



Антиоксидантная защита и современные возможности лечения хронических заболеваний печени

По материалам VIII Украинской гастроэнтерологической недели (24-25 сентября, г. Днепропетровск)

Во всем мире наблюдается рост распространенности хронических заболеваний печени, что обусловлено снижением качества питьевой воды и пищи, пандемией метаболического синдрома и сахарного диабета (СД), действием гепатотоксичных ксенобиотиков и гепатотропных вирусов. Как известно, опасность хронических диффузных заболеваний печени связана с развитием цирроза, печеночной недостаточности и индукцией канцерогенеза. Этиотропная терапия жирового гепатоза и гепатитов не всегда доступна пациентам и не гарантирует полное излечение, а также может быть неприемлемой по критериям безопасности, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Поэтому и врачей, и пациентов всегда интересует возможность применения фармакологических средств, которые способствуют нормализации функциональной активности печени и замедлению прогрессирования ее патоморфологических изменений. Несколько докладов ведущих отечественных гастроэнтерологов были посвящены перспективному направлению антиоксидантной защиты при заболеваниях печени разной этиологии.



Директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов проанализировал патофизиологические особенности поражения печени при СД и обосновал применение экзогенного глутатиона для коррекции окислительно-восстановительного дисбаланса.

— При СД патологические изменения органов пищеварения связаны с дисфункцией автономной нервной системы вследствие диабетической нейропатии, дисрегуляцией секреции и действия гормонов (гастрина, соматостатина, холецистокинина, инсулина и др.), а также с электролитными нарушениями в результате уремии и кетоацидоза.

Одним из наиболее опасных осложнений метаболического дисбаланса при СД является развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая постепенно морфологически эволюционирует от стадии стеатоза до цирроза. Во-первых, это связано с избыточным поступлением свободных жирных кислот в гепатоциты, в результате чего происходит формирование жировой инфильтрации. Во-вторых, наличие инсулинорезистентности (недостаточного биологического ответа клеток печени на действие инсулина при его достаточной концентрации) способствует активации глюконеогенеза, что увеличивает поступление глюкозы в кровь. Также при инсулинорезистентности возможна гибель адипоцитов, что в конечном итоге приводит к замещению паренхимы печени соединительной тканью.

Патогенетически обоснованным методом фармакотерапии для коррекции или предотвращения последствий метаболи-

ческих изменений в органах ЖКТ, в том числе и в печени, является применение антиоксидантов. В антиоксидантной защите клеток организма значительную роль играет L-глутатион. Это трипептид, состоящий из трех аминокислот (глутамин, цистеина и глицина), который содержится в каждой клетке организма, а глутатионзависимые ферменты работают в различных ее органеллах, включая ядро, митохондрии и эндоплазматическую сеть.

В биохимической структуре L-глутатиона выделяют антиоксидантную сульфгидрильную группу (основной инструмент в реализации антиоксидантного и детоксикационного действия), изопептидную и γ -глутамилпептидную связи. Последняя обеспечивает устойчивость глутатиона к пептидазам при пероральном применении. Также антиоксидантная сульфгидрильная группа используется как донор электрона в антиоксидантных реакциях нейтрализации более 3000 токсичных окисленных субстратов в организме.

Глутатион является главным клеточным антиоксидантом, который участвует в 3 из 4 линий антиоксидантной защиты организма (В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко, 2009). На первой линии супероксиддисмутаза восстанавливает свободные радикалы (СР) кислорода с образованием перекисей. На второй линии каталаза и глутатионпероксидаза восстанавливают перекиси с образованием воды. На третьей линии глутатионпероксидаза восстанавливает органические перекиси, образующиеся при перекисном окислении липидов (ПОЛ). И на третьей, и на четвертой линии глутатионтрансфераза катализирует реакцию глутатиона с различными радикалами повреждающих веществ, образуя нетоксичные конъюгаты.

Относительно недавно на фармацевтическом рынке Украины появился новый препарат Гепавал, который содержит восстановленный глутатион. Это гепатопротектор с мощным ан-

тиоксидантным и детоксикационным действием. Гепавал выпускается в капсулах по 250 мг и применяется по 1-2 капсулы 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Суточная доза варьирует от 250 до 1000 мг в зависимости от целей терапии и тяжести патологии.

Следует отметить то, что сырье фармацевтического качества для производства Гепавала поставляет японская компания Kuowa Nakko Bio Co. — крупнейший мировой производитель субстанций для фармацевтической промышленности, который уже более 60 лет занимается внедрением в свои разработки инновационных патентованных технологий ферментации и синтеза. Производство сырья отвечает всем требованиям Японской, Европейской и Американской фармакопей.

Логотипом КQ (качество Куова) отмечена линейка очищенных аминокислот и пептидов, технология производства которых на порядок выше общепринятых стандартов в области обеспечения качества.

Гепавал рекомендован к применению при заболеваниях, ассоциированных с повышенной продукцией СР, а именно:

- при патологии печени (вирусные гепатиты, цирроз печени, жировая болезнь печени различного генеза);
- при интоксикациях любой этиологии (отравления, злоупотребление алкоголем, неконтролируемое применение лекарственных средств);
- при заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей (хронический некалькулезный холецистит, состояние после холецистэктомии, дискинезия желчного пузыря);
- при других заболеваниях ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь, болезнь Крона, хронический панкреатит);
- при онкологической патологии;
- при ВИЧ-инфекции;
- при СД.



Характеристику перспективных направлений фармакотерапии и профилактики хронических заболеваний печени представил в своем докладе **доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак**.

— Как известно, мишенью для любых гепатотропных агентов являются гепатоциты, поэтому поражение печени любой этиологии сопровождается нарушением ее структуры и функции. Однако для поражений вирусного генеза более характерны воспалительно-некротические изменения в паренхиме печени, а для токсических, генетически детерминированных и аутоиммунных заболеваний печени — жировая дистрофия, фиброз и цирроз.

Клинико-лабораторная картина хронических заболеваний печени характеризуется наличием следующих основных синдромов:

- 1) синдром холестаза (кожный зуд, желтуха, пигментация, ксантомы, стеаторея, повышение уровней прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы и общего холестерина);
- 2) синдром цитолиза (повышение уровня трансаминаз, церулоплазмينا и свободного железа);
- 3) мезенхимально-воспалительный синдром (повышение уровня гамма-глобулинов, СОЭ, аутоантител, ревматоидного фактора);
- 4) синдром портальной гипертензии (спленомегалия, асцит, расширение венозных коллатералей, портосистемная энцефалопатия, нарушение функции почек);
- 5) синдром печеночно-клеточной недостаточности (печеночная энцефалопатия, отечно-асцитический синдром, геморрагический синдром, прогрессирующая желтуха);
- 6) синдром опухолевого роста и регенерации (повышение

уровня альфа-фетопротеина и других онкомаркеров в крови).

Задачи патогенетической терапии — повлиять на доминирующие синдромы, повысить качество жизни пациента и предотвратить осложнения. На сегодняшний день современная патогенетическая терапия хронических заболеваний печени включает в себя три основных группы лекарственных средств:

1) иммунодепрессанты (глюкокортикоиды, цитостатики), которые замедляют созревание иммунокомпетентных лимфоцитов, повышают активность Т-супрессоров, уменьшают титр антител к специфическому печеночному липопротеину, обладают противовоспалительным действием, уменьшают процесс развития соединительной ткани в печени, оказывают стимулирующее действие на синтез альбуминов в гепатоцитах;

2) иммуномодуляторы, которые нормализуют течение иммунологических реакций, стимулируют Т-супрессоры, уменьшают выработку антител и циркулирующих иммунных комплексов;

3) гепатопротекторы, которые способствуют нормализации функциональной активности гепатоцитов.

При негативном влиянии определенных факторов внешней (токсины, алкоголь, медикаменты, стрессы) и внутренней среды (воспалительные процессы, атеросклеротические изменения, ишемические состояния) наблюдается образование избыточного количества СР, прежде всего кислорода, который имеет на внешней оболочке неспаренный электрон. СР обладают высоким агрессивным воздействием на ткани и клетки организма, так как способны повреждать биомолекулы (белки, фосфолипиды мембран, ДНК). Оксидативный стресс в первую очередь оказывает негативное влияние на печень: нарушаются практически все ее функции, активируются фибро- и канцерогенез, наблюдается прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности.

Также в условиях оксидативного стресса наблюдается истощение антиоксидантных систем, прежде всего глутатиона — главного клеточного антиоксиданта. У пациентов с алкогольным и неалкогольным стеатозом печени, а также вирусными гепатитами В и С наблюдается снижение уровня глутатиона.

Важно отметить то, что коррекция функционального состояния гепатоцитов должна повышать эффективность этиотропной терапии. В связи с этим препараты, нормализующие функции печени, играют основополагающую роль в патогенетической терапии.

Среди гепатопротекторов, которые наиболее часто используются для лечения и профилактики хронических заболеваний печени, выделяют гепатопротекторы растительного происхождения, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты и их производные. К последним относят адеметионин и глутатион, которые играют ключевую роль в метаболических процессах в печени и тесно взаимосвязаны между собой.

Глутатион — наиболее изученный антиоксидант, интерес к которому продолжает расти. Так, на сайте Национальной медицинской библиотеки США насчитывается более 116 тыс. исследований по результатам поиска «glutathione».

Глутатион эффективно устраняет последствия оксидативного стресса, препятствуя повреждению клеток и прогрессированию хронических заболеваний печени. Система глутатиона обеспечивает защитное действие с помощью трех составляющих:

- антиоксидантной защиты, которая реализуется путем связывания СР и восстановлением других антиоксидантов (витаминов С и Е);
- детоксикации за счет нейтрализации токсинов ЖКТ до их абсорбции и выведения токсинов и химических веществ, которые уже абсорбировались и циркулируют в организме;
- иммуномодуляции за счет стимуляции естественных киллеров (NK-клеток) и активации Т-лимфоцитов.

Доказано, что применение глутатиона в комплексной терапии хронических заболеваний печени улучшает показатели печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы даже через несколько месяцев после окончания лечения. Одновременно эффективность терапии глутатионом подтверждается уменьшением концентрации малонового диальдегида — маркера повреждения гепатоцитов (P. Dentico et al., 1995).



Заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева осветила актуальные вопросы эпидемиологии, а также этиотропной и патогенетической терапии хронических заболеваний печени.

— Согласно данным Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) около 29 млн европейцев страдают различными диффузными заболеваниями печени, которые занимают 5-е место среди главных причин смертности. В постсоветских странах ежегодно регистрируют от 500 тыс. до 1 млн случаев хронических заболеваний печени. В то же время около 10 млн европейцев являются носителями вируса гепатита, при этом из них больше 8 млн инфицированы вирусом гепатита С.

Что касается алкогольной болезни печени (АБП), то это вторая по частоте после вирусного гепатита С (ВГС) причина трансплантации печени. При злоупотреблении алкоголем антитела к вирусу (HCV-Ab) выявляются в 7 раз чаще, чем в общей популяции. А у пациентов с ВГС, злоупотребляющих алкоголем, риск формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 8,3 раза выше, чем в общей популяции (В.Т. Ивашкин, 2011). Это объясняется тем, что этанол индуцирует развитие оксидативного стресса, а ВГС способствует его персистенции (В. McCartney, 2010).

Как известно, ВГС относится к заболеваниям, в патогенезе которых одним из ключевых факторов является избыточное образование СР при экспрессии нуклеокапсидного белка (core protein), что рассценивается как ответная реакция гепатоцитов на экспрессию основных белков вируса. В условиях оксидативного стресса включается антиоксидантная защита организма, однако при этом повышенный расход антиоксидантов быстро приводит к их истощению. Прежде всего, резко снижаются запасы главного клеточного антиоксиданта — глутатиона, который отвечает за нейтрализацию СР и не может синтезироваться пораженной печенью. Это приводит к повреждению митохондриальных мембран и неспособности митохондрий вырабатывать энергию для поддержания жизнеспособности клетки, в результате чего клетка, как правило, погибает. Наряду с экспрессией цитокинов (фактор некроза опухоли, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста), активацией клеток Купфера оксидативный стресс приводит к персистенции вирусной инфекции, поэтапному формированию фиброза, цирроза и ГЦК.

К факторам риска развития и распространения хронических заболеваний печени относят расширение миграционных процессов, климатический и экологический стрессы, синдром апноэ во сне, накопленный ранее внушительный резервуар хронически инфицированных лиц, а также бессимптомное течение заболеваний (S. Robert et al., 2015; K. Jounossi et al., 2011). Прогрессированию морфологических изменений печени способствуют поливирусные микст-инфекции, ВИЧ-инфицирование, алкоголь, наркотические и психотропные средства, увеличение доли инвазивных медицинских процедур, полипрагмазия, гепатотоксичность некоторых лекарств, другие ксенобиотики (J.K. Dormann et al., 2010).

Существующая этиотропная терапия не всегда гарантирует излечение. Так, многие пациенты с хроническим ВГС могут быть резистентными к терапии интерферонами. Около 25% таких больных, впервые получающих лечение, и до 70% пациентов, ранее принимавших противовирусную терапию, демонстрируют отсутствие положительного ответа на применение стандартной противовирусной терапии с препаратами интерферона (V. Soriano et al., 2013).

Многие пациенты, особенно с коморбидными состояниями, имеют абсолютные или относительные противопоказания к этиотропной терапии. С позиций доказательной медицины в случае невозможности применения противовирусной терапии рекомендовано использование таких методов, как флеботомия (в качестве коррекции синдрома перегрузки железом), прием препаратов УДХК и глицирризиновой кислот, обладающих противовоспалительным и антифибротическим эффектами. Следует отметить, что комбинация флеботомии и приема УДХК значительно лучше снижает уровень АЛТ у пациентов с вторичным гемохроматозом (синдромом перегрузки железом) на фоне хронического ВГС (V. Carreno, 2014).

Постоянное увеличение распространенности заболеваний печени разного генеза обуславливает необходимость изучения имеющихся и одновременный поиск новых эффективных гепатопротекторных средств.

Из обширного арсенала гепатопротекторов на фармацевтическом рынке Украины заслуживает внимания такой препарат, как Гепавал. Его действующим компонентом является глутатион, который способен возмещать дефицит эндогенного глутатиона при заболеваниях печени разной этиологии.

Так, в одном из клинических исследований изучался уровень восстановленного глутатиона в биоптатах печени пациентов с АБП и НАЖБП. В результате отмечалось значительное снижение внутрипеченочной концентрации глутатиона в обеих группах в сравнении с контролем ($p < 0,001$) (E. Altamar et al., 1988).

Еще в одном клиническом исследовании изучался уровень восстановленного глутатиона в биоптатах печени пациентов с различными генотипами хронических ВГС ($n=52$). Было показано, что наибольшее снижение уровня глутатиона характерно для генотипа 1b и ассоциировано с устойчивостью к базисной терапии интерферонами. Увеличение продукции СР 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 (G. Barbaro, 1999).

В нашем исследовании изучалась динамика показателей первичных и вторичных продуктов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты у больных с неалкогольным стеатогепатитом до и после применения Гепавала в комплексной терапии. После проведенного курса лечения отмечалось достоверное повышение уровня в плазме крови таких показателей, как общая антиоксидантная активность и уровень жирорастворимых витаминов А и Е. Такие результаты свидетельствуют об эффективности и целесообразности использования гепатопротекторов (в частности, Гепавала) в лечении хронических заболеваний печени.

Таким образом, включение в комплексную терапию препаратов с антиоксидантным механизмом действия при хронических заболеваниях печени разной этиологии является патогенетически обоснованным методом лечения, способствующим урегулированию метаболического дисбаланса, стабилизации морфологического и функционального состояния печени.

Подготовила **Людмила Онищук**

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 (Е 470), диоксид кремния (Е 551);
оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), оксиды железа - черного, красного и желтого (Е 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, отравлениях 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 вра-

чом.

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.