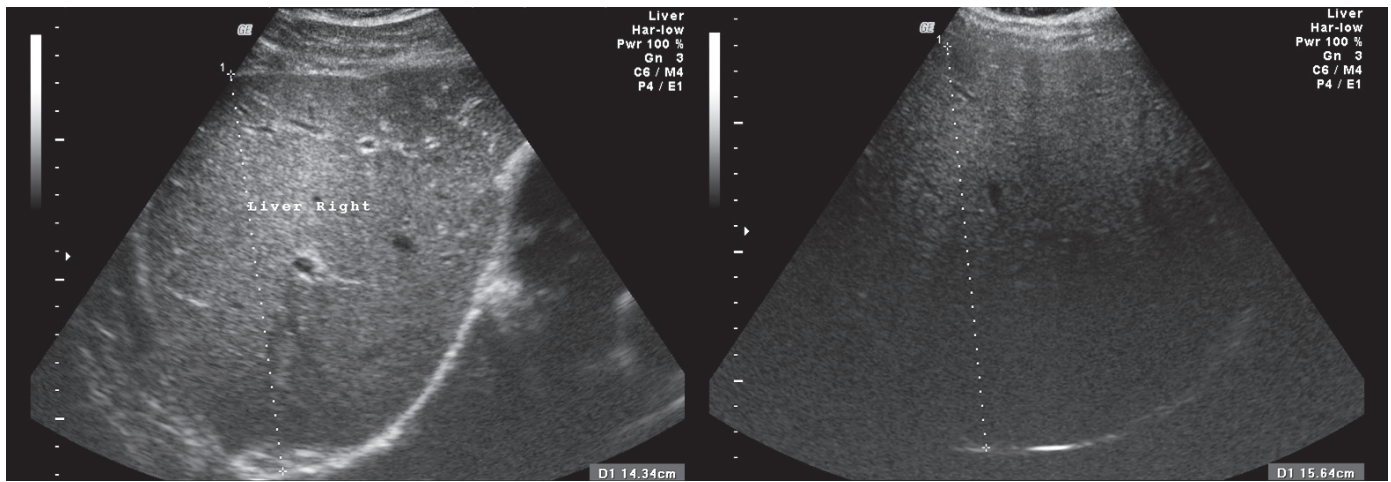


Рис. 2. Паренхіма печінки пацієнта Р., 34р. перед початком терапії. Візуалізуються ознаки СП: виражене дистальне затухання УЗ, зниження ехогенності стінок судин системи портальної вени, погіршення візуалізації діафрагми.

Паренхіма печінки пацієнта Р., 34р. після терапії. Регрес ознак СП, зменшення вираженості дистального затухання УЗ, покращення візуалізації діафрагми, зменшення розмірів правої долі печінки.

НАЖХП відноситься до захворювань із порушеним обміном речовин, в першу чергу ліпідів. Дані про ліпідний профіль обстежених нами хворих наведені в таблиці 2.

Таблиця 2.

Показники ліпідного складу крові пацієнтів із ХГС та НАЖХП до та після терапії із включенням препарату ліпоєвої кислоти.

Показник	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=28)	
	До терапії	Після терапії	До терапії	Після терапії
ХС, ммоль/л	5,63 (5,19-5,8)	4,38 (3,85-4,9)	5,87 (4,9-6,2)	5,1 (4,22-5,5)
ТГ, ммоль/л	1,97 (0,99-2,75)	1,2 (0,94-1,32)	1,86 (0,98-1,98)	1,5 (1,11-2,005)
ЛПНЩ, ммоль/л	3,23 (2,27-3,8)	2,42 (1,96-2,74)	3,16 (2,05-3,6)	2,9 (1,72-3,1)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,63 (0,49-0,97)	0,55 (0,35-0,69)	0,5 (0,368-0,68)	0,45 (0,325-0,68)
ЛПВЩ, ммоль/л	0,94 (0,75-1,33)	1,28 (1,21-1,61)	1,1 (0,85-1,275)	1,18 (0,97-1,22)

При оцінці ліпідного профілю було встановлено, що терапія у основній групі супроводжувалась достовірним зниженням вмісту ХС і ТГ та корекцією рівнів антиатерогенних ЛПВЩ. Виражена позитивна динаміка ліпідів крові у хворих ХГС в поєднанні із НАЖХП під впливом комплексної терапії із використанням ліпоєвої кислоти свідчить, що препарат може бути використаний у пацієнтів із дисліпідеміями.

Таким чином, враховуючи вище зазначені ефекти ліпоєвої кислоти, а також результати нашого дослідження, вважаємо патогенетично обґрунтованим застосуванням препарату Альфа-ліпон в комплексній терапії метаболічних порушень у пацієнтів із ХГС та НАЖХП.

Література:

- World Health Organization. Hepatitis C - global surveillance update // Wkly. Epidemiol. Rec. – 2000. – Vol. 75. – P. 17–28.
- Chen S. L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection / S. L. Chen, T. R. Morgan // Int. J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 3, N 2. - P. 47–52.
- Harris H. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study / H. Harris // Brit. Med. J. - 2002. -Vol. 324. - P. 450–453.
- Характеристика і тенденції розвитку епідемічного процесу гепатиту С в Україні / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариневский, Т. А. Сергеева, [та ін.] // Профілактична медицина. – 2011. №1. – С. 9-18.
- The risk of end stage liver disease and hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis C virus: publication bias? / B. Goodgame, N. J. Shaheen, J. Galanko, H. B. El-Serag // Am. J. Gastroenterol. - 2003. - Vol. 98, N 11. - P. 2535–2542.
- Curry M. P. Hepatitis B and hepatitis C viruses in liver transplantation / M. P. Curry // Transplantation. - 2004. - Vol. 78, № 7. - P. 955–963.
- Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция: монография / Федорченко С.В. – К. : Медицина, 2010. – С. – 272.
- Marcellin P. Fibrosis and disease progression in hepatitis C / Marcellin P., Asselah T., Boyer N. // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. s47-s56.
- Хухліна О. С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз / Хухліна О. С. // Український медичний часопис. – 2006. – № 1. – С. 89–95.
- Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / Browning J. D., Szczepaniak L. S., Dobbins R. [et al] // Hepatology. - 2004. – Vol. 40, N 6. – P. 1387-1395.
- Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. // Ann. Intern. Med. - 2000. – Vol. 132, N 2. – P. 112-117.
- Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий / Региональные публикации ВОЗ Европейская серия. - № 96. – С. – 51-52.
- Non Alcoholic Fatty Liver Disease- Is It Always Benign? / M. Rahman, T. Abedin, RODED AMIN, [et al] // J. Bangladesh College Physicians Surgeons. – 2007. - Vol. 25, N 3. - P. 144-152.
- Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с метаболическим синдромом / Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. // Клиницист. – 2007. - № 6. – С. 46-50.
- Bugianesi E. Clinical up-date on Non-alcoholic fatty liver disease and steatogepatitis / Bugianesi E. // Ann. Hepatol. - 2008. – Vol. 7, N 2. – P. 157-160.
- Bjornsson E. Hepatitis C and steatosis / Bjornsson E., Angulo P. // Arch. Med. Res. - 2007. –Vol. 38, suppl.6. – P. 621-627.
- Bondini S. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C infection / Bondini S., Younossi Z.M. // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2006. –Vol. 52, suppl. 2. – P. 135-143.
- Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies / Castera L., Hezode C., Roudot-Thoraval F., [et al.] // Gut. - 2003. –Vol. 52, N 2. – P. 288–292.
- The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C Infection / Cross T. J., Quaglia A., Hughes S., [et al.] // J. Viral. Hepatol. – 2009. – Vol. 16, N 7. – P. 492-499.
- Steatosis as a predictive factor for treatment response in patients with chronic hepatitis C / Antunez I., Aponte N., Fernandez-Carbia A., [et al.] // PR. Health Sci. J. - 2004. – Vol. 23, suppl. 2. – P. 57-60.