

Глутатион как универсальный гепатопротектор с плейотропными эффектами



С.М. Ткач

С 2000 г. распространенность хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) резко повысилась. Так, в мире ежегодно фиксируется около 170 млн пациентов с одной из форм ХДЗП, причем 25-30% из них уже имеют выраженный фиброз или цирроз печени. Среди гастроэнтерологических заболеваний в Европе и США цирроз является одной из наиболее частых «неопухолевых» причин смерти, а также основной патологией, предрасполагающей к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) – злокачественного новообразования, занимающего пятое место по частоте выявления и третье в структуре смертности онкологических пациентов. В течение ближайших 10-15 лет ожидается пик заболеваемости и распространенности ХДЗП, при этом большей части таких пациентов потребуются ортотопическая трансплантация печени. Прогнозируется, что количество пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени за это время возрастет на 160%, увеличившись к 2030 г. примерно с 3,3 до 7,9 млн. При этом заболеваемость декомпенсированным циррозом печени увеличится на 168% (до 105 430 случаев), в то время как частота ГЦК – на 137% (до 12 240 случаев). Общий рост смертности от заболеваний печени в 2030 г. составит 178% (примерно 78 300 смертей). До 2030 г. предполагается около 800 000 дополнительных случаев смерти от болезней печени.

Резкому увеличению количества пациентов с ХДЗП способствуют повышение заболеваемости вирусными и токсическими (алкогольными и медикаментозными) гепатитами, а также существенный рост числа больных с ожирением и сахарным диабетом. Эти заболевания являются основной причиной развития сравнительно новой нозологической формы – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), частота которой возросла не менее чем в 2 раза. Так, согласно официальной статистике США, если с 1988 по 1994 г. доля НАЖБП в структуре ХДЗП составляла 46,8%, то в 1994-2004 гг. – 62,84%, а в 2004-2008 гг. – уже 75,1%. Прогнозируется, что распространенность НАЖБП в США до 2030 г. повысится на 21% (с 83,1 до 100,9 млн случаев), а неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – на 63% (с 16,52 до 27,00 млн случаев). Предполагается также, что общая распространенность НАЖБП среди взрослого населения (в возрасте ≥15 лет) до 2030 г. составит 33,5%.

Такой выраженный и стремительный рост частоты ХДЗП обуславливает необходимость поиска новых эффективных и безопасных методов их профилактики и лечения. Современная программа комплексного лечения и профилактики заболеваний печени включает два основных направления: этиотропную и патогенетическую терапию. Этиотропная терапия, как правило, применяется при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом передачи и направлена на подавление репликации возбудителя заболевания и его элиминацию. Основу патогенетической терапии составляют гепатопротекторы – препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов. К ним относятся представители разных групп лекарственных средств (препараты растительного и животного происхождения, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты или их производные, витамины-антиоксиданты и др.), повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям; усиливающие их обезвреживающую функцию и способствующие восстановлению печеночными клетками нарушенных функций. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в органе процессов регенерации. В широком смысле показаниями к применению гепатопротекторов являются алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты и циррозы печени, лекарственные, токсические, холестатические и вирусные поражения печени (в дополнение к этиотропной терапии). Однако на практике назначение того или иного гепатопротектора во многом зависит от наличия и выраженности определенного клинико-биохимического

синдрома/синдромов повреждения печени, таких как цитолиз, холестаз, гиперазотемия, снижение белково-синтетической функции печени, портальная гипертензия и др.

Поиски универсального гепатопротектора, способного воздействовать не на один, а сразу на несколько синдромов повреждения печени, продолжают на протяжении многих лет. Основные требования к оптимальному гепатопротектору впервые были сформулированы R. Preisig еще в 1970 г. Согласно им, такой гепатопротектор должен быть нетоксичным, иметь естественный метаболизм, характеризоваться хорошей переносимостью, достаточно полной абсорбцией, эффектом первого прохождения через печень и экстенсивной энтерогепатической циркуляцией, проявлять противовоспалительную активность и выраженную способность связывать/предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений, подавлять фиброгенез и стимулировать регенерацию печени. Впоследствии были сформулированы дополнительные требования, а именно – воздействие на ключевые моменты патогенеза заболеваний печени, плейотропность гепатопротекторных эффектов и универсальность при любой патологии печени.

К сожалению, ни один из используемых в настоящее время в медицинской практике гепатопротекторов этим требованиям в полной мере не отвечает, хотя есть препараты, максимально приближающиеся к обозначенному стандарту. К ним, в частности, относится глутатион, который в Украине известен под торговой маркой Гепавал®.

Этот гепатопротектор подвергается естественному метаболизму в печени, проявляет выраженную детоксикационную активность, характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью, а также оказывает другие положительные эффекты, обнаруженные в последнее время.

Глутатион – трипептид, состоящий из аминокислот глутамина, цистеина, глицина, обладающих выраженной детоксикационной активностью. Глутатион содержится в каждой клетке организма, а глутатионзависимые ферменты обеспечивают детоксикацию в различных ее органеллах. Глутатион – единственный из антиоксидантов, участвующий в трех из четырех линий антиоксидантной защиты клеток. В настоящее время глутатион рассматривается как главный внутриклеточный антиоксидант с мощным детоксикационным действием. Система глутатиона в организме восстанавливает более 300 окисленных субстанций, в частности, связывает свободные радикалы, восстанавливает перекиси, а также продукты перекисного окисления липидов, фосфолипидов мембран, белков, нуклеиновых кислот и выводит их из организма в виде нетоксичных конъюгатов, восстанавливает другие антиоксиданты (витамины С и Е). Глутатион нейтрализует токсины в желудочно-кишечном тракте до их абсорбции, а также выводит токсины и химические вещества, которые уже абсорбировались и циркулируют в организме. Кроме того, глутатион обладает иммуномодулирующими свойствами, в частности активирует естественные киллеры (NK-клетки) и модулирует функциональную активность Т-лимфоцитов.

В клетках организма глутатион содержится преимущественно в восстановленной форме (GSH), причем отношение восстановленной (активной) формы к окисленной (неактивной) форме (GSSG) является маркером оксидативного стресса в организме (в норме GSH/GSSG=10/1). Общеизвестно, что наличие достаточной концентрации восстановленного глутатиона является критическим фактором выживания клеток в условиях оксидативного стресса (рис.).



Рис. Наличие восстановленного глутатиона – критический фактор выживания клеток

В мировой медицинской практике глутатион применяется уже более 40 лет. Изначально он был синтезирован в Японии в начале 1970-х гг., после чего началось его широкое клиническое применение в Японии, Китае, Италии, Испании, США и других странах. В настоящее время глутатион включен в европейскую, японскую и американскую фармакопеи.

Согласно многочисленным исследованиям, глутатион эффективен практически при любой неопухоловой патологии печени. Наиболее высокая терапевтическая эффективность глутатиона отмечена при токсических гепатитах – медикаментозно-индуцированном и алкогольном поражении печени. Так, по результатам мультицентрового (10 клинических госпиталей в г. Шанхае, Китай) исследования эффективности и безопасности инъекционной формы глутатиона у 245 пациентов с хроническими заболеваниями печени, которые в течение 3 недель получали глутатион в дозе 1200 мг в сутки (при этом в процессе лечения исключалось применение любых противовирусных, иммуномодулирующих препаратов, а также препаратов, которые могли бы снижать уровень печеночных ферментов), у 100% пациентов с медикаментозно-индуцированным гепатитом и у 86% пациентов с алкогольным гепатитом определялся отличный и хороший терапевтический эффект. В частности, у 57% пациентов с медикаментозно-индуцированным гепатитом исчезали субъективные симптомы, уменьшалась выраженность гепатоспленомегалии, нормализовались уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и/или билирубина, а у 43% пациентов отмечалось уменьшение или отсутствие прогрессирования субъективных симптомов, отсутствие прогрессирования гепатоспленомегалии и снижение уровней АлАТ, АсАТ и/или билирубина более чем на 50%.

В другом исследовании установлено, что у пациентов с алкогольной болезнью печени глутатион (600 мг внутривенно капельно в течение 1 мес) через 30 дней терапии эффективно снижал показатели цитолитического и холестатического синдромов. Еще одно

исследование, проведенное в 2017 г., показало, что повышение дозы глутатиона до 1200 мг позволяет уменьшить продолжительность лечения и достичь хороших и отличных результатов у пациентов с алкогольной болезнью печени уже через 15 дней.

В нескольких исследованиях оценивали возможность и целесообразность применения глутатиона при хроническом вирусном гепатите С. Так, изучение концентрации глутатиона у лиц с хроническим вирусным гепатитом С показало, что у таких пациентов, особенно в случае ассоциации гепатита С с ВИЧ-инфекцией, отмечается системное истощение глутатиона. Было также выявлено, что активность заболевания коррелирует со степенью снижения уровня глутатиона в плазме крови. Был сделан вывод, что это истощение может быть фактором, лежащим в основе устойчивости к терапии интерферонами и антиретровирусными препаратами. Полученные данные представляют собой биологическую основу для заместительной терапии глутатионом у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

В фундаментальном исследовании была проведена оценка зависимости концентрации восстановленного глутатиона в биоптатах печени 52 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа. Было установлено, что у больных со всеми исследуемыми генотипами отмечалось снижение уровня восстановленного глутатиона по сравнению с таковым в контрольной группе. Особенно оно выражено у пациентов с генотипом 1b, что может обуславливать устойчивость к базисной терапии интерферонами. Кроме того, у пациентов с генотипом 1b было выявлено значительное снижение концентрации глутатиона в ткани печени, лимфоцитах и плазме крови, а также цитотоксической активности мононуклеаров (снижение экспрессии CD4+, CD16+, CD25+-антигенов) периферической крови по сравнению с пациентами с генотипами 2a/2c, 3a и контрольной группы. Был сделан вывод, что увеличение продукции свободных радикалов наряду с выявленными изменениями системы глутатиона при генотипе 1b может лежать в основе резистентности

к интерферонотерапии и прогрессирования поражения печени, вызванного цитопатическим действием вируса гепатита С.

В исследованиях последних лет была продемонстрирована эффективность глутатиона и при НАСГ. В частности, в одном из исследований в 2016 г. было установлено, что у больных НАСГ после 3 мес терапии пероральной формой глутатиона уровень АлАТ снизился на 52%, а уровень гамма-глутамилтрансферазы на 35%. В этом же исследовании также определяли уровень маркеров оксидативного стресса, которые у пациентов с НАСГ всегда повышены: продуктов перекисного окисления клеточных структур и наиболее показательного маркера – 8-OHdG (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин), являющегося продуктом окисления ДНК. В результате было выявлено, что пероральное применение глутатиона в суточной дозе 300 мг в течение 3 мес снижает уровень 8-OHdG в крови пациентов с НАСГ на 45%. Еще в одном исследовании у пациентов с НАЖБП изучали как уровни ферментов, так и маркеры фиброза печени: коллагена III типа (PC III) и гиалуроновой кислоты. Было установлено, что в группе глутатиона общая терапевтическая эффективность лечения по совокупности всех показателей составила 94,7%, а уровни маркеров фиброза снизились более чем в 2 раза. В связи с этим был сделан вывод, что глутатион потенциально может подавлять развитие фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

Таким образом, известные и новые исследовательские данные свидетельствуют о том, что глутатион обеспечивает многогранные плейотропные эффекты, которые находят свое широкое клиническое применение. Благодаря плейотропности эффектов глутатион (Гепавал®) эффективен почти при всех ХДЗП, что позволяет рассматривать его как один из универсальных гепатопротекторов-детоксикантов. Имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные позволяют рекомендовать глутатион (Гепавал®) к широкому применению практически при любой патологии печени.



НОВИНИ

ГЕПАТОЛОГІЯ

Гиперурикемия ассоциирована со степенью гистологической активности неалкогольной жировой болезни печени

Как известно, гиперурикемия является значимым фактором риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и может оказывать потенциальное влияние на гистологическую степень ее тяжести. Для углубления понимания взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты в крови и гистологической тяжестью заболевания ученые из США выполнили метаанализ 5 обсервационных исследований с участием в целом 777 пациентов с НАЖБП, сведения о которых содержали базы данных MEDLINE и EMBASE по состоянию на август 2016 г. Как показали полученные результаты, у пациентов с гиперурикемией и НАЖБП достоверно чаще имела место более высокая гистологическая активность заболевания, чем у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – объединенный относительный риск (ОР) составил 2,17 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,51-3,12). Как отмечают авторы метаанализа, следующей задачей, которую предстоит решить в ходе дальнейших исследований, должна стать оценка влияния терапии урикозурическими препаратами на гистологическое течение НАЖБП у пациентов с гиперурикемией.

V. Jaruvongvanich et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep; 29(9): 1031-1035

НСV-инфекция и риск развития болезни Паркинсона: данные метаанализа

Вирусный гепатит С (ВГС) в настоящее время является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Недавние эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что инфицированные вирусом гепатита С (НСV) пациенты могут быть подвержены повышенному риску развития болезни Паркинсона. Ученые из США выполнили метаанализ исследований, которые были доступны в базах данных MEDLINE и EMBASE по состоянию на май 2017 г. и содержали информацию о показателях относительного риска (ОР) развития болезни Паркинсона у пациентов с НСV-инфекцией в сравнении с таковыми у участников без нее. Из 468 найденных исследований лишь 5 (общее количество участников – 323 974) удовлетворяли критериям

включения в данный метаанализ. Его результаты продемонстрировали, что пациенты с хроническим ВГС имеют более высокий риск развития болезни Паркинсона в сравнении с участниками без НСV-инфекции – объединенный ОР составил 1,35 (95% ДИ 1,19-1,52).

K. Wijampreecha et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan; 30(1): 9-13.

Инсулинотерапия и риск развития рака печени у пациентов с сахарным диабетом: метаанализ эпидемиологических исследований

Поскольку в выполненных к настоящему времени эпидемиологических исследованиях по оценке связи между инсулинотерапией и риском развития рака печени у пациентов с сахарным диабетом (СД) были получены противоречивые результаты, исследователи из Китая предприняли попытку обобщить их с помощью метаанализа. С этой целью был проведен поиск всех релевантных эпидемиологических исследований, статьи о результатах которых были размещены в базах данных PubMed, Web of Science и Embase до 29 июня 2017 г. В результате в метаанализ было включено 5 когортных исследований и 9 исследований типа «случай-контроль», участие в которых в общей сложности приняли 285 008 пациентов с СД и в ходе которых было зарегистрировано 4329 случаев развития рака печени. При дальнейшем сравнении группы пациентов с СД, получавших инсулинотерапию, с группой больных, которым она не назначалась, была выявлена статистически значимая взаимосвязь между использованием этого метода лечения и повышением риска возникновения рака печени, при этом общий показатель ОР составил 1,90 (95% ДИ 1,44-2,50; I=76,1%). Исследователи не обнаружили гетерогенности между подгруппами, стратифицированными в зависимости от характеристик исследования и скорректированных потенциальных искажающих факторов, за исключением подгрупп, выделенных в соответствии с количеством лет последующего наблюдения в когортных исследованиях. Комбинированная оценка была надежной с позиции анализа чувствительности; также не было выявлено систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. На основании установленной ассоциации инсулинотерапии с повышенным риском

развития рака печени у лиц с СД и с учетом высокой распространенности этого заболевания, авторы метаанализа высказали мнение, что следует избегать необоснованного назначения инсулина с целью контроля уровня гликемии. Дальнейшие масштабные когортные исследования с большой выборкой могут пролить свет на связь между конкретными характеристиками инсулинотерапии (типы инсулина, дозы и длительность применения) и степенью повышения риска развития рака печени.

X.L. Liu et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan; 30(1): 1-8.

Сывороточный ферритин и неалкогольная жировая болезнь печени: существует ли связь?

В последние годы появляется все больше данных исследований, свидетельствующих о возможной взаимосвязи между уровнем сывороточного ферритина (СФ) и НАЖБП. Метаанализ 14 исследований, в которых была проведена оценка возможного наличия данной ассоциации, продемонстрировал, что более высокий уровень СФ обнаруживался в следующих категориях участников:

- у пациентов с НАЖБП в сравнении с контрольной группой (стандартизованное различие средних значений (СРСЗ) 1,01; 95% ДИ 0,89-1,13);
- у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сравнении с контрольной группой (СРСЗ 1,21; 95% ДИ 1,00-1,42);
- у пациентов с простым стеатозом печени в сравнении с контрольной группой (СРСЗ 0,51; 95% ДИ 0,24-0,79);
- у пациентов с НАСГ в сравнении с пациентами с простым стеатозом печени (СРСЗ 0,63; 95% ДИ 0,52-0,75).

Данные результаты остались без изменений после исключения из анализа тех исследований, в которых участвовали дети и подростки. Более высокий уровень СФ отмечался у взрослых пациентов с НАЖБП в сравнении с контрольной группой (СРСЗ 1,08; 95% ДИ 0,95-1,20) и у взрослых пациентов с НАСГ в сравнении с лицами с простым стеатозом печени (СРСЗ 0,74; 95% ДИ 0,62-0,87).

S.X. Du et al., Lipids Health Dis. 2017 Dec 2; 16(1): 228.

Подготовила Елена Терещенко