

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, А.И. Чернобай, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Состояние внешней среды и поражение печени

**За** последнее время на Земле произошли мощнейшие экологические потрясения, последствия которых существенным образом повлияли на здоровье населения. Это ядерные взрывы на Семипалатинском испытательном полигоне (1949-1991 г.), авария на Чернобыльской АЭС (апрель 1986 г.), разлив нефти в Мексиканском заливе (США, апрель 2010 г.), множественные лесные пожары в России (2010 г.), авария на АЭС Фукусима-1 (Япония, март 2011 г.) и другие техногенные катастрофы. Современный мир наполнен аномалиями – гравитационными, электромагнитными, акустическими, сейсмическими, иначе говоря «атмосферными взрывами».



Т.Д. Звягинцева

Экологическая агрессия окружающей среды выражается в повышенном уровне радиации, химическом загрязнении почвы, воды, высоком содержании выхлопных газов в воздухе, большом количестве промышленных отходов. Следствием этого является комплексное негативное воздействие на все системы человеческого организма, в том числе на иммунную систему и печень.

По данным ВОЗ, в мире более 2 млрд человек страдают заболеваниями печени, что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции [12]. Наряду с ростом вирусного алфавита наблюдается высокая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая чаще других заболеваний печени развивается в результате воздействия агрессивных экологических факторов: в Западной Европе распространенность НАЖБП составляет 20-30%, в странах Азии – 15%, в России – 27% [1].

На распространенность заболеваний гепатобилиарной зоны влияют ускорение темпа жизни, стресс, гиподинамия, индустриализация, загрязнение окружающей среды, возрастание количества вирусов, генетических мутаций, профессиональных и бытовых вредностей, употребления наркотиков и алкоголя, несбалансированное питание, увеличение количества больных туберкулезом, бесконтрольный прием лекарственных средств. Все это способствует многоликости нозологических форм при поражении печени и существенно затрудняет диагностику.

Многие из этих факторов сложно поддаются контролю, но тем не менее они имеют существенное негативное воздействие на здоровье человека. Одним из наиболее критических экологических предикторов развития повреждения печени (жировой дистрофии) является загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами и диоксинами [5].

По определению ВОЗ, свинец, ртуть и кадмий считаются самыми опасными тяжелыми металлами в природной среде. В последние годы определена высокая токсичность бериллия, мышьяка, селена, сурьмы, таллия, никеля, олова, ванадия, которые относятся к биологически активным элементам.

Тяжелые металлы опасны тем, что они обладают способностью накапливаться в живых организмах, включаться в метаболический цикл, образовывать

высокотоксичные металлоорганические соединения (например, метилртуть, алкил свинца), изменять формы при переходе из одной природной среды в другую, не подвергаясь биологическому разложению. Тяжелые металлы способствуют развитию у человека серьезных физиологических нарушений, токсикоза, аллергии, онкологических заболеваний, отрицательно влияют на зародыш и генетическую наследственность.

Высокотоксичная метилртуть непосредственно повреждает клеточные мембраны и митохондрии гепатоцитов, в которых индуцирует угнетение активности фермента цитохромоксидазы вплоть до развития митохондриальной цитопатии, которая сегодня является предиктором таких осложнений поздних токсикозов беременности, как HELLP-синдром, острая желтая дистрофия печени. Органические соединения ртути необратимо связывают глутатион, что уменьшает возможности метаболизма II фазы ксенобиотиков в печени.

Свинец в настоящее время является одним из самых распространенных токсичных тяжелых металлов, так как он входит в состав бензина. Так, в почве и растениях крупных промышленных городов свинца содержится в 20-30 раз больше, чем за пределами мегаполисов.

Органические соли свинца также нарушают детоксикацию ксенобиотиков, желчных кислот и продуктов перекисного окисления липидов, поскольку истощают гепатоциты по содержанию глутатионпероксидазы и сульфотрансферазы. Особая роль соединений свинца в развитии НАЖБП состоит в их универсальной способности избирательно накапливать в печени холестерин и липиды, вызывая тем самым формирование неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и билиарной недостаточности. В результате свинец вызывает митохондриальную цитопатию и снижение уровня метаболической активности гепатоцита. Избыточное накопление данного тяжелого металла вызывает поражение центральной нервной системы, половых органов, осуществляет канцерогенное, тератогенное и мутагенное действие [6, 8].

Диоксины – это группа веществ чрезвычайно высокой токсичности и биологической активности, их также называют «гормонами деградации» или «гормонами преждевременного старения». Диоксины образуются как

побочный продукт на предприятиях хлорорганического синтеза, целлюлозно-бумажных комбинатах, предприятиях цветной металлургии при горении органических материалов, сжигании промышленных и бытовых отходов, попадают в воздух, а затем в атмосферные осадки. Диоксины найдены в воздухе, почве, донных отложениях, рыбе, молоке (в том числе и грудном), овощах и т. д. Отличительная черта представителей этой группы – чрезвычайно высокая устойчивость к химическому и биологическому разложению, они способны сохраняться в окружающей среде в течение десятилетий и переноситься по пищевым цепям. Отсюда ясно, что долговременное заражение диоксинами биосферы представляет собой более серьезную опасность, чем загрязнение среды другими агентами, например хлорированными пестицидами. В то же время диоксиновые яды присутствуют в пестицидах, гербицидах, которые, в свою очередь, отравляют угодья, растения и пищевые продукты. Содержатся диоксины и в готовой продукции (бумаге, линолеуме, полихлорвиниловых изделиях).

Диоксины являются супертоксикантами, универсальными клеточными ядами, сильнейшими окислителями, они прямо повреждают фосфолипиды клеточных мембран и мембранозависимые ферменты, что нарушает трансмембранный транспорт в печени. Индуцированный диоксином цитохром P450 также оказывается биомшенно диоксином, образуя с ним устойчивый комплекс, который обеспечивает включение в клетке механизма трансформации части энергетических ресурсов в процессе одноэлектронного окисления с участием молекулярного кислорода. В результате этого, а также интенсификации ферментативных процессов становятся неизбежными образование свободных радикалов, накопление перекисей водорода и стимуляция перекисного окисления мембранных фосфолипидов (ПОЛ). Свободнорадикальные реакции ПОЛ являются существенным фактором, определяющим цитолитические эффекты диоксинов.

Попадая в организм с воздухом и водой, диоксины включаются в энтерогепатическую циркуляцию и накапливаются в наружных клеточных мембранах в органеллах клеток, разрушая их полиненасыщенные фосфолипиды. Нарушаются функциональное состояние мембран, синтез гема и

уменьшается активность микросомальных оксидаз, ответственных за окисление субстратов из окружающей среды и участвующих в окислении большого количества лекарственных средств. Диоксины снижают клеточный и гуморальный иммунитет, уровень депонирования витамина А в печени; маркерный агент диоксинов является промотором печеночного канцерогена. Основные симптомы поражения печени – фиброз, жировая дистрофия. Более сильное поражение диоксинами приводит к порфирии – повышенной фоточувствительности кожи. При хроническом отравлении диоксинами развиваются заболевания, связанные с поражением печени и центральной нервной системы. Диоксины могут вызывать иммунодефицит, генетические изменения в клетках, повышать частоту возникновения опухолей, а также обладают мутагенным и канцерогенным действием.

Все эти заболевания проявляются на фоне резкой активации диоксинами (в десятки и сотни раз) важного железосодержащего фермента – цитохрома P-448, который особенно сильно активируется в плаценте и плоде, что оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие.

К распространению заболеваний печени приводят не только профессиональные вредности, но и неоправданно широкое использование товаров бытовой химии.

Предполагается, что на фоне сохраняющихся темпов химизации промышленности и быта в ближайшие 15-20 лет частота заболеваний печени увеличится еще на 30-50%. Поэтому можно с уверенностью утверждать, что распространенность поражений печени, вероятно, гораздо превышает те цифры, чем это выявлено на практике [5].

Увеличение количества автомобильного транспорта в городе приводит к образованию фотохимического смога, источниками которого являются окислы азота, угарный газ и углеводороды, содержащиеся в выхлопных газах. Все это обуславливает накопление в приземных слоях озона, относящегося к ядовитым веществам и являющегося сильнейшим окислителем.

Многие экзогенные ксенобиотики (соли тяжелых металлов, сажа, смог, окись углерода) имеют гепатотоксичность, в основе которой лежит их способность активировать процессы свободно-радикального окисления. В результате этого в организме реализуется

так называемый окислительный стресс — один из центральных звеньев в патогенезе большинства неинфекционных заболеваний, в том числе болезни печени [6].

Печень является главным органом метаболизма ксенобиотиков и подвержена их токсическому влиянию. Наиболее восприимчивы к токсическому поражению гепатоциты 3 зоны ациноса, они получают меньшее количество питательных веществ и кислорода. В организме детоксикацию ксенобиотиков (биотрансформацию) осуществляют специальные ферментные системы и мембраноассоциированные рецепторы, регулирующие их активность.

В I фазу детоксикации происходит активация чужеродных ксенобиотиков с помощью ферментов семейства цитохрома P450 или микросомальных эпоксидгидролаз (mEPOX), образуя короткоживущие промежуточные электрофильные метаболиты, которые обладают генотоксичными свойствами.

Во II фазу детоксикации промежуточные метаболиты с помощью ферментов семейств глутатионтрансферазы (GSTM), УДФ-глюкуронсульфотрансферазы (UDF), N-ацетилтрансферазы (NAT) превращаются в водорастворимые нетоксичные продукты и выводятся из организма.

Печень как центральный орган гомеостаза и метаболизма играет большую роль в пластических и энергетических процессах и включается в адаптивно-компенсаторные реакции организма при всех экзогенных и эндогенных неблагоприятных воздействиях (вирусов, простейших, гельминтов, лекарственных препаратов, которые метаболизируются в печени, ГМО, ксенобиотиков, свободных радикалов и др.).

В условиях экологического стресса важным является сохранение регенераторной, структурной и метаболической целостности печени. Установлены основные типы повреждений и регенерации печени, а также определена большая пластичность тканевых и внутриклеточных структур при широком спектре эндогенных и экзогенных воздействий на организм [9].

Морфофункциональные нарушения печени могут сопровождаться изменениями процессов восстановления и пластического обеспечения всех органов и систем организма в целом. Исход приспособительных процессов организма в значительной мере зависит от надежности дезинтоксикационной, синтетической, антиоксидантной, метаболической функций печени [8].

Экологический дисбаланс и агрессия экзогенных токсичных ксенобиотиков способствуют формированию хронической экологической интоксикации организма. При этом запускаются патогенетические механизмы, точкой приложения которых являются фосфолипиды клеточных мембран (эндогенный дефицит эссенциальных фосфолипидов — ЭФЛ — наблюдается при токсичных воздействиях), инфильтрация мембран холестерином, дисфункция митохондрий, нарушение энергетических и пластических

функций гепатоцитов, истощение антиоксидантной защиты и активация процессов ПОЛ, клеточные мутации и др., что диктует необходимость использовать в коррекции данной патологии экзогенных ЭФЛ Эссенциале форте Н [6, 8].

Лечение экологически обусловленных заболеваний печени основывается на традиционных принципах с учетом этиологии, наличия фоновых заболеваний и факторов риска. Главными составляющими лечения являются режим и устранение предикторов, в первую очередь алкоголя, сбалансированная диета, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов. Восстановление экологического дисбаланса является долгосрочным мероприятием и далеко не всегда возможным на современном этапе развития общества [8].

Рациональная модификация образа жизни, режимные мероприятия и сбалансированное адекватное питание — факторы, которые зависят непосредственно от пациента, способствуют улучшению качества жизни, улучшению социальной и физиологической адаптации.

В дальнейшем проводится коррекция метаболических (гиперлипидемии и гипергликемии) и антиоксидантных (активации ПОЛ и депрессии антиоксидантной защиты) нарушений, использование пре- и пробиотиков, дифференцированное назначение гепатопротекторов-антиоксидантов.

**С позиции доказательной медицины патогенетически обоснованным является использование эссенциальных фосфолипидов, восстанавливающих нарушенные физиологические функции печени в условиях экологического кризиса.**

Применение ЭФЛ в условиях экологического стресса начинают как можно раньше, при первых клинических симптомах заболевания, изменении лабораторных критериев и/или появлении первых ультразвуковых признаков, сочетающихся с анамнестическими и субъективными данными.

Механизмы действия Эссенциале форте Н хорошо изучены. Всего проведено 248 клинических исследований, из них 48 простых слепых и 21 двойное слепое исследование с участием более 14 тыс. пациентов, в ходе которых доказаны высокая терапевтическая эффективность и безопасность препарата Эссенциале форте Н и Эссенциале Н при различных заболеваниях печени [3, 7].

**Эссенциале форте Н обладает уникальным механизмом восстановления мембранных ферментов: это касается не только фосфатидилметилтрансферазы (фермента наружной и внутренней мембраны гепатоцита), но и ферментов митохондрий.**

В условиях оксидативного стресса, развивающегося при воздействии на организм экологических токсикантов, гепатозащитное действие ЭФЛ основывается на ингибировании процессов ПОЛ, в частности, влиянии

на супероксиддисмутазу и малоновый диальдегид, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Восстанавливая наружную мембрану полиненасыщенных жирных кислот в гепатоцитах, ЭФЛ уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым снижая скорость образования свободных радикалов [18].

Для обеспечения стабильной эффективности лечения экологических повреждений печени следует назначать высокие дозы ЭФЛ: Эссенциале форте Н 10 мл внутривенно в течение 14 дней, затем по 2 капсулы 3-4 раза в сутки длительно — до 6 мес.

Высокая терапевтическая эффективность Эссенциале-форте Н обусловлена следующими механизмами:

- универсальной цитопротекцией за счет встраивания молекул ЭФЛ в мембраны и заполнения щелей в них;
- антиоксидантным действием: уменьшаются проявления оксидативного стресса путем подавления образования свободных радикалов через ферментную систему цитохрома CYP2E1;
- торможением синтеза провоспалительных цитокинов;
- образованием липопротеиновых комплексов, транспортирующих в крови холестерин;
- осуществлением биосинтетических процессов в организме;
- восстановлением липидного и углеводного обменов в рамках метаболического синдрома;
- подавлением трансформации жиронакапливающих клеток (липоцитов) в фибробласты;
- улучшением функций митохондрий (последние на 30% состоят из фосфолипидов) и микросом; восстановлением нарушенных мембранозависимых ферментных систем (мембраносвязанной цитохромоксидазы) и рецепторов благодаря мембранотропным эффектам препарата.

Вследствие восстановления структурной целостности мембран снижается степень жировой инфильтрации печени, уменьшается выраженность воспаления в печеночных дольках и перипортальных зонах.

Эссенциале форте Н применяют для восстановления нарушений обмена веществ при ряде заболеваний [5, 12]. ЭФЛ используют в схемах терапии при радиационном синдроме, для коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом, различными метаболическими нарушениями (инсулинорезистентностью) как адъювантное средство при лечении вирусных гепатитов, ишемической болезни сердца, ожирения, на фоне полихимиотерапии, противотуберкулезной терапии. ЭФЛ получили широкое применение для лечения токсикозов беременности, профилактики изменений со стороны печени у беременных, особенно у женщин с избыточной массой тела, при наличии сопутствующих заболеваний в качестве «прикрытия побочных эффектов» при массивной антибактериальной терапии, при агрессивной НПВС-терапии, коррекции атерогенной дислипидемии (статины,

фибратами), для уменьшения гепатотоксичности при лечении глюкокортикоидами, психотропными средствами и др. В качестве мембраностабилизатора Эссенциале форте Н используется в комплексной терапии пневмонии и псориаса как вспомогательное средство, что позиционирует гепатопротекцию как общетерапевтическую проблему и позволяет врачам различных специальностей назначать данный препарат.

В результате возрастания влияния проблем, связанных с охраной окружающей среды, требуется воспитывать экологическое сознание у населения, принимать быстрые и эффективные решения, чтобы снизить риск экологических катастроф.

**Применение Эссенциале форте Н в клинической практике у больных с экологически обусловленными хроническими заболеваниями печени показало, что препарат является универсальным мембранопротектором, обуславливает антирадиационное, антиоксидантное, антиатерогенное, антиоксидантное, реологическое, антицитолитическое, антифибротическое действие.**

Эссенциале восстанавливает биосинтетические, метаболические процессы в гепатоците, его дезинтоксикационный и энергетический потенциал. За счет комплексного влияния на различные звенья патогенеза эффективен в качестве монотерапии, способствует повышению приверженности пациентов к лечению и улучшению качества их жизни.

### Литература:

1. Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени // РМЖ. — 2011. — № 28. — С. 1766-1769.
2. Гундерманн К.-Й. Эссенциальные фосфолипиды в лечении острых и хронических заболеваний печени // Здоров'я України. — 2009. — № 20 (225). — С. 58-59.
3. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // Лечащий врач. — 2010. — № 2. — С. 43-45.
4. Житникова Л.М. Эссенциальные фосфолипиды в практике интерниста // РМЖ. — 2011. — № 28. — С. 1741-1745.
5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Экологический «стресс» и эссенциальные фосфолипиды // Здоров'я України. — 2010. — № 7. — С. 61-63.
6. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Хронические заболевания печени. — Харьков, 2011. — 256 с.
7. Gundermann K.-J., Kuenker A., Kuntz E., Ydzik M.D. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // Pharmacological reports. — 2011. — 63. — С. 643-659.
8. Пройдак А. Эссенциальные фосфолипиды в лечении жировой болезни печени // Здоров'я України. — 2012. — № 9. — С. 34-35.
9. Топчий Н.В., Топорков А.С. Эссенциальные фосфолипиды — выбираем оптимальный вариант // РМЖ. — 2012. — № 4. — С. 7-13.
10. Шагина Л.А., Бобров С.В. Применение эссенциальных фосфолипидов у лиц, подвергшихся воздействию химических экологически-производственных факторов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2004. Т-14. № 1. — С. 3-9.
11. Mudipalli A. Lead hepatotoxicity and potential health effects // Indian J. Med. Res. — 2007. — Vol. 126. — P. 518-527.
12. Metabolic liver diseases. In: Thomas Malh and John O'Grady. Fast Facts: Liver Disorders // Health Press Limited. — Abingdon. — 2006. — P. 49-60.
13. Thomas Mahl, John O'Grady Fast Facts: Liver Disorders // Health Press Limited, Elizabeth House. — Abingdon. — 2006. — 116 p.