



**Т.Д. Звягинцева**, д. мед. н., професор, завідувача кафедрою гастроентерології,  
**С.В. Глушенко**, Харківська медична академія післядипломного освіти

## Неалкогольний стеатогепатит: механізми розвитку і тактика лікування



Т.Д. Звягинцева

**Найбільш розповсюдженим серед хронічних захворювань печінки є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖБП), яка зустрічається у 17-33% хворих, а неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) виявляється у 2-3% з загальної популяції [2, 10]. За даними ряду авторів, при первинному обстеженні пацієнтів уже в 30-40% випадків визначається фіброз печінки [11], в 20-25% випадків НАСГ може прогресувати до цирозу печінки і 30-40% пацієнтів помирають від його ускладнень [8, 10].**

Важну роль у розвитку НАСГ поряд з багатьма факторами відведено окислювальному стресу. За сучасними даними, центральну роль у пошкодженні клітин печінки при НАСГ грає стрес ендоплазматичного ретикула, який супроводжується дисфункцією мітохондрій [8, 11]. Основними біохімічними процесами, що мають відношення до енергетичного обміну і походять з мітохондрій, є цикл трикарбонових кислот (цикл Кребса),  $\beta$ -окислення жирних кислот, карнітиновий цикл, транспорт електронів у дихальній ланці і окислювальне фосфорилування. Будь-який з перелічених процесів може порушуватися і бути причиною мітохондриальної недостатності [9].

Показано, що порушення структурно-функціональної організації мітохондрій при НАЖБП включають ультраструктурні порушення мембранного апарату мітохондрій, порушення структури мито-ДНК, зниження активності комплексу дихальної ланки і  $\beta$ -окислення вільних жирних кислот (СЖК) [7]. Утворення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у жирових депо сприяє затриманню дихальної функції мітохондрій. Наступні біохімічні зміни ведуть до порушення клітинного дихання, цілісності мітохондрій і підвищують ймовірність загибелі гепатоцита. Непосереднім толчком для розвитку стресу ендоплазматичного ретикула слугує надмірне накоплення СЖК, а індуковані цим події отримали назву «ліпоотоксичного стресу» або «ліпоапоптозу». Максимальним пошкоджуючим потенціалом володіють насичені жирні кислоти – пальмітинова і стеаринова, що, можливо, пояснюється їх більш повільним включенням до складу ефірів. При посиленні ПОЛ пошкоджуються мембрани гепатоцитів, їх прогресуюча загибель запускає запальну реакцію, створює передумови для активації фіброгенезу. На цьому фоні зростає вироблення прозапальних цитокинів, які, поряд з реактивними формами кисню, дікарбоксіліновими кислотами і продуктами мікросомального окислення, сприяють розширенню процесів окислювального фосфорилування, виснаженню мітохондриальної АТФ і, в кінцевому підсумку, некрозу і апоптозу гепатоцитів. Продукти ПОЛ підвищують продукцію макрофага-

ми трансформуючого фактора росту  $\beta$  і продукцію колагену, активують зірчасті клітини, що призводить до активації фіброгенезу [4, 9]. Окислювальний стрес веде до виснаження антиокислювальних механізмів, зокрема системи глутатіону, яка включає в себе глутатіон і ферменти його метаболізму: каталазу, глутатіонредуктазу, глутатіонтрансферазу, глутатіонпероксидазу. Данна система має наступні точки призначення: супероксиддисмутаза відновлює супероксид; глутатіонпероксидаза і каталаза відновлюють  $H_2O_2$ ; глутатіонпероксидаза і глутатіонтрансфераза відновлюють органічні гідропероксиди вільних жирних кислот, нуклеотидів, нуклеїнових кислот; глутатіонтрансфераза, гліоксалаза і формальдегіддегідрогеназа обезврежують вторинні продукти перекисної і інші окислені сполуки [5, 7].

Субстратом реакцій кон'югації і відновлення, каталізуємих глутатіон-S-трансферазою в цитозолі, мітохондріях і мітохондріях є глутатіон. В організмі система глутатіону забезпечує:

- антиокислювальну захисту шляхом зв'язування вільних радикалів і захисту від активних форм кисню;
- детоксикацію за рахунок виведення токсинів і хімічних речовин, які вже абсорбувалися і циркулюють в організмі і нейтралізації токсинів в шлунково-кишковому тракті до їх абсорбції, а також шляхом підвищення стійкості кліток до шкідливих впливів;
- імуностимуляцію – стимуляцію природних киллерів (NK-кліток) і активацію Т-лімфоцитів;
- утворення, відновлення і ізомеризацію дисульфідних зв'язків;
- вплив на активність ферментів і інших білків;
- підтримку функцій мембран;
- коферментні функції;
- участь в обміні ейкозаноїдів;
- глутатіон виступає як резерв цистеїну;
- впливає на синтез нуклеїнових кислот і білків;
- бере участь в процесах проліферації.

Система глутатіону відновлює продукти ПОЛ, фосfolіпідів мембран, білків, нуклеїнових кислот і виводить їх

из организма в виде нетоксичных конъюгатов. Глутатион восстанавливает другие низкомолекулярные антиоксиданты, такие как витамины С и Е, переводя их в активное состояние [1, 3].

В настоящее время существуют убедительные доказательства о вовлечении системы глутатиона в реакции воспаления и иммунного ответа. Глутатион реализует свои защитные функции, в том числе защиту клеток от оксидативного стресса через восстановленную форму. В последние 10-15 лет получены новые данные, относящиеся к системе глутатиона в эритроцитах и сыворотке крови. Изучается роль глутатиона при респираторных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника, интоксикациях любой этиологии, при лечении СПИДа, онкологической патологии, сахарном диабете, в процессах старения.

Таким образом, глутатион принимает активное участие в процессах детоксикации и выведения вредных веществ из организма: почек, печени, легких, а также способствует нормализации окислительно-восстановительного баланса при заболеваниях, сопровождающихся дисфункцией эндотелия и оксидативным стрессом [6, 11, 13].

Известно, что основным источником циркулирующего в плазме крови глутатиона является печень, поэтому при нарушении ее функций на фоне НАСГ возникает дефицит эндогенного глутатиона. Имеются результаты многочисленных клинических исследований, которые подтверждают терапевтическую эффективность применения глутатиона как при хронических заболеваниях печени, так и при различной патологии с целью восполнения его эндогенных концентраций в организме.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины имеется препарат Гепавал – гепатопротектор, содержащий восстановленный L-глутатион. Препарат обладает антиоксидантными свойствами, иммуномодулирующим эффектом, нейтрализуют действие эндо- и экзотоксинов, обезвреживает более 3000 окисленных веществ (перекиси, продукты перекисного окисления липидов, фосфолипидов мембран, белков, нуклеиновых кислот, ксенобиотики) и выводит их из организма в виде нетоксичных конъюгатов, препятствуя повреждению клеток и обрывая каскад реакций оксидативного стресса, который является одним из патогенетических факторов развития НАСГ.

По данным J.J. Haddad и соавт. (2005), глутатион оказывает модулирующее действие в качестве противовоспалительной сигнальной молекулы в окислительно-восстановительных процессах при оксидативном стрессе. Авторы подчеркивают, что глутатион можно рассматривать в качестве репрезентативного маркера антиоксидантной способности клетки. Глутатион и окислительно-восстановительный потенциал клетки являются компонентами системы клеточной сигнализации, влияющей на транслокацию фактора транскрипции NF каппа В, который регулирует синтез цитокинов и молекул адгезии.

При сравнительном исследовании эффективности глутатиона и витамина С в качестве антиоксидантов при НАЖБП было показано достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), глутаминтрансферазы в сравнении с исходными значениями в группе пациентов, получавших глутатион. Общая эффективность лечения в основной и контрольной группах была оценена в 87,5 и 30,0% соответственно [6].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование биомаркеров иммунной системы у здоровых добровольцев [14] показало, что длительный прием глутатиона (до 6 мес) достоверно повышал активность клеток врожденного иммунитета (естественных киллеров – НК-клеток), стимулировал пролиферацию Т-лимфоцитов и не сопровождался развитием побочных эффектов.

На клинической базе кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования обследовано 36 больных с верифицированным диагнозом НАСГ. Возраст пациентов составлял от 31 до 60 лет, из них было 20 (55,6%) мужчин и 16 (44,4%) женщин. Пациенты были разделены на две группы – 1-я группа – 25 (69,4%) больных с НАСГ минимальной степени активности, 2-я группа – 11 (30,6%) пациентов с НАСГ умеренной степени активности. Контрольную группу составляли 20 здоровых лиц.

Пациенты получали монотерапию препаратом Гепавал перорально в суточной дозе 500 мг в течение 4 недель. Об эффективности применяемого препарата судили на основании динамики клинических симптомов и биохимических показателей печеночных проб в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, липидного профиля: общего холестерина – ОХ,  $\beta$ -липопротеидов ( $\beta$ -ЛП), триглицеридов – ТГ, липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, липопротеидов очень низкой плотности – ЛПОНП) (рис. 1, 2).

По данным лабораторных исследований, у всех больных выявлен синдром цитолиза: повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови – в 1-й группе показатель АЛТ составлял  $76,4 \pm 4,2$  Ед ( $p < 0,001$ ); АСТ –  $65,1 \pm 3,7$  Ед ( $p < 0,001$ ), во 2-й группе: АЛТ –  $107,8 \pm 7,69$  Ед ( $p < 0,001$ ); АСТ –  $94,1 \pm 6,13$  Ед ( $p < 0,001$ ). Средние значения отражающих функциональное состояние печени показателей, таких как белковые фракции сыворотки крови, уровень билирубина, его фракций, щелочной фосфатазы и тимоловой пробы, у пациентов не превышали показательные нормы. При анализе липидного профиля у всех больных отмечалось достоверное повышение показателей ОХ (1-я группа:  $5,9 \pm 0,15$  ммоль/л;  $p < 0,001$ , 2-я группа:  $6,2 \pm 0,22$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ),  $\beta$ -ЛП (1-я группа:  $67,3 \pm 3,8$  Ед;  $p < 0,001$ , 2-я группа:  $69,1 \pm 2,8$  Ед;  $p < 0,001$ ), ТГ (1-я группа:  $1,77 \pm 0,21$  ммоль/л;  $p < 0,001$ , 2-я группа:  $1,89 \pm 0,19$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ), ЛПНП (1-я группа:  $4,61 \pm 0,39$  ммоль/л;  $p < 0,001$ , 2-я группа:  $4,81 \pm 0,4$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ), ЛПОНП (1 группа:  $0,73 \pm 0,07$  ммоль/л;  $p < 0,001$ , 2 группа:  $0,81 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ), коэффициента атерогенности (1-я группа:  $4,5 \pm 0,5$  ммоль/л;  $p < 0,001$ , 2-я группа:  $5,1 \pm 0,65$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ). Уровень ЛПВП достоверно не отличался от показателей контрольной группы.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов синдрома цитолиза и дислипидемии, которые являются клиническими предикторами развития фибротических процессов в печени. Уровень гипертриглицеридемии  $> 1,7$  ммоль/л служит значимым фактором неблагоприятного течения НАСГ.

На фоне проводимой терапии в биохимических показателях отмечена положительная динамика. Достоверно снизилась активность цитолитических ферментов печени ( $p < 0,001$ ) в сравнении с исходными. Показатель АЛТ в 1-й группе снизился до  $30,1 \pm 2,2$  Ед ( $p < 0,001$ ), АСТ –  $28,8 \pm 1,93$  Ед ( $p < 0,001$ ), во 2-й группе эти показатели составили: АЛТ –  $32,9 \pm 2,61$  Ед ( $p < 0,001$ ), АСТ –  $30,8 \pm 3,01$  Ед ( $p < 0,001$ ) (табл.). Применение препарата Гепавал восполняет дефицит эндогенного глутатиона при нарушениях функции печени, что приводит к нормализации уровней аминотрансфераз, уменьшает воспалительные процессы в печени и повреждение эндотелия гепатоцитов. Основные эффекты Гепавала связаны с его свойствами мощного детоксиканта, что приводит к устранению последствий окислительного стресса как основного патогенетического фактора прогрессирования НАЖБП.

Показатели липидного обмена после проведения комплексной терапии стали достоверно ниже, чем до лечения у всех пациентов. ОХ составил  $4,3 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) в 1-й группе и  $4,41 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) – во 2-й группе,  $\beta$ -ЛП соответственно –  $45,6 \pm 3,38$  Ед ( $p < 0,001$ ) и  $46,7 \pm 3,32$  Ед ( $p < 0,001$ ), ТГ –  $1,03 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и  $1,07 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ЛПНП –  $2,44 \pm 0,14$  ммоль/л

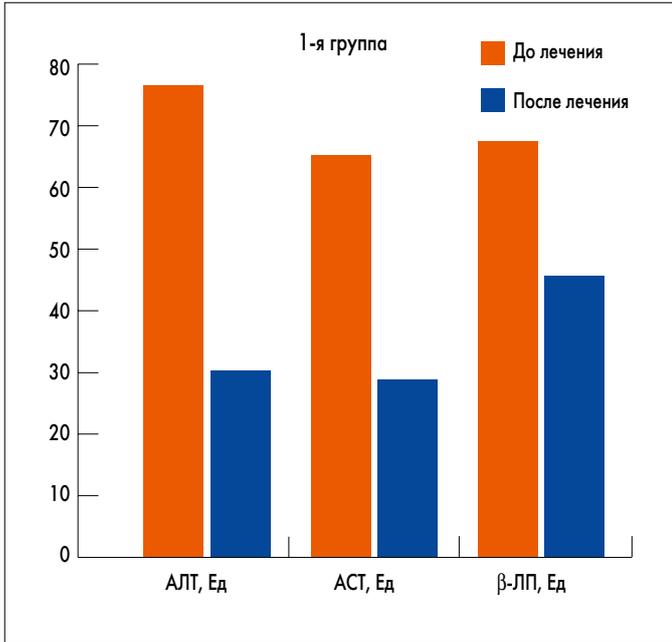


Рис. 1. Сравнительная характеристика биохимических показателей крови в 1-й группе до и после терапии

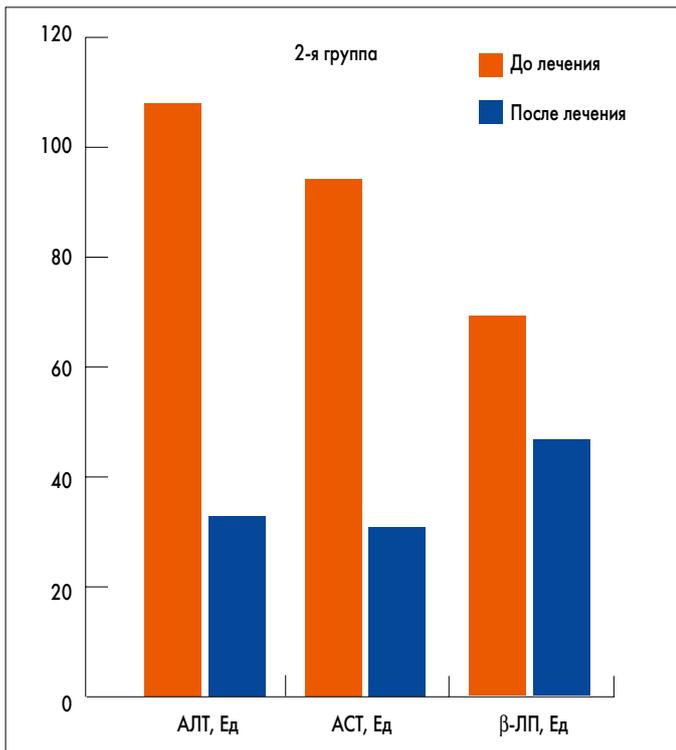


Рис. 2. Сравнительная характеристика биохимических показателей крови во 2-й группе до и после терапии

( $p < 0,001$ ) и  $2,49 \pm 0,34$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ЛПОНП –  $0,29 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и  $0,32 \pm 0,09$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), коэффициент атерогенности –  $2,51 \pm 0,28$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и  $2,7 \pm 0,24$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Гепавал тормозит синтез холестерина, восстанавливает гидроперекиси липидов в составе мембран, что предупреждает развитие стеатоза гепатоцитов и оказывает положительное влияние на энергетический и липидный обмен в печени.

Таким образом, нормализация биохимических показателей свидетельствует об уменьшении воспалительной реакции,

Таблица. Биохимические показатели сыворотки крови до и после терапии

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АЛТ, Ед	76,4±4,2	30,1±2,2*	107,8±7,69	32,9±2,61*
АСТ, Ед	65,1±3,7	28,8±1,93*	94,1±6,13	30,8±3,01*
ОХ, ммоль/л	5,9±0,15	4,3±0,5*	6,2±0,22	4,41±0,2*
β-ЛП, Ед	67,3±3,8	45,6±3,38*	69,1±2,8	46,7±3,32*
ТГ, ммоль/л	1,77±0,21	1,03±0,04*	1,89±0,19	1,07±0,08*
ЛПНП, ммоль/л	4,61±0,39	2,44±0,14*	4,81±0,4	2,49±0,34*
ЛПОНП, ммоль/л	0,73±0,07	0,29±0,06*	0,81±0,06	0,32±0,09*
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	4,5±0,5	2,51±0,28*	5,1±0,65	2,7±0,24*

\*  $p < 0,001$  – достоверность различий до и после лечения.

дислипидемии под влиянием терапии препаратом Гепавал. Пероральный прием препарата является патогенетически обоснованным инструментом нормализации окислительно-восстановительного баланса при НАСГ. Восполнение дефицита эндогенного глутатиона сопровождается улучшением печеночных биомаркеров и положительной клинической динамикой у пациентов с НАСГ.

### Литература

1. Бабак О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роли и возможности клинического применения / О.Я. Бабак // Здоровье Украины. – 2015. – № 1. – С. 1-3.
2. Зайцева О.Е. Неалкогольный стеатогепатит. Больше чем просто стеатоз? / О.Е. Зайцева, О.И. Нишкунмай, Л.Г. Карпович // Therapia. – 2016. – № 7-8. – С. 111.
3. Звягинцева Т.Д. Хронические заболевания печени и окислительный стресс / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Здоровье Украины. – 2015. – № 2. – С. 58-59.
4. Променашева Т.Е. Роль окислительного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени / Т.Е. Променашева, Л.С. Колесниченко, Н.М. Козлова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 5 (99). – С. 80-83.
5. Харченко Н.В. Современные подходы к лечению патологии печени: борьба с окислительным стрессом / Н.В. Харченко // Здоровье Украины. – 2014. – № 21. – С. 40-41.
6. Effect of Reduced Glutathione in Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. / J. Nuyun, Y. Xiaohu, S. Jianping // China Pharmaceuticals. – 2005. – Vol. 12. – P. 714-733.
7. Hashemi M., Eskandari-Nasab E., Fazaeli A., Bahari A. et al. Association of genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTT1, GSTM1 and GSTP1) and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in Zahedan, Southeast Iran // DNA Cell Biol. – 2012. – Vol. 31, N5. – P. 7-672.
8. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. / J.B. Schwimmer, M.A. Celedon, J.E. Lavine et al. // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136 (5). – P. 1585-1592.
9. Hydrogen sulfide inhibits myocardial injury induced by homocysteine in rats / L. Chang, B. Geng, F. Yu et al. // Amino Acids. – 2008. – Vol. 34 (4). – P. 573-585.
10. Interaction of aldehydes derived from lipid peroxidation and membrane proteins / S. Pizzimenti, E. Ciamporcerio, M. Daga et al. // Frontiers in Physiology. – 2013. – Vol. 4. – article 242.
11. Kleiner D. Non-alcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. / D. Kleiner, E. Brunt // Semin Liver Dis. – 2012. – Vol. 32. – P. 003-013.
12. L-gamma-Glutamyl-L-cysteinyl-glycine and GSH-related enzymes in the regulation of pro- and anti-inflammatory cytokines: a signaling transcriptional scenario for redox immunologic sensor? / J.J. Haddad, H.L. Harb // Mol Immunol. – 2005. – 42 (9). – P. 987-1014.
13. Prevalence of risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. / J.Y. Lee, K.M. Kim, S.G. Lee et al. // J Hepatol. – 2007. – Vol. 47. – P. 239-244.
14. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. / J.P. Richie, S. Nichenametta, W. Neidig et al. // European Journal of Nutrition. – 2015. – Vol. 54 (2). – P. 251-263.

# ГЕПАВАЛ

L-глутатион



**Гепатопротектор  
с мощным антиоксидантным  
и детоксикационным  
действием**

Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Информация не является рекламой для потребителей.

**Valartin**  
pharma

#### Краткая информация о применении Гепавала.

**Состав:** 1 капсула содержит:  
основное вещество: L-глутатион – 250 мг;  
вспомогательные вещества: лактоза, магния стеарат (E 470), двуокись кремния (E 551);  
оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (E 171), оксиды железа – черного, красного и желтого (E 172). В упаковке 30 капсул.  
**Рекомендации по применению:** по рекомендации врача в качестве добавки диетической к рациону питания для восстановления уровня содержания L-глутатиона – важнейшего компонента систем антиоксидантной защиты и детоксикации организма:  
– при нарушениях функции печени различного происхождения вследствие накопления свободных радикалов и перекисных соединений, проявлений токсического действия и неконтролируемого употребления лекарственных средств, отравлений токсич-

ными элементами, пестицидами, алкоголем, фотохимическими продуктами смога;

– при повышенных физических нагрузках, снижении функциональной активности антиоксидантной системы вследствие старения организма;  
– в зимне-весенний период при обеднении рациона питания антиоксидантами, а также при избыточном потреблении жиров и углеводов с одновременным уменьшением их расходов;  
– вследствие действия неблагоприятных физических факторов (радиационное, электромагнитное и ультрафиолетовое излучение).

**Способ применения и рекомендованная суточная доза:** взрослым независимо от приема пищи по 1-2 капсулы в сутки в течение 30 дней. При необходимости курс можно повторить. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

**Противопоказания:** индивидуальная чувствительность к компонентам, беременность и период лактации.

**Питательная (пищевая) и энергетическая ценность (калорийность)** на 100 г добавки диетической: белки – 70,47 г; углеводы – 26,51 г; жиры – 0,07 г; 388,5 ккал/1625, 5 кДж.

**Название, адрес и телефон производителя:**  
ООО «ВАЛАРТИН ФАРМА», Украина, 08130, Киевская область, Киево-Святошинский р-н, с. Чайки, ул. Грушевского, 60, тел.: +38 (044) 454-72-92; факс: +38 (044) 454-72-97, E-mail: info@valartin.com

ТУ У 10.8-38466809-001:2013

**Не является лекарственным средством.**

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Валартин Фарма», г. Киев, ул. М. Котельникова, 1, оф. 9б.