

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, А.И. Чернобай, к.м.н., кафедра гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии, последипломного образования

# Хронические заболевания печени: новые возможности отечественной гепатопротекции



Т.Д. Звягинцева

**Х**ронические заболевания печени (ХЗП) занимают одно из ведущих мест в структуре причин временной или стойкой утраты трудоспособности и смертности различных групп населения, имеют неблагоприятное прогрессирующее течение и выраженную тенденцию к росту.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество больных с различной гепатобилиарной патологией превышает 2 млрд человек, смертность от ХЗП за последние 20 лет увеличилась вдвое. В Украине за последние 10 лет распространенность ХЗП (особенно хронических гепатитов и циррозов) возросла более чем в 2,5 раза [6, 13].

В современных условиях значительно расширился спектр экзогенных токсических факторов, влияющих на печень: суррогатный алкоголь, ксенобиотики (искусственные красители и консерванты в пищевых продуктах, лекарственные препараты с токсическими эффектами), чрезмерное содержание в рационе жиров, дефицит пищевых антиоксидантов, наличие ГМО в продовольственных продуктах, а также инфекции, вызванные гепатотропными вирусами, микотические, паразитарные инвазии [7, 8].

Они вызывают повреждение печени, разрушая биомембраны гепатоцитов, поражая митохондрии, инициируя агрессивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитие оксидативного стресса, что проявляется снижением энергетического потенциала печеночных клеток, дефицитом эндогенных фосфолипидов, дисфункцией митохондрий, снижением дезинтоксикационной, антиоксидантной функций печени, нарушением белкового и липидного обмена. В условиях отрицательного экологического воздействия на организм необходимо обеспечить структурно-метаболическую и регенераторную целостность печеночных клеток и самого органа [8].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и метаболические нарушения, вирусные гепатиты (микст- и коинфекции), алкогольные гепатиты, лекарственные токсические гепатиты — эти патологии являются приоритетными среди хронических диффузных заболеваний печени.

НАЖБП приобретает все большее значение в структуре не только гастроэнтерологической, но также кардиологической и общетерапевтической патологии. Патогенетически обоснованной является ее связь с избыточной массой тела и ожирением, гиперлипидемией, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом 2 типа. При этом печень часто является мишенью: наблюдаются отложение липидов в печени, липотоксичность, воспалительный процесс, оксидативный стресс. МС, НАЖБП и сердечно-сосудистые риски являются междисциплинарной проблемой XXI века, требующей своевременной комплексной патогенетической терапии.

В последние годы существенно возросло значение лекарственных поражений печени, что объясняется либерализацией доступа населения к лекарственным препаратам безрецептурного отпуска и их агрессивной рекламой при отсутствии адекватной информации о возможном побочном действии. Медикаментозное поражение печени является причиной госпитализации 2-5% пациентов с желтухой и 10-20% — с острой печеночной недостаточностью.

Токсическая нагрузка на печень увеличивается в условиях длительного приема лекарственных препаратов с гепатотоксическими свойствами (химиотерапевтических средств, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в частности парацетамола, и многих других), а также с развитием новых направлений терапии вирусных гепатитов, предполагающих продолжительный прием противовирусных препаратов, косвенной мишенью фармакодинамического действия которых в ряде случаев являются печень и гепатоциты.

В связи с этим клиницистам нередко приходится сталкиваться с токсическими (включая ассоциированные

с медикаментозной терапией) поражениями печени: острым аутоиммунным гепатитом (наиболее тяжелая форма лекарственного поражения печени), митохондриальными цитопатиями, НПВП-гепатопатиями, протекающими с повышенными показателями цитолиза и холестаза.

Согласно статистике, только от побочных эффектов применения медикаментозных средств в мире ежегодно страдают 1 млн человек, причем в 180 тыс. случаев именно указанный феномен является непосредственной причиной летального исхода.

Печень выполняет ряд функций, критически важных для поддержания нормальной жизнедеятельности организма. Она обеспечивает его метаболические, энергетические, пластические потребности; выполняет синтетическую, гомеостатическую, дезинтоксикационную функцию (защиту организма от «экологической агрессии среды», в том числе и эндогенной) [6, 7].

**Клиническая картина ХЗП часто неспецифична, проявляется астеническим синдромом (он является ведущим при патологии печени независимо от этиологического фактора), а также дискомфортом в области правого подреберья, разнообразными диспепсическими симптомами, гепатомегалией, желтухой с изменениями функциональных проб печени.**

Медикаментозное лечение ХЗП должно быть направлено на контроль метаболических и сосудистых факторов риска, нормализацию функционального состояния печени. С этой целью широко применяются гепатопротекторы — препараты преимущественно естественного происхождения, восстанавливающие структурно-функциональную целостность мембран гепатоцитов и их органелл и повышающие устойчивость клеток печени к повреждающему действию эндогенных факторов и токсичных ксенобиотиков.

Определяющими факторами при выборе гепатопротекторов являются преобладание тех или иных патогенетических механизмов в основе метаболических нарушений в печени, превалирование одного из биохимических синдромов печени, результаты верификации диагноза.

Особое место в группе гепатопротекторов занимают препараты аминокислот (бетаин, аргинин, орнитин, глутамин, метионин), оказывающие разнонаправленное лечебное действие.

В 2014 г. на фармацевтическом рынке Украины появился отечественный гепатопротектор, содержащий две аминокислоты (аргинин и бетаин), — Гепаргин («Фармак») в виде раствора для перорального применения. Каждый флакон Гепаргина (10 мл) содержит аргинина цитрата нейтрального 1000 мг, бетаина гидрохлорида 500 мг, бетаина 500 мг. Препарат назначается по 1-3 флакона в сутки после приема пищи, содержание 1 флакона разводится в половине стакана воды и принимается перорально. Гепаргин обладает выраженным антиастеническим, дезинтоксикационным, метаболическим, энергосберегающим, общеукрепляющим действием.

Аргинин — условно незаменимая аминокислота с широким спектром биологических свойств, предшественник синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин, субстрат для синтеза оксида азота (NO).

Поступивший с пищей L-аргинин всасывается в тонком кишечнике и транспортируется в печень, где основное его количество утилизируется в орнитинном цикле. Дополнительное введение L-аргинина

приводит к усилению метаболизма в орнитинном цикле и сопровождается выраженным увеличением детоксикации аммиака. Часть L-аргинина, не метаболизовавшегося в печени, используется как субстрат для продукции NO.

В физиологических условиях синтез NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтазы (NO-synthase — NOS), вторым продуктом реакции является L-цитруллин [1, 2, 12, 14, 16, 17].

Эндотелиальной NOS (eNOS) отводится ведущая роль в обеспечении постоянного базисного уровня NO. Последний является локальным тканевым гормоном, который ассоциируется с реализацией механизмов эндотелиальной цитопротекции и поддержанием сосудистого гомеостаза, физиологической регуляцией артериального давления, стимуляцией ангиогенеза [4, 9, 12, 14, 25].

Роль NO в поддержании сосудистого гомеостаза сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза, оксидативных процессов. NO присущи ангиопротекторные свойства, противовоспалительные эффекты, такие как ингибирование экспрессии молекул межклеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecules 1 — молекулы межклеточной адгезии 1 типа), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules 1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа) и тканевого фактора; ингибирование высвобождения хемокинов, таких как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1), блокирование агрегации тромбоцитов, что оказывает фибринолитический эффект. NO является мощным периферическим вазодилатором [9, 14, 16, 17, 19].

Внеклеточный L-аргинин может быстро захватываться эндотелиальными клетками для синтеза NO. При низких концентрациях в плазме крови L-аргинин избирательно улучшает эндотелиальную функцию; при средних — может оказывать прямую вазодилатацию вследствие стимуляции секреции инсулина и гормона роста; в случае высоких — вызывает неспецифическую вазодилатацию.

При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных и др.) способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, сосудосуживающих, напротив, сохраняется или увеличивается (то есть формируется состояние, определяемое как эндотелиальная дисфункция).

L-аргинин выступает как предшественник креатина, стимулятор иммунопоэза, способствует резкому повышению активности НК-клеток, увеличивает потенциальные возможности тимуса и повышает антибактериальную активность нейтрофилов [14]. Также L-аргинин увеличивает активность Т-клеточного звена иммунитета, повышает синтез ДНК в Т-лимфоцитах, снижает выброс провоспалительных цитокинов (интерлейкина 8), уровень растворимых рецепторов фактора некроза опухоли.

Аргинин усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, улучшает функции и морфологические характеристики энтероцитов [12]. Эта аминокислота применяется в практике гепатологов с 1950-1960 гг. Аргинин усиливает обезвреживание аммиака в печени, способствуя превращению последнего в мочевины, а также связывает токсичные ионы аммония, образуяся при катаболизме белков в печени.

Одной из точек приложения механизма действия L-аргинина считают его антиоксидантный эффект, в результате которого снижается активность ПОЛ и повреждающее влияние свободных радикалов на органы. L-аргинин обладает гепатопротекторными

свойствами, снижая вязкость зон белково-липидного контакта и повышая активность P450, обеспечивающего детоксикационную функцию печени, в том числе окисление ксенобиотиков [1, 9, 40].

Получены неоспоримые доказательства влияния аргинина на увеличение артериального кровотока в печени, уменьшение венозного сопротивления в системе портальной вены, улучшение процессов печеночной микроциркуляции, уменьшение гипоксии ткани печени [9].

Гиперхолестеринемия, наблюдаемая при метаболических заболеваниях и НАЖБП, усиливает апоптоз эндотелиоцитов, снижает синтез NO, способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции.

В морфологических исследованиях было доказано, что аргинин значительно уменьшает выраженность жировой дистрофии гепатоцитов, некроза, воспаления и фиброза печени. С помощью иммуногистохимического анализа продемонстрировано, что *in vivo* аргинин уменьшает индуцированные этанолом перипеллюлярный фиброз и коллагенообразование в печени [1, 2, 12].

Наличие донатора NO является патогенетическим обоснованием для назначения L-аргинина больным с циррозом печени и портальной гипертензией. В процессе лечения у больных значительно улучшаются показатели портальной и печеночной гемодинамики и микроциркуляции (в частности, увеличивается объемная скорость кровотока в воротной вене), уменьшается степень гипоксии гепатоцитов [12, 25].

Изучение влияния аргинина на этанолиндукционное поражение печени продемонстрировало достоверные гистологические изменения в печени в виде уменьшения стеатоза, снижения интенсивности воспалительных изменений и фиброза печени по сравнению с теми, кто прекратил прием этанола. Подобные положительные морфологические изменения сопровождалось достоверным улучшением биохимических маркеров заболевания [32]. Показано влияние интраперитонеального введения L-аргинина в дозе 250 мг/кг на течение печеночной недостаточности, что сопровождалось повышением уровня нитритов/нитратов в крови посредством активации NOS [1].

Если запасы L-аргинина в организме динамичны, то индуцибельная NOS (iNOS) способствует синтезу большого количества NO. В случае, когда израсходованы все резервы эндогенного L-аргинина, iNOS способствует появлению агрессивных радикалов (синглетного кислорода, перекиси водорода и др.), что приводит к активации ПОЛ. Этот процесс завершается разрушением клеточных мембран, ядерного аппарата клеток и их органелл, деструктивными процессами в тканях и органах [12].

Результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения L-аргинина как активного донатора NO в клинической практике при разнообразной патологии [1, 14].

Имеющиеся на сегодня данные доказательной медицины позволяют считать, что введение L-аргинина улучшает эндотелиальную функцию при стенокардии, сердечной недостаточности, патологии печени, гиперхолестеринемии [1, 2, 8, 9, 12, 16, 17]. L-аргинин влияет на регуляцию моторики, опорожнение желчного пузыря [12, 25].

Усиленный синтез NO под влиянием L-аргинина уменьшает степень некроза и апоптоза путем ослабления

экспрессии Bcl-2 при повреждении печени вследствие ишемии/реперфузии. Аргинин также оказывает протекторное действие на гепатобилиарную систему и положительное влияние на ультраструктуру поврежденной печени у экспериментальных животных [19].

При длительном пероральном приеме L-аргинин влияет на давление в нижнем пищеводном сфинктере путем снижения базального постпрандиального давления и подавления физиологического постпрандиального повышения давления. Кроме того, он способен увеличивать остаточный объем желчного пузыря [25, 36, 38].

Доказана важная роль эндогенно синтезируемого NO в гастропротекции при разных типах поражений слизистой оболочки. Основным механизмом при этом является, очевидно, высокая способность NO усиливать кровоснабжение пораженных тканей [12, 13, 25].

Аргинин может увеличивать активность симпатической и парасимпатической нервной системы, что подтверждается аргинининдуцированным повышением уровня серотонина [1, 9].

**В гастроэнтерологии назначение L-аргинина оправданно при гепатозах, гепатитах и циррозах печени, воспалительных заболеваниях кишечника, дискинезии желчевыводящих путей. Клиническая эффективность L-аргинина в гепатологической практике не вызывает сомнений. Можно сделать вывод, что данная аминокислота является перспективным источником для получения новых гепатопротекторов.**

Особое внимание следует обратить на эффективность L-аргинина при таких клинически тяжелых состояниях, как травмы, ожоги, голод, стрессы, астения и т. п., когда нарушается синтетическая функция печени. Результаты доклинических испытаний позволяют обосновать его эффективность при гипотермии и гипоксии. Так, L-аргинин способствовал нормализации показателей ПОЛ и антиоксидантной системы у крыс в условиях глубокой гипотермии [1, 2, 25].

Таким образом, убедительно доказано благоприятное влияние L-аргинина при заболеваниях печени, при этом аминокислота не вызывает серьезных побочных эффектов на фоне указанной патологии [1].

Одним из важных свойств L-аргинина является способность обеспечивать восстановление организма при астении, которая значительно ухудшает качество жизни больных, приводит к снижению трудоспособности. Аргинин субстратно активирует клеточный метаболизм, регулирует содержание глюкозы крови во время мышечной нагрузки и уменьшает молочнокислый ацидоз, улучшает работу мышц, обладает ноотропным действием, препятствует изменениям обмена медиаторных аминокислот под воздействием стресса, повышает фосфорилирование ряда белков [1, 8, 13].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о благоприятном соотношении польза/риск при применении L-аргинина в качестве терапии широкого спектра заболеваний.

Бетаин – триметильное производное глицина – выступает в качестве донатора метильной группы для превращения гомоцистеина в метионин и, возможно, является единственным источником метильных групп для этого ключевого метаболического пути в условиях дефицита кобаламина или фолиевой кислоты [9, 13]. Дефицит ферментов фолатного цикла и превращения гомоцистеина в метионин приводит к накоплению триглицеридов в печени [9, 22, 26, 37].

Бетаин способен заменить S-аденозилметионин в качестве донора метильных групп для продукции фосфатидилхолина – неотъемлемого компонента липопротеинов очень низкой плотности. Эта аминокислота участвует в биосинтезе фосфолипидов, способствует предупреждению жировой дистрофии печени при несбалансированном рационе (с высоким содержанием жиров) и злоупотреблении алкоголем [9, 20, 36, 39, 43].

У пациентов, страдающих неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), может наблюдаться дефицит бетаина, обусловленный поступлением свободных жирных кислот, подавляющих субстанции для синтеза фосфатидилхолина, что в результате приводит к жировой инфильтрации печени [26, 37].

В ряде экспериментальных работ, проведенных на лабораторных крысах, у которых моделировали токсическое поражение печени с помощью хлороформа, липополисахаридов, метотрексата и тетрахлорида углерода, показано положительное влияние бетаина на активность цитолитического синдрома и гистологическую активность ткани печени [9].

В эксперименте бетаин вызывал значимое увеличение секреции желчи у крыс, а также повышение содержания желчных кислот и нормализацию липидного метаболизма в сыворотке крови у кроликов с экспериментальным атеросклерозом. Предполагают, что трансформация холестерина в желчные кислоты является одним из механизмов антиатеросклеротического действия бетаина [9].

Длительное (в течение 12 мес) лечение бетаином у пациентов с НАСГ сопровождалось достоверным снижением уровня трансаминаз, улучшением гистологических показателей (степени стеатоза, некротических и воспалительных изменений и стадии фиброза), при этом переносимость терапии была хорошей [9].

Установлено достоверное снижение давления в воротной вене, увеличение скорости портального кровотока у больных с застойной гепатопатией на фоне хронической правосторонней сердечной недостаточности, принимавших перорально комбинацию аргинина и бетаина в дозе 8 г/сут на протяжении 2 мес [9].

S. Mukherjee и соавт. [36] представили данные перспективного исследования лечения бетаином 23 больных НАСГ (пациенты получали безводный бетаин в дозе 10 г 2 р/сут, растворенный в апельсиновом соке, в течение одного года). Результаты статистического анализа всех рандомизированных участников продемонстрировали улучшение или нормализацию значений аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы у 62,9% пациентов, щелочной фосфатазы – у 60% и гомоцистеина – у 45,7% больных. Кроме того, при гистологическом исследовании отмечались улучшение стеатоза у 57,1% участников, улучшение или стабилизация воспалительного процесса у 60%, улучшение или стабилизация фиброза у 62,9% пациентов.

Авторы сделали вывод о том, что применение комбинации аминокислот привело к заметному улучшению симптомов стеатоза печени, уменьшению степени воспаления, стадии фиброза и к нормализации биохимических показателей печени, особенно аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Еще один интересный вывод заключается в способности бетаина улучшать уровни гомоцистеина, что было достигнуто у 57% пациентов. Поскольку гипергомоцистеинемия считается суррогатным маркером МС и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, это открытие может быть клинически значимым, так как на основании результатов последних исследований было установлено, что наиболее распространенной причиной смерти в этой популяции пациентов является кардиоваскулярная патология [9].

Z. Wang (2010) и другие исследователи сообщили, что введение бетаина в качестве добавки мышам с ожирением вызвало улучшение гистологических показателей печени вследствие улучшения сигналов инсулиновых рецепторов в адипоцитах и коррекции нарушенного синтеза адипокина [43].

Результаты более позднего исследования E. Kathirvel (2010) продемонстрировали, что бетаин выступает в качестве профилактического и терапевтического средства у мышей с экспериментальной НАЖБП за счет улучшения фосфорилирования белков субстрата инсулинового рецептора I и, как следствие, улучшения нисходящих сигнальных путей глюконеогенеза и синтеза гликогена. Авторы пришли к выводу, что бетаин может быть успешно использован при лечении НАСГ [28].

Таким образом, многогранное фармакологическое действие и плейотропные эффекты аминокислот L-аргинина и бетаина, входящих в состав отечественного гепатопротекторного комплекса Гепаргин, позволяют расценивать его как универсальный гепато- и цитопротектор при ХЗП и коморбидной патологии (ассоциации с сердечно-сосудистой патологией, метаболическими нарушениями).



Висновок СЕЕ № 05.03.02Н04/29633 від 30.04.2014. Не є лікарським засобом. Інформація призначена для фахівців медичної та фармацевтичної сфер діяльності та для розповсюдження на спеціалізованих заходах з медичної тематики. Перед використанням уважно ознайомтеся з інформацією, що міститься на листку-вкладішці. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою виробника: ПАТ Фармак, 04080, Україна, м. Київ, вул.Фрунзе, 63. Тел.: (044) 496-87-87, ел. пошта info@farmak.ua, сайт www.farmak.ua