

Г.А. Анохина, д.м.н., профессор, В.В. Харченко, кафедра гастроентерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Митохондриальные нарушения, их роль в патогенезе жировой болезни печени и особенности лечения

В настоящее время большое внимание в патогенезе заболеваний уделяется состоянию митохондрий. Повышенный интерес обусловлен открытием роли митохондрий в процессах энергетического обеспечения процессов, отвечающих за воспроизведение, функции и жизнедеятельность всех органов и тканей. Большинство исследователей признают, что митохондрии являются потомками эубактерий, которые при зарождении жизни внедрились в первобытные клетки и постепенно превратились в эндосимбионтов. Подтверждением этого предположения является то, что митохондрии – единственные органеллы клеток, которые сохранили часть своего генома в эволюционном процессе развития жизни животных и человека. Часть генома была передана ядру хозяина, который предоставляет митохондриям место обитания, используя в свою очередь энергию, запасаемую в продукте жизнедеятельности митохондрий в виде АТФ.

В процессе симбиоза митохондрии утратили значительную часть самостоятельности, в результате чего их функционирование мало зависит от собственной ДНК. Большая часть митохондриальных белков кодируется в ядрах клеток и доставляется в митохондрии из цитоплазмы, поэтому жизнедеятельность митохондрий зависит от обеспечения клетки необходимыми компонентами. Митохондрии находятся в процессе постоянного обновления, особенно это касается клеток нервной системы, мышечных волокон, миокарда, почек, печени.

Основными биохимическими процессами, имеющими отношение к энергетическому обмену и происходящими в митохондриях, являются: цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), бета-окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование. Любой из указанных процессов может нарушаться и быть причиной митохондриальной недостаточности. Врожденная митохондриальная патология, различные токсины, инфекции, стрессы, дефицит регуляторных пептидов, коферментов, нарушения транспортных систем могут приводить к развитию митохондриальной недостаточности. Кроме продукции энергии для клеток, митохондрии участвуют во внутриклеточной сигнализации, апоптозе, промежуточном метаболизме, а также в обмене аминокислот, липидов, холестерина, стероидов и нуклеотидов.

Биохимические процессы в митохондриях протекают с участием кислорода с образованием молекул, обладающих чрезвычайно высокой реакционной способностью благодаря наличию не спаренных электронов на внешней орбите. Часть таких молекул клетка использует в своих целях. Однако свободные радикалы, обладая способностью окислять любые биомолекулы, имеют высокую разрушительную силу. В противовес этому клетка в процессе эволюции выработала высокоспециализированную и эффективную систему антиоксидантной защиты. К свободным радикалам, которые клетка использует «для себя», относятся семихиноны, супероксид-анион-радикал кислорода, монооксид азота. Семихиноны представлены анион-радикалами, образующимися в качестве побочного продукта окислительно-восстановительных реакций. Постоянно образуясь на внутренних мембранах митохондрий, они являются самыми распространенными свободно-радикальными молекулами в организме.

Супероксид-анион-радикал кислорода образуется из 2-5% молекул кислорода, участвующих в тканевом дыхании.

Монооксид азота синтезируется многими клетками организма под действием специальных ферментов – NO-синтаз.

Вышеуказанные радикалы, которые получили название первичных, используются клетками в своих целях. Образование

первичных радикалов контролируется специальными ферментными системами. При определенных условиях из первичных радикалов образуются вторичные радикалы – радикал гидроксила и радикалы окисленных липидов, оказывающих разрушительное действие на организм. Выделяют также третичные радикалы – это радикалы антиоксидантов, которые могут быть полезными или вредными для организма в зависимости от ряда условий. В условиях интоксикации, при гипоксии, действии некоторых металлов усиливается образование свободно-радикальных молекул, которые не успевают обезвредить антиоксидантные системы, и они оказывают повреждающее действие на окружающие структуры, прежде всего на митохондрии. Повреждение митохондрий приводит к еще большей биоэнергетической и функциональной недостаточности, деструкции клеточных структур, некрозу и апоптозу клеток.

Свободные радикалы играют огромную роль в старении митохондрий и клеток. Агрессивная среда вокруг митохондрий при значительном увеличении их количества и нарушении функции может быть одним из факторов развития деструктивных изменений в клетках. Высокая скорость обновления и короткая продолжительность жизни митохондрий создают возможность для их восстановления.

На основании результатов исследований последних лет возникло предположение о наличии различных типов индивидуального энергетического статуса организма и скрытых форм его недостаточности, что снижает адаптивные возможности, увеличивает риск развития заболеваний. Митохондриальные цитопатии усугубляют течение различных заболеваний и требуют назначения энерготропной терапии. Митохондриальные цитопатии могут быть наследственными и приобретенными. Наследственные характеризуются тяжелыми поражениями мышечной, нервной и других систем в детском возрасте. В настоящее время накоплен клинический опыт применения энерготропной терапии в лечении наследственных митохондриальных заболеваний и получены положительные результаты. В лечении большинства хронических заболеваний различных органов и систем энерготропная терапия используется недостаточно и мало изучена.

К наиболее характерным признакам митохондриальных цитопатий относят сниженную толерантность к физической нагрузке, гипотонию, миопатию, нарушения сердечного ритма, гипертрофическую миокардиопатию, атрофию зрительного нерва, пигментную ретинопатию, деменцию, расстройства психики, аксональную нейропатию, нарушения двигательной функции желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет и др. Особенностью нарушений энергетического обмена является их комплексность и высокая вероятность одновременного выявления

в различных органах и системах. Повреждения тех или иных органов при полисистемной митохондриальной недостаточности тем значительнее, чем выше зависимость органа от энергетического обеспечения. Наиболее часто отмечается сочетание поражения нервной системы от умеренного астенического синдрома до тяжелых энцефалопатий и полиневропатий, нарушения со стороны сетчатки, снижения слуха, изменений миокарда от умеренных нарушений ритма до дилатационных кардиомиопатий, скелетных мышц от слабовыраженной мышечной слабости до миопатии.

Митохондриальная дисфункция приводит к недостаточности энергообеспечения клеток печени, нарушению обменных процессов, дальнейшему развитию клеточного повреждения, вплоть до гибели клетки. Выраженность патологического процесса в печени связана со степенью зависимости печеночных клеток от эффективности аэробного окисления. Анализ клинических проявлений острых и хронических заболеваний печени указывает на то, что в клинике хронических гепатитов независимо от этиологии заболевания на первый план выходят явления митохондриальной цитопатии – повышенная усталость, астенический синдром, нарушения сна, психоэмоциональная лабильность, мышечная слабость и непереносимость физических нагрузок, склонность к тахикардии.

В лечении заболеваний печени используется большая группа препаратов, которые принято называть метаболическими – это аминокислоты, пептиды, витамины и витаминоподобные вещества, эссенциальные фосфолипиды. Однако не всегда указанные лекарственные средства обладают достаточным энерготропным потенциалом. Наибольшее значение в этом отношении имеют препараты, воздействующие на процессы, происходящие в универсальных клеточных органеллах (митохондриях) и непосредственно влияющие на внутриклеточные окислительные процессы анаэробного и аэробного окисления.

Назначение энерготропной терапии определяется выбором соответствующих лекарственных средств и их дозой. Основной энерготропной терапией является полноценное качественное питание. Пищевые вещества используются в качестве источника субстратов для энергии транспортных, регуляторных и антиоксидантных компонентов. Применяя отдельные кофакторы, например витамины, можно успешно устранить дефицит или повышенные индивидуальные потребности митохондрий в отдельных веществах. Митохондриальные нарушения чаще включают несколько патологических повреждений различных звеньев энергетического обмена, поэтому при проведении энерготропной терапии желательнее использовать комплексный подход к выбору энерготропных средств. В связи с этим наиболее



Г.А. Анохина

эффективными могут быть комплексы энерготропных препаратов, обладающие способностью воздействовать сразу на несколько ключевых этапов клеточного энергообмена. При этом на первое место по значимости выдвигаются такие препараты, как L-карнитин, коэнзим Q₁₀, оротат калия, витамины группы В.

К заболеваниям, тесно связанным с нарушениями энергетического обмена, относят алкогольный и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Среди причин жировой болезни печени выделяют длительный дефицит в рационе полноценного по аминокислотам белка, быструю потерю массы тела, алкоголь и другие токсины, длительное парентеральное питание, прием эстрогенов, глюкокортикоидов, а также врожденные дефекты β-окисления жирных кислот, дефицит β-анти-трипсина. Одним из основных механизмов развития жировой дистрофии печени различного генеза является нарушение структуры и функции митохондрий. Митохондриальные нарушения включают функциональные и биохимические изменения обмена белков, жиров, углеводов, снижение активности ферментов дыхательной цепи. Экспериментальные исследования при введении крысам ингибитора активности ферментов дыхательной цепи митохондрий и β-окисления жирных кислот показали, что степень нарушения морфологической структуры печени этих животных была такой же, как у больных со стеатозом и стеатогепатитом. Исследование электронно-микроскопической структуры гепатоцитов у больных с неалкогольной жировой дистрофией печени выявило увеличение и набухание митохондрий, снижение плотности их матрикса, изменения в структуре митохондриальной ДНК. Анализ арсенала гепатопротективных средств, используемых для лечения больных с заболеваниями печени, показал, что препарат Гепадиф® благодаря наличию в своем составе карнитина, оротата, рибофлавина, пиридоксина можно отнести к гепатопротекторам с энерготропным механизмом действия.

Материалы и методы

Нами обследовано две группы больных с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ). Состояние энергетического обмена оценивалось путем определения в крови больных содержания макроэргических соединений, а именно АТФ, АДФ и АМФ в гомогенатах эритроцитов периферической крови, методом тонкослойной хроматографии с вычислением энергетического заряда клеток по формуле $E3 = \text{АТФ} / (\text{АДФ} + \text{АМФ})$, а также общей активности ключевого фермента анаэробного гликолиза – лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови и его изоферментного спектра методом электрофореза на приборе ПЭФ-3. Больным основной группы в комплексном лечении в качестве гепатопротектора назначали Гепадиф®, пациентам группы сопоставления – гепатопротекторы растительного происхождения (табл.).

Таблиця. Показатели энергетического метаболизма у больных с НАСГ в сочетании с ГБ

| Показатели | Здоровые лица (n=17) | Основная группа (n=91) | | Группа сопоставления (n=91) | |
|--|----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| АТФ, мкмоль/л | 676,57±14,79 | 283,21±9,51* | 425,8±11,2 [†] | 268,34±8,70* | 295,7±9,67 |
| АДФ, мкмоль/л | 216,10±8,20 | 169,34±5,29* | 201,9±7,3 [†] | 161,50±5,51* | 170,2±6,43 |
| АМФ, мкмоль/л | 95,07±4,18 | 129,31±4,89* | 107,9±4,5 [†] | 121,41±3,23* | 116,8±4,01 |
| ЕЗ | 2,19±0,05 | 0,96±0,02* | 1,50±0,04 [†] | 0,95±0,03* | 1,05±0,04 |
| ЛДГ общ., ммоль/л ⁻¹ | 2,09±0,11 | 3,84±0,17* | 2,98±0,12 [†] | 3,63±0,14* | 3,57±0,12 |
| ЛДГ ₁₋₂ , % | 65,2±2,05 | 41,87±1,93* | 58,71±2,3 [†] | 42,12±2,03* | 45,31±2,20 |
| ЛДГ ₃ , % | 31,4±1,03 | 46,01±1,21* | 35,62±1,25 [†] | 45,59±1,16* | 42,8±1,24 |
| ЛДГ ₄₋₅ , % | 5,93±0,14 | 14,92±0,75* | 10,3±0,52 [†] | 15,37±0,38* | 14,61±0,43 |
| ЛДГ ₁₋₂ /ЛДГ ₄₋₅ | 11,07±0,72 | 2,89±0,13* | 5,81±0,29 [†] | 2,81±0,15* | 3,15±1,22 |

* Достоверность по сравнению со здоровыми лицами; [†] достоверность по сравнению с данными после лечения.

Результаты и обсуждение

Изменения энергетического обмена у обследованных больных заключались в снижении уровня основных макроэргов – АДФ и АТФ, который является основным показателем энергообеспечения клетки. Содержание АТФ в эритроцитах больных ниже по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Кроме снижения содержания АТФ, у больных наблюдалось снижение концентрации АДФ. Напротив, уровень АМФ имел тенденцию к повышению, что могло указывать на использование макроэргических соединений и деградацию вследствие этого АТФ с ее распадом в АМФ. Известно, что содержание АТФ в наибольшей степени характеризует состояние аэробного метаболизма, в то время как концентрация в крови таких фракций ЛДГ, как ЛДГ₄₊₅, является показателем анаэробного метаболизма. Как следует из данных, приведенных в таблице, содержание ЛДГ в крови повышено за счет 4 и 5 фракций, которые характеризуют анаэробные процессы, в то время как активность 1 и 2 фракций ЛДГ была пониженной. Согласно изменениям соотношения между отдельными фракциями ЛДГ (коэффициент ЛДГ₁₊₂/ЛДГ₄₊₅) снижено, что свидетельствует о существенном преобладании анаэробного гликолиза над окислительным фосфорилированием. Определение показателя ЕЗ эритронов показало его снижение у пациентов, что свидетельствует об уменьшении энергообеспечения организма. У больных НАСГ в сочетании с ГБ в основной группе после лечения наблюдалось улучшение энергетических процессов. В данной группе пациентов содержание АДФ в эритроцитах увеличилось в 1,2, а АТФ – в 1,5 раза. Повысилась интенсивность анаэробного метаболизма, о чем свидетельствует улучшение показателей ЛДГ.

Положительная динамика показателей энергетического обмена сочеталась с улучшением общего состояния и нормализацией показателей функционального состояния печени. Благоприятный эффект препарата Гепадиф® объясняется наличием в его составе карнитина. Существует мнение, что карнитин настолько важен для метаболизма жиров, что его сравнивают с ролью инсулина для метаболизма глюкозы. Карнитин обеспечивает перенос жирных кислот в митохондрии клеток, где они окисляются с выделением энергии. При дефиците карнитина жирные кислоты, не попав в митохондрии, накапливаются в цитоплазме клеток, где подвергаются окислению с образованием большого количества продуктов перекисного окисления. Карнитин участвует не только в транспорте жирных кислот в митохондрии, но и в других биохимических процессах в клетке, таких как образование и деградация жирных кислот, стероидов, фосфолипидов, синтез ацетилхолина, окисление пировиноградной кислоты, образование кетоновых тел, катаболизм некоторых аминокислот, дезинтоксикация органических кислот и ксенобиотиков,

функционирование некоторых важных ферментов – пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы. Карнитин обладает также анаболическим эффектом, принимая участие в метаболизме фосфолипидов. В ряде исследований было установлено, что L-карнитин в различных биологических системах оказывает защитное действие при апоптозе. Протективные свойства L-карнитина при апоптозе обусловлены ингибированием синтеза церамидов – мощных эндогенных промоторов клеточного апоптоза и активности каспаз, которые являются ключевыми медиаторами апоптоза.

Улучшению функционального состояния печени у пациентов с жировой болезнью печени способствует наличие в составе препарата Гепадиф® карнитина оротата, антиоксидантной фракции

экстракта печени, богатой незаменимыми аминокислотами, пептидами, антиоксидантами, микроэлементами и витаминами в хелатных формах, что улучшает метаболические процессы в печени, оказывает антиоксидантное и регенерирующее действие. Оротат обладает анаболическими свойствами, улучшает белосинтетические процессы.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что Гепадиф® оказывает положительный эффект на функциональное состояние печени благодаря полифункциональному влиянию на патогенетические механизмы стеатогепатита, среди которых наиболее важными можно считать улучшение состояния митохондрий и повышение интенсивности энергетического обмена.

3y

ГЕПАДИФ®

- СПОСОБСТВУЕТ СОХРАНЕНИЮ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОЙ КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ¹
- УСТРАНЯЕТ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО, ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО СИНДРОМОВ²
- ПРЕДОТВРАЩАЕТ ГИБЕЛЬ ГЕПАТОЦИТОВ
- ОБЛАДАЕТ ПРОТИВООТЕЧНЫМ И ЛИПОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
- НОРМАЛИЗУЕТ ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА³
- ОБЛАДАЕТ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ И ОРГАНОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
- УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ЗА СЧЕТ НИВЕЛИРОВАНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Гепадиф®
ФОРМУЛА ЗДОРОВОЙ ПЕЧЕНИ

ЛЕЧЕНИЕ:⁴

- ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА (в составе комплексной терапии)
- ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ (СТЕАТОЗА)
- ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ
- АЛКОГОЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ
- ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ГЕПАДИФ®

Состав. 1 капсула содержит карнитина оротата 150 мг (что эквивалентно 73,8 мг кислоты оротовой и 76,2 мг карнитина), антиоксидантной фракции экстракта печени 12,5 мг, пиридоксина гидрохлорида 25 мг, цианокобаламина 0,125 мг, аденина гидрохлорида 2,5 мг, рибофлавина 0,5 мг.

1 флакон содержит карнитина оротата 300 мг (что эквивалентно 147,6 мг кислоты оротовой и 152,4 мг карнитина), карнитина гидрохлорида 184 мг (что эквивалентно 150 мг карнитина), антиоксидантной фракции экстракта печени 25 мг, аденина 5 мг, пиридоксина гидрохлорида 25 мг, цианокобаламина 0,25 мг.

Форма выпуска. Капсулы и порошок для приготовления раствора для инъекций.

Фармакологические свойства. Стимулирует метаболизм жиров, биосинтетические процессы, предотвращает некроз гепатоцитов, нормализует процессы пролиферации гепатоцитов, систему печеночных ферментов и восстанавливает нормальную функцию печени, улучшает пищеварение, облегчает всасывание углеводов в тонком кишечнике, является необходимым для поддержания нормальной микрофлоры кишечника. Способствует улучшению гликогенфиксирующей, синтетической, антиоксидантной функции печени, повышает чувствительность клеток к действию инсулина, способствует инкреции инсулина.

Показания. Острый и хронический гепатит, цирроз печени (в составе комплексной терапии), жировая дистрофия печени (стеатоз), алкогольное поражение печени, интоксикация вследствие длительного приема противотуберкулезных и других препаратов.

Способ применения и дозы. Капсулы принимают внутрь. Взрослым по 2 капсулы 2-3 раза в день. Порошок применяют внутривенно капельно один раз в сутки. Средняя суточная доза для взрослых составляет 8,625 мг/кг массы тела – содержание 1 флакона препарата, растворенного в 400-500 мл 5% раствора глюкозы. Максимальная суточная доза составляет 17,25 мг/кг массы тела – содержание 2 флаконов препарата, растворенного в 400-500 мл 5% раствора глюкозы.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость компонентов препарата. Дети до 7 лет.

Побочные действия. Обычно препарат переносится хорошо. Иногда могут наблюдаться аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница), боль в животе, тошнота, рвота, диарея. Негативное влияние препарата в период беременности и кормления грудью не зарегистрировано, однако при назначении препарата Гепадиф® беременным или женщинам, которые кормят грудью, необходимо тщательно учитывать соотношение пользы от применения препарата с потенциальным риском.

Литература:

1. Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк, И.Я. Лопух, И.А. Корюля Печеночная энцефалопатия: особенности медикаментозного и диетического лечения. // Сучасна гастроентерологія № 6 (56) 2010.
2. Н.Б. Губергриц, Е.Ю. Голуб Новые возможности лечения неалкогольного стеатогепатита у больных с хронической абдоминальной ишемией. // Сучасна гастроентерологія № 4 (42) 2008.
3. И.С. Чекман, Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, В.В. Харченко Клинико-фармакологические свойства и особенности применения комбинированного гепатопротекторного препарата Гепадиф® в терапии сопровождения при приеме статинов. // Сучасна гастроентерологія № 4 (54) 2010.
4. Инструкция для медицинского применения препарата Гепадиф®

PROPHARMA

Эксклюзивный представитель:
ООО «УНИВЕРСАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА»,
г. Киев, 03680, ул. Казацкая, 120/4, литера «Є»